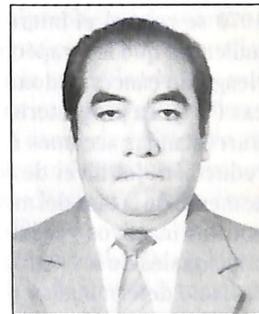


Test de Estimulación con Progesterona en la Detección de Hiperestrogenismo en mujeres Post-menopáusicas asintomáticas

Drs. Juan Serrepe A. *, Juan Silva S. **, Félix Mesta C. ***, Segundo Vigo A. ***.



RESUMEN

Con el propósito de estudiar la utilidad del test de provocación con progesterona para la detección precoz de patología endometrial en mujeres postmenopáusicas asintomáticas; procedimos a la aplicación de 250 mg. de Caproato de Hidroxiprogesterona vía IM a 70 mujeres postmenopáusicas asintomáticas, captadas en el consultorio externo de Ginecología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - IPSS - Chiclayo. Se consideró el test positivo o negativo de acuerdo con la presencia o ausencia de sangrado uterino; se esperó 30 días y a todas las pacientes independientemente del resultado se sometieron a la biopsia con cureta de Novak; para posteriormente efectuarse el estudio histológico del endometrio. El test positivo mostró el 14.29% de endometrio hiperplásico en mujeres postmenopáusicas asintomáticas; permitiendo en el futuro un poder selectivo de las pacientes, puesto que el curetaje diagnóstico estará dirigido sólo a las postmenopáusicas que sangran con el test y de esta manera detectar e instituir en forma precoz el tratamiento de lesiones consideradas en algunas mujeres como premalignas para el carcinoma endometrial.

Palabras Claves: Test de estimulación, postmenopausicas, mujeres, progesterona

INTRODUCCION

Toda mujer experimenta en la postmenopausia, una disminución progresiva de esteroides como consecuencia de la depleción folicular ovárica y los cambios involutivos en este órgano, entre los que se destaca la esclerosis arteriolar obliterativa y la fibrosis cortical^(1,2). No obstante, el ovario postmenopáusico no es un órgano completamente inactivo, algunas de sus estructuras pueden convertirse en unidades esteroideogénicas activas⁽²⁾.

Por otra parte la estrona, principal estrógeno producido en la postmenopausia, deriva predominantemente de la aromatización periférica de la androstenediona, cuya cantidad se incrementa adicionalmente con la edad, obesidad,

STIMULATION TEST WITH PROGESTERONE IN DETECTION OF HYPERSTROGENISM IN ASINTOMATIC POSTMENOPAUSAL WOMEN SUMMARY

In order to demonstrate the usefulness of the Progesterone Provocation Test (PPT) for early detection of endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal women, we injected 250 mg. of Hidroxiprogesterone - caproato intramuscularly to 70 postmenopausal women who went for Gynecology consult at External Attention Service of "AAA" National Hospital IPSS Chiclayo. According to presence or absence of uterine bleeding the PPT was considered negative or positive in a time of 30 days. All women were given biopsy of endometrium by Novak - curette and then sent for histopathologic study. The positive PPT showed 14.29% of hyperplastic endometrium. That is stimulated oestrogenically, and on the contrary the negative PPT had 1.43% of hyperplasia endometrium. The sensibility got 90.9% and the specificity 100%. We conclude that PPT-positive gets relation with hyperplastic endometrium of asymptomatic postmenopausal women meanly. So, this permit us to select patients who bleed with the PPT for practice D and C diagnostic and give early treatment to lesions considered high risk of endometrial carcinoma.

Key words: Stimulation test, postmenopausal, womwn progesterone

enfermedades hepáticas, hipertiroidismo, etc. El estradiol, en esta etapa de la vida, deriva mayormente de la estrona.

En consecuencia, en la población postmenopáusica, pueden existir mujeres con niveles estrogénicos iguales o mayores a los considerados normales en la edad reproductiva y por lo tanto no requerirán terapia de sustitución hormonal, e incluso pueden estar propensas a desarrollar patología endometrial premaligna o maligna o el hiperestrogenismo ser expresión de un tumor funcionante del ovario.

El endometrio es el órgano blanco de la acción de las hormonas esteroideas. El concepto de que los estrógenos pueden producir cambios hiperplásicos, inclusive malignos, en tejidos sensibles no es nuevo^(3,4). A mediados de

(*) Jefe del Servicio de Ginecología

(**) Asistente del Servicio de Ginecología

(***) Internos de Medicina.

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - IPSS Chiclayo - Perú

1970 se renovó el interés ya que estudios retrospectivos indicaron que la terapéutica con estrógenos aumentaba el riesgo de cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas^(5,6,7). La progesterona y todos los progestágenos contrarrestan las acciones de los estrógenos por medio de la reducción del nivel de los receptores de estrógenos, el aumento de la tasa del metabolismo del estradiol a los compuestos inactivos y la interferencia con las acciones transcripcionales de los estrógenos a través de mecanismos todavía no determinados^(8,9,10).

Existen muchas pruebas, de confiabilidad variada, para identificar directa o indirectamente el estado de hiperestrogenismo en la postmenopáusica que contraindicaría innecesario el uso de hormonoterapia de reemplazo o que permitiría catalogarla como de alto riesgo para cáncer de endometrio; entre estas se incluye la citología hormonal vaginal, el patrón de hehecho del moco cervical, la biopsia del endometrio, la medición de gonadotropina sérica y de las concentraciones de estrógenos en suero y orina y otras pruebas más sofisticadas como la detección de marcadores tumorales. Sin embargo el Test de Provocación con Progesterona (TPP), que es altamente confiable y con menor penetración corporal, detecta la proliferación endometrial provocada por estrógenos, exógenos o endógenos al producir hemorragia por supresión hormonal, detectando de esta manera en forma indirecta un estado de hiperestrogenismo.

Gambell et. al. (11), propusieron en 1980 el TPP para identificar menopáusicas con alto riesgo para cáncer endometrial, y utilizaron progestágenos por vía oral. Hanna et. al. (12), en 1983 aplicaron el test con 100 mg. de progesterona intramuscular.

Queremos demostrar que el TPP es altamente eficaz en la detección de estados de hiperestrogenismo en la postmenopáusica. La importancia de este estudio radica en la aplicación de esta prueba, poco costosa y menos invasiva en la detección de estados hiperestrogénicos en la postmenopáusica en quien, por una parte evitaría la utilización de la terapia de sustitución estrogénica con el consiguiente ahorro económico y por otra alerta a la búsqueda de lesiones endometriales premalignas o malignas o de tumores funcionantes del ovario.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos a setenta mujeres postmenopáusicas asintomáticas seleccionadas al azar, ambulatoriamente, en el consultorio externo de Ginecología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - IPSS Chiclayo, en un período comprendido desde el primero de agosto de 1994 hasta el 30 de marzo de 1995.

Conceptuamos como postmenopáusicas a las mujeres con una edad igual o mayor de 40 años, con amenorrea de por lo menos 1 año.

La edad de las postmenopáusicas estudiadas varió de 43 a 75 años.

En todas se empleó una hoja protocolo que incluía si había recibido o no tratamiento hormonal y su diagnóstico. Todas fueron sometidas al TPP, para lo cual se les administró 250 mg. de Caproato de Hidroxiprogesterona intramuscular y, para la evaluación se esperó 30 días para que informen si había o no sangrado endometrial.

TABLA 1.- RESULTADO HISTOLOGICO DE ENDOMETRIO EN 70 MUJERES POSTMENOPAUSICAS POSTERIOR A TEST DE PROVOCACION DE PROGESTERONA

Endometrio	Test Negativo		Test Positivo	
	Nº	%	Nº	%
Estroma y escasas glándulas	14	20.00	-	-
Atrófico	45	64.28	-	-
Hiperplasia simple	1	1.43	9	12.86
Hiperplasia Adenomatosa	-	-	1	1.43
Hiperplasia Atípica	-	-	-	-

TABLA 2.- HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO EN RELACION AL TPP EN 70 MUJERES POSTMENOPAUSICAS

Endometrio	Test de Progesterona		Total	% Positivo
	Positivo	Negativo		
No Hiperplásico	0	59	59	0
Hiperplásico	10	1	11	90.9
Total	10	60	70	14.28

TABLA 3.- SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL TPP EN 70 MUJERES POSTMENOPAUSICAS SINTOMATICAS

	Hiperplasia	No Hiperplasia	Total
PPP (+)	10	0	10
PPP(-)	1	59	60
Total	11	59	70

La sensibilidad fue del 90.9%
La especificidad fue del 100%

El test fue considerado positivo o negativo, de acuerdo a la presencia o ausencia de sangrado uterino respectivamente. Todas las pacientes fueron sometidas a biopsia

con cureta de Novak para su estudio histológico. La tabla de clasificación de los resultados histológicos incluía:

- Estroma y escasas glándulas endometriales.
- Endométrico atrófico.
- Hiperplasia endometrial simple o quística.
- Hiperplasia endometrial adenomatosa.
- Hiperplasia endometrial atípica.
- Cáncer de endometrio.

DISCUSION

El Test de Provocación con Progesterona consiste en la administración de dosis adecuadas de estos esteroides durante cierto tiempo; si actuaron sobre el endometrio suficientemente estimulado por estrógenos, provoca, después de interrumpirse su administración, un sangrado uterino por privación hormonal⁽¹³⁾.

Este test es un método simple y no invasivo de determinar estrógenos, endógenos y exógenos; que están presentes en cantidades adecuadas de causar proliferación endometrial; de allí su introducción como test propeuéutico en postmenopáusicas por Gambell et. al.⁽¹¹⁾.

Como se ve en la tabla 1: la histología del endometrio demostró que los pacientes con test negativo presentaron ausencia o escaso endometrio (20%) y endometrio atrófico (64.28%). Además una paciente (1.43%) presentó hiperplasia simple. Dentro de los pacientes con test positivo 9 (12.86%) han presentado hiperplasia simple y 1 (1.43%) hiperplasia adenomatosa. Es decir, hubo cerca de 85% de endometrio no hiperplásico y 15% de endometrio hiperplásico.

El 85% pues, presentó endometrio inactivo, como era de esperar en la postmenopáusica. Este resultado demuestra predominio en post menopáusicas de endometrio inactivo, confirmando lo hallado por otros actores. El 15% de endometrio activo es levemente menor a lo hallado por otros autores, esto es 16.4% y 32.5%^(14, 15, 16, 17).

El hallazgo de 20% de presencia de material constituido por fragmentos de estroma y escasas glándulas endometriales en cantidades tan reducidas no aptas para el diagnóstico correcto no difiere del brindado por la literatura, la cual, señala variación entre 6 a 28% en asintomáticos^(18, 19, 20, 21, 22), cuyos autores relataron que en postmenopáusicas, no es nada común obtener material insuficiente por medio de curetaje y biopsia uterina; exactamente por ser endometrio atrófico. En nuestro estudio el test de provocación con progesterona fue positivo en 10 mujeres (14.29%), cifra que se halla dentro de los límites reportados por la literatura que son 12.8% a 35%^(11, 23, 24).

Se constata en la tabla 2 que el porcentaje del test positivo es significativamente mayor en postmenopáusicas con endometrio hiperplásico, que en las portadoras del endometrio no hiperplásico. Estos se observa, en los estudios hechos por Hanna y et. al.⁽¹⁸⁾ que realizaron el test de

progesterona en pacientes con hiperplasia adenomatosa observaron haber correlación significativa entre aquellas lesiones y el sangrado posterior a la estimulación con progesterona. El test de progesterona es positivo en mujeres con hiperplasia endometrial, por causa de existencia en todos los casos de receptores de progesterona físicoquímicamente similares y en niveles idénticos a los de endometrio proliferativo avanzado^(25, 26).

En el estudio hecho por Hanna et. al.⁽¹⁸⁾, en 30 pacientes de riesgo para carcinoma endometrial y tomando estrógenos en postmenopáusica, se sometieron al test de progesterona, teniendo como resultado 5 pacientes con resultados positivos; en 3 de los cuales tenía hiperplasia adenomatosa; siendo una de ellas atípica. En las 25 personas que no tuvieron hemorragia por supresión la histología fue del todo normal. No hubo adenocarcinoma en los grupos y aunque el número de pacientes fue pequeño, la diferencia fue significativamente estadística ($p < 0.001$). En la segunda fase de este estudio, en la cual los autores probaron este concepto en 10 pacientes con hiperplasia adenomatosa definida, el test de provocación produjo hemorragia por supresión en 9; confirmando la actividad de estas pruebas para detectar patología endometrial anormal.

En la tabla 3, se puede observar que mostramos una sensibilidad del 90.9% con una especificidad del 100%. En estudios realizados por Marcia M. y Colsen 1993 (27.28%) encontraron una sensibilidad para la detección de actividad proliferativa endometrial del 76% con una especificidad del 100%.

Por todos los aspectos estudiados y discutidos consideramos que el test de provocación con progesterona puede ser aplicado fácilmente a todas las postmenopáusicas; permitiendo a la vez un poder selectivo ya que lleva a curetaje uterino sólo a los pacientes que sangran (test positivo) de esta manera tendremos la oportunidad de ahondar los estudios para determinar la causa del hiperestrogenismo e instituir tratamiento temprano y adecuado

CONCLUSIONES

- 1) El Test de Provocación con Progesterona mostró asociación significativa con endometrio hiperplásico en mujeres postmenopáusicas.
- 2) El Test de provocación con Progesterona tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección precoz de patología endometrial en postmenopáusicas asintomáticas.

Sugerencias:

El Test de Provocación con Progesterona por su selectividad, aceptabilidad, fácil ejecución y bajo costo: debe ser aplicada a todas las mujeres postmenopáusicas con útero intacto, antes de ser sometidas a terapia estrogénica de

sustitución para determinar si realmente la requieren y sobre todo a las mujeres que presentan factores de riesgo de padecer patología endometrial.

Correspondencia:

Juan Serrepe Ascencio

Av. Libertad 332 - Santa Victoria

Chiclayo - Perú

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Lang WR, Apunte GE:** Gross and Microscopic Anatomy of the Aged Female Reproductive Organs. Clin. Obstet. Gynecol. 1967, 10: 454 - 465.
- 2) **Bigelow B:** Comparison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopause. Obstetric. Gynecol. 1958, 11: 487 - 513.
- 3) **Koss LG, Scheriberg K, Moussoubis H, Overlander SG:** Endometrial Carcinoma and its precursors; Detection and Screening. Clin. Obstet. Gynecol. 25: 49 - 61, 1982.
- 4) **Garnet JD:** Constitutional Stigmas associated with endometrial carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol, 76: 11 - 19, 1958.
- 5) **Mack T, & Casagrande FT:** Epidemiology of Gynecologic Cancer: II. Endometrium, ovari, vagina, vulva. in: Coppleson, M. ed. Gynecological Oncology - Fundamental Principles and Clinical Practice. 1a. ed. Edimburg. Churchill & Livingstone, 1981. p. 19 - 35.
- 6) **Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL:** Association of Exogenous Estrogen and Endometrial Carcinoma. N. Engl. J. Med, 293: 1164 - 1167, 1975.
- 7) **Yen SSC:** The Biology of menopause. J. Reprod. Med, 18: 287, 1982.
- 8) **Cary WH:** A method of obtaining endometrial smears for study or their cellular connect. Am J. Obstet. Gynecol, 46: 422 - 424, 1983.
- 9) **Conier E:** The pipelle: A disposable device for endometrial biopsy. Am J. Obstet. Gynecol, 148: 109 - 110, 1984.
- 10) **Cramer DW, & Kanapp RC:** Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen. Obstet. Gynecol, 54: 521 - 526, 1979.
- 11) **Gambell JR, RD, Masse FM, Castañeda TA, Udenas AJ, Ricci CA, Wright JM:** Use of the progestagen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. Obstet. Gynecol, 55: 732 - 738, 1980.
- 12) **Hanna JH, Kim Brady W, Hill JM, Phillips GI:** Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983, 147: 872 - 875.
- 13) **Speroff L, Glass RN, Kase NQ:** Dysfunctional uterine bleeding. In Clinical Gynecologic Endocrinology Infertility. 3a. ed. Baltimore, Williams Wilkins, 1, 983 b. p. 225 - 242.
- 14) **Safee IE, De Motta AW, De Falaschi AM, Olcese JE, Lotfy H:** Lesiones precursoras del cancer endometrio. Obstet. Ginecol, Latinoam, 42: 144 - 150, 1984.
- 15) **Alves de Lima Fo. O, & Pereira de Carvalho WD:** Tumores feminizantes e carcinoma do endometrio. In: Tumores Funcionantes do ovario. 1a. ed. Sao Paulo. Manole, 1987, p. 65 - 67.
- 16) **Mansour FS, & Baradi AF:** Enzyme histochemical study on postmenopausal endometrium in sympom-free patients. Am. J. Obstet. Gynecol, 97: 109 - 116, 1967.
- 17) **Alves del Lima Fo. O, Vasserman J, Bacarat EC:** Aspecto histológico do endométrico na pós-menopausa. J. Bras. Ginec, 87: 303 - 310, 1979.
- 18) **Hanna AF:** The "Physiology" of the climaterium. Clin. Obstet. Gynecol, 20: 397 - 406, 1986.
- 19) **Ferency A, & Gelfand MM:** Outpatient endometrial sampling with endometrial biopsy. Obstet. Gynecol, 63: 295 - 302, 1984.
- 20) **Ferency A, Shore M, Guralnick M, Gelfand MM:** The Kevorkian curette - An appraisal of its effectiveness in endometrial biopsy. Obstet. Gynecol, 63: 295 - 302, 1984.
- 21) **Kneale BLG:** Adjuvív and therapeutic progestins in endometrial cancer. Clin. Obstet. Gynecol, 13: 739 - 809, 1986.
- 22) **Koss LG, Sheiber K, Moussouris H, Oberlander SG:** Endometrial carcinoma and its precursors Detection and screening. Clin. Obstet. Gynecol, 25: 49 - 61, 1982.
- 23) **Erny R, & Serradimigni F:** Despitage des hiperplastics et des cacers de l'endomètre. Rev. fr. Obstet. Gynecol, 79: 91 - 96, 1984.
- 24) **Erny R, Isnard S, Boublil L:** Tests aux progestatifs après la ménopause. Rev. fr Gynecol. Obstet, 81: 195 - 198, 1986.
- 25) **Ehrlich CE, Young PCM, Cleary RE:** Cytoplasmatic progesterone and estradiol receptors in normal, hiperplastic and carcinomatus endometrial: Therapeutic implications. Am. J. Obstet. Gynecol, 141: 539 - 546, 1981.
- 26) **Ciocca DR, Puy LA, Adams DJ, Mc Guire WL:** The presence of an estrogen-regulated protein detected by monoclonal antibody on abnormal human endometrium. J. Clin Endocrinol. Metab, 60: 137 - 143, 1985.
- 27) **Adessi GL, Prost O, Agnani G, Petitjean A, Bernod J:** Estrone Sulfatase activity in normal and abnormal endometrium. Arch. Gynecol, 236: 13 - 18, 1984.
- 28) **Agnani G, Prost O, Petitjean A, Bernnod J, Adessi GL:** Oestrone sulphatase activity i normal and pathological endometria. In: Van Herendal, H. & B; Riphagen, FE; Goessens, L; Van Der Pas, H, eds. The Climateric an update. Lancaster. MTP Press, 1984. p. 83 - 86.