

1217
3
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA**

**HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL EN
PACIENTES PERIMENOPAUSICAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A :

DR. JOSE ANTONIO AMADOR RUEDA

HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA ISSSTE.

HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE.

MEXICO, D. F.

1985



**TESIS CON
FALDA DE ORO**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

Página.

PRIMERA PARTE.

Introducción y "Fundamento.	1
Datos Históricos.	4
Embriología del Tracto Genital Femenino.	7
Histología del Endometrio.	11
Fisiología.	15
Fisiopatología.	21
Etiología.	24

SEGUNDA PARTE.

Objetivo.	30
Material y Método.	31
Resultados.	33
Conclusiones.	38
Comentario.	40
Bibliografía.	42

PRIMERA PARTE.

INTRODUCCION.

Crea inquietud clínica e incertidumbre diagnóstica en los servicios de urgencias de Gineco-Obstetricia la mujer en edad perimenopáusicas que acude a consulta por presentar como único síntoma una hemorragia genital, hiper y/o polimenorrea, y que mediante interrogatorio, examen físico general, exploración armada de vagina y palpación pélvica bimanual no se detecta evidencia patológica macroscópica que pudiera orientar hacia un diagnóstico inicial confiable; quedando siempre la interrogante; ¿será un problema endocrino?; ¿será una neoplasia?; ¿benigna o maligna?; ¿maligna en sus etapas iniciales?.

Considerando que la principal condición para llevar a cabo un tratamiento adecuado en cualquier tipo de padecimiento, establecer un diagnóstico lo más exacto posible, es necesario en este tipo de pacientes conocer el substrato histopatológico endometrial --- subyacente, pues sería catastrófico una conducta terapéutica hormonal sin haber descartado antes la posibilidad de una lesión orgánica o alguna premaligna y que posteriormente se haga ese diagnóstico en etapa avanzada de la enfermedad.

FUNDAMENTO.

Los trastornos en la función menstrual son uno de los problemas que con mayor frecuencia se presentan en la práctica Ginecológica. Las alteraciones de la menstruación en su frecuencia, inten-

sidad y duración tienen diversas causas, pero en la mayoría de las -
ocaciones son una expresión de un mecanismo ovulatorio anormal (5).-
En la etapa perimenopáusica de la vida de la mujer esto adquiere ---
gran importancia, ya que aumenta la incidencia de hemorragia uterina
anormal tanto de origen orgánico, benigno o maligno, como de origen
disfuncional, fisiológica o patológica.

Durante la tercera y cuarta décadas de la vida los intervalos entre-
las menstruaciones disminuyen gradualmente. Se ha demostrado que el
intervalo promedio entre las menstruaciones cae de 27.8 días a la --
edad de 20 años a 27.2 a los 30 y a 26.2 a los 40 años,(11). Sherman
y Korenman, (10), han demostrado que este intervalo menstrual es --
secundario a una fase folicular acortada.

Iniciando siete años antes de la menopausia, se incrementa dramati--
camente la incidencia de ciclos menstruales anormales cortos o largos
Durante esta misma etapa la variabilidad media de los intervalos mens-
truales en una misma mujer se incrementa.

Es evidente que la mayoría de las mujeres observan esta variación -
durante los cinco años que preceden a la menopausia. La regularidad-
menstrual que se observa en el 90% de las mujeres antes de los 40 --
años de edad persiste hasta la menopausia sólo en un 10%. En conse-
cuencia, los trastornos menstruales perimenopáusicos son la regla, -
más que la excepción.

La hemorragia uterina anormal es un síntoma, no un diagnóstico o --
enfermedad. El conocido adagio de que, "en la mujer postmenopáusica
la hemorragia genital es un síntoma de cáncer hasta no demostrar lo
contrario", sigue siendo válido. Extrapolándolo a la paciente peri-

menopáusicas, todos los Ginecólogos saben que existen causas benignas y malignas de este síntoma; pero aún en presencia de una causa aparentemente benigna de hemorragia genital, en la práctica no se puede confiar en que ésta por sí misma explique la hemorragia de la paciente y estar seguro de que no existe un cáncer subyacente. Solamente en raras ocasiones se puede estar suficientemente seguro de que una causa aparentemente inocente de hemorragia perimenopáusica, y con mayor énfasis en la postmenopáusica, es la verdadera explicación en algún caso individual. Cuando una paciente se presenta con este síntoma es necesario llevar a cabo los procedimientos necesarios y adecuados para excluir el cáncer en alguno de los órganos genitales (4).

DATOS HISTORICOS.

Por inferencia, es indudable que la patología del tracto genital femenino es tan antigua como la mujer misma, en la escala evolutiva. Sin embargo, es sabido que la menstruación, y consecuentemente sus trastornos, siempre se ha considerado como un tabú en las culturas antiguas y en las sociedades relativamente recientes. No se encuentran reportes en la literatura antigua sobre la explicación que se diera a las anomalías de la función menstrual.

Los progresos realizados en el conocimiento del mecanismo y significado de la menstruación pueden apreciarse mejor haciendo contrastar, sobre el nebuloso fondo de épocas anteriores nuestros conceptos actuales, netamente definidos (8).

Antes de principios de siglo, Pfluger, sugirió que la menstruación se debía a una hiperemia de la pelvis, despertada reflejamente a través del sistema nervioso por la maduración de folículos de DeGraaf en el ovario. Esto se consideró un gran adelanto sobre la teoría anterior, llamada lunar, que relacionaba la menstruación con el ciclo de la luna.

Precisamente en 1900, Knauer, demostró la naturaleza endocrina del ovario mediante experimentos de extirpación y trasplante quirúrgico. En 1903, Fraenkel aclaró la función del cuerpo lúteo como órgano endocrino demostrando que su extirpación en los primeros días del embarazo causaba invariablemente la resorción de los embriones de conejo. El ciclo vital del folículo y cuerpo lúteo pronto fue objeto de estudios y cuando Hitschman

y Adler describieron en 1908 el ciclo histológico en el endometrio, casi de inmediato fue posible relacionar cronológicamente los ciclos ovárico y endometrial.

Adler, pudo informar en 1912 los primeros experimentos con buen éxito hechos con un extracto ovárico que restauraba las alteraciones -- atróficas aparecidas en el útero de una cobaya castrada. En 1915, -- Schroeder publica un estudio histológico de útero y ovarios en el -- cual concluye que el trastorno hemorrágico al cual dió el nombre de metropatía hemorrágica depende de una persistencia anormal de folículo los sin romper. Sin embargo, el hecho que más adelantó el estudio -- del ciclo reproductor fue el descubrimiento por Stockard y Papanicolaou, en 1917, de que la vagina y el útero de los animales sufren -- alteraciones cíclicas precisas. Esta técnica de laboratorio fue la que permitió en realidad aislar e identificar finalmente las hormonas ováricas; La progesterona en 1929 y el estradiol en 1936.

Estos descubrimientos sirvieron de base, para posteriores investigaciones que han culminado hasta el estado actual de nuestros conocimientos con el esclarecimiento de los mecanismos neuroendocrinos que regulan la función menstrual.

En lo que respecta a la hemorragia uterina anormal, ya se mencionó -- la publicación de la Metropatía Hemorrágica de Schroeder en 1915.

Novak, publica estudios de correlación endocrino histopatológica para dilucidar las causas de hemorragia uterina anormal en 1917, 1924- y 1931. En 1947, McKelvey, publica su estudio clínico patológico -- sobre la descamación irregular del endometrio como causa uterina ---

anormal (7).

En las décadas de los 50s y 60s aparecen numerosas publicaciones referentes a la patología endometrial; pero no es sino hasta 1970 que aparece una clasificación útil para sistematizar el estudio de las--
pacientes con hemorragia uterina anormal (9).

EMBRIOLOGIA DEL TRACTO GENITAL FEMENINO.

EL CONDUCTO DE MULLER.

Ya en embrión de 11 milímetros pueden distinguirse los conductos wolfianos, o conductos escretorios del mesonefros.

En este momento, una segunda serie de conductos genitales hace aparición hacia los lados de la extremidad cefálica del mesonefros y, poco a poco, estos conductos empiezan a extenderse caudalmente, disponiéndose de una manera lateral al conducto de Wolff. Estos son los conductos de Muller que comienzan entonces a desviarse hacia abajo, hacia la línea media, y se reúnen con el compañero contralateral, hasta que alcanzan el seno urogenital, en el tubérculo de Muller. Hacia la octava semana, en la etapa de 25 mm, el embrión tiene dos series de conductos genitales. Si la gonada primaria es un testículo, el conducto wolfiano quedará "fijado" y dará lugar al conducto deferente y vesículas seminales, mientras que el conducto de Muller es inhibido y regresa, quedando sólo el utrículo prostático del varón adulto. Si, por el contrario, la gonada es un ovario, el conducto de Wolff se atrofia y prevalece el conducto de Muller, dando lugar al útero y a la porción superior de la vagina en la parte fusionada y a la trompa de Falopio en su porción libre.

En el sexo femenino, el tracto genital se forma, como es sabido, a expensas del conducto de Muller. Hacia arriba, el canal de Muller está abierto en el celoma por arriba - del polo superior del conducto de Wolff y en un sentido lateral al esbozo gonadal, es decir, por fuera de éste. Hacia abajo desciende, estando primero colocado por fuera del conducto de Wolff, cruzándose luego con éste, y pasando finalmente a ser medial con respecto a éste último. Este conducto de Muller, durante mucho tiempo es un simple cordón, no un verdadero tubo, de tal manera que si al principio es un surco que se invagina, no por ello adquiere una luz desde el principio. La adquisición de esta luz es un fenómeno secundario, detalle que es muy importante para la concepción estructural del aparato genital y de sus anomalías. Sin embargo, a partir de la semana 17 del desarrollo embrionario el conducto de Wolff tiene ya una luz en toda su longitud, revestido de un epitelio cilíndrico simple. Hacia abajo, el conducto de Muller desemboca en el seno urogenital, aproximándose primero y fundiéndose más tarde con el tubo de Muller del lado opuesto. Entre ambos conductos de Muller al fusionarse, se engendra una eminencia, el tubérculo de Muller.

Aproximadamente en el punto en el que el conducto de Muller se cruza con el conducto de Wolff, lo hace también el ligamento inferior de la gonada, que se forma por un re-

pliegue con engrosamiento de su meso, Este ligamento de Hunter marca, en el punto donde se cruza con el conducto de Muller, un lugar muy importante en la evolución posterior de éste. La parte superior por encima y por fuera del ligamento de Hunter, permanece toda la vida sin soldar, como un órgano par y simétrico con el del lado opuesto. Este órgano es el canal tubario, del cual se desarrollará posteriormente la trompa. Por debajo del cruce con el ligamento de Hunter, se funde el canal de Muller con el del lado opuesto dando lugar a un conducto común, conducto uterovaginal, que engendrará sucesivamente el útero y tercio superior de vagina. Mientras el conducto de Muller, en su porción superior, engruesa relativamente su pared y mantiene un epitelio que se parece mucho al epitelio de la época embionaria, en su porción inferior, la pared se engruesa notablemente haciéndose progresivamente más robusta y el epitelio experimenta transformaciones muy importantes. En la mitad superior del canal uterovaginal se engendrará el útero, cuyo epitelio hasta la época del nacimiento permanece atrófico, pero recuerda ya la estructura de la capa basal de la mujer adulta.

En la porción más inferior, el conducto de Muller es invadido secundariamente por una epidermización secundaria de las células del seno urogenital, es decir, a expensas

de un epitelio plano poliestratificado. Aunque la vagina es originariamente un tubo de naturaleza mulleriana, hito lógicamente, en cambio, depende del epitelio cloacal y -- tiene un estrecho parentesco con el epitelio del vestibulo de la vulva y con el epitelio de la vijiga.

Desarrollo del Conducto de Wolff.

El conducto de Wolff es el conducto excretor del mesonefros, o conducto mesonefrico. A medida que el órgano se va atrofiando su conducto permanece, y en el hombre de lugar al epidídimo, canal deferente y canal eyaculador. En la mujer, el conducto de Wolff permanece en su parte superior a nivel de la extremidad ovárica de la trompa, -- donde constituye la hidátide pediculada.

En su región paragenital, el conducto de Wolff permanece con sus dos tubos mesonefricos, uno cada lado, y en el -- espesor de los ligamentos anchos se observa el epoóforos u órgano de Rosenmuller, que es el representante de los -- conductos mesonefricos y del conducto de Wolff. Todos es -- tos conductos mesonefricos se reúnen en un conducto que -- corre paralelamente con la trompa, llamado conducto del -- epoóforos.

Estos restos wolfianos continúan a lo largo del aparato -- genital, y de la región paravaginal hasta alcanzar la vulva, constituyendo el conducto de Garther, cuyas formaciones patológicas son también dignas de interés, (2).

HISTOLOGIA DEL ENDOMETRIO.

El legrado endometrial es un procedimiento simple de -- gran valor diagnóstico, con el que la mayoría de los -- patólogos adquieren considerable experiencia en la his-- tología de los cambios cíclicos y de diversas alteracio-- nes

Cambios Morfológicos en el Ciclo Endometrial.

Microscopía Óptica.

Las variaciones que se suceden en el endometrio durante el ciclo menstrual son de gran importancia en el estudio de los trastornos menstruales. Es esencial familiarizarse con los aspectos normales de las diversas fases del ciclo; para valorar estos aspectos es necesario tener datos de historia clínica y menstrual.

El ciclo endometrial consta de tres fases (menstrual,-- proliferativa y secretora). Después de la menstrua-- ción, se desarrolla un nuevo folículo de DeGraaf y las células de la granjosa producen estrógenos que estimulan la regeneración del endometrio, apareciendo al --- principio un epitelio fino, glándulas cortas y rectas y un estroma formado por células alargadas paralelas a la superficie. Hay actividad mitótica tanto en las glán-- dulas endometriales como en el estroma. Esta fase pro-- liferativa se continúa hasta el momento de la ovulación,

al cabo de 12 a 14 días; entonces el epitelio de superficie se hace columnar y las glándulas se hacen tortuosas. La fase secretora comienza tras la ovulación y se produce por la acción combinada de los estrógenos y las hormonas progestacionales producidas por el cuerpo lúteo. En primer lugar esta fase se identifica por vacuolización basal en las células de las glándulas y por el incremento en la tortuosidad glandular; lo que a veces se denomina fase ovulatoria; más tarde aparece secreción en la luz de las glándulas que desarrollan crecimientos papilares, y el estroma se hace edematoso.

En la fase premenstrual las células intersticiales muestran una reacción predicidual o pseudodecidual, su citoplasma se hace más grande, eosinofílico y parece continuo, en tanto que los polinucleares neutrófilos y las células granulares aparecen en la capa superficial. Estos cambios premenstruales tienen lugar en la capa funcional, esto es, en los dos tercios superficiales (luminales). Cuando se produce la menstruación esta capa se desintegra y las capas profundas permanecen para dar lugar a la fase regenerativa del ciclo siguiente.

Microscopía Electrónica.

Se ha demostrado la existencia de cambios cíclicos a nivel ultraestructural en las células de las glándulas en

dometriales y del estroma.

Células Glandulares.- La fase proliferativa se caracteriza por el desarrollo de los organelos requeridos por la célula en fases más avanzadas. Entre ellos están el retículo endoplásmico rugoso, los polisomas, el retículo endoplásmico liso, asociado con el aparato de Golgi en la porción luminal (de la célula), mitocondrias dispersas por toda la célula, lisosomas prominentes, y en ocasiones depósitos subnucleares de glucógeno.

La fase ovulatoria muestra habitualmente abundante glucógeno (al principio subnuclear), mitocondrias gigantes y el sistema de canales nucleares; estos cambios indican una puesta en marcha de las porciones específicas del genoma. Desaparecen los polisomas libres y el aparato de Golgi se dilata, con la consiguiente vacuolización apical.

La fase se caracteriza por el acumulo de grandes cantidades de glucógeno y glucoproteínas, su transporte dentro de la célula y su liberación a la luz glandular. Hacia el final de esta fase comienza la involución premenstrual; desaparecen las mitocondrias gigantes, el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico rugoso se hacen menos aparentes, el retículo endoplásmico liso se dilata de forma progresiva y se vacía de secreción y aparecen autofagosomas gigantes.

Células del Estroma.- Al principio de la fase proliferativa éstas contienen un núcleo fundamentalmente y escasa cantidad de organelos citoplásmicos. En la fase proliferativa avanzada la cromatina nuclear se ve más dispersa y activa aparecen los organelos para la síntesis de colágena (retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi). Estos hechos son prominentes en la fase secretora inicial. En la fase secretora tardía las células del estroma se diferencian en células pseudodeciduals o granulosa. Las células pseudodeciduals contienen un núcleo grande relativamente claro y abundante citoplasma con pocos organelos. Las células contactan unas con otras y se pierde el espacio intercelular debido a la pérdida premenstrual de líquido extracelular. Las células granulares son más pequeñas que las células pseudodeciduals y tienen un núcleo denso y lobulado, tubulos de retículo endoplásmico liso dilatados y gránulos llamativos de origen desconocido (1).

FISIOLOGIA.

El diagnóstico y tratamiento de las anomalías de la función menstrual deben estar basados en un conocimiento adecuado de la fisiología del ciclo ovulatorio normal.

Los procesos de desarrollo folicular cíclico, ovulación y la función lútea subsiguiente, requiere que los mecanismos de control neuroendocrino estén coordinados con los eventos endocrinos y morfológicos del ovario. La función menstrual requiere, además, de que la secuencia de estímulos hormonales esté integrada con los acontecimientos en el endometrio, que responde con crecimiento progresivo y diferenciación como preparación para una potencial nidación en cada ciclo. En efecto, el carácter y patrón menstrual refleja la integridad relativa de los numerosos y complejos mecanismos involucrados en la regulación de la función ovulatoria. La comprensión de la manera en que el control de secreción de gonadotropinas por el eje hipotálamo-hipófisis está coordinada con la esteroidogénesis ovárica y desarrollo folicular permite la interpretación de la respuesta endometrial final (5).

Se ha demostrado concluyentemente que la producción de estrógenos por el ovario es el determinante primario del patrón cíclico de secreción de gonadotropinas observado en el ciclo normal. La producción significativa de hor-

monas esteroideas ováricas empieza tempranamente en la fase preantral del desarrollo folicular. La producción folicular de estrógenos ocurre como resultado de la estimulación por FSH que induce aromatización de los andrógenos en las células de la granulosa. La capacidad de producción de estrógenos en el folículo aumenta a medida -- que la FSH y los estrógenos interactúan para promover -- una proliferación de la granulosa. La creación de un microambiente estrogénico es esencial para continuar el -- crecimiento folicular y puede ser posible sólo en aque--llos folículos que emergen en presencia de concentraciones cíclicas óptimas de gonadotropinas (5). El final -- del desarrollo progresivo del folículo preovulatorio está marcado por un nivel de producción de estrógenos suficiente para alcanzar y mantener concentraciones perifé--ricas umbrales de estradiol que induzcan la descarga de LH. Los niveles rápidamente ascendentes de la LH actúan a través de los receptores de LH previamente inducidos -- por la FSH y estrógenos para iniciar la luteinización de la granulosa. La elevación preovulatoria resultante en la producción de progesterona facilita entonces la retroalimentación positiva de los estrógenos, ya en progreso -- y sirve para sincronizar la maduración folicular final -- con el estímulo ovulatorio en turno.

La descarga de LH estimula la continuación y terminación de la división de reducción (meiosis) del cocito, lutei-

nización de la granulosa y síntesis de progesterona y prostaglandinas. La progesterona aumenta la actividad de las enzimas proteolíticas responsables, junto con las prostaglandinas, que de la digestión y ruptura de la pared folicular. La elevación de FSH en la mitad del ciclo, dependiente de la progesterona, sirve para liberar al cocito de su vínculo folicular e induce suficientes receptores de LH para asegurar una producción adecuada de progesterona en la fase lútea subsecuente.

La función lútea normal requiere de un desarrollo folicular preovulatorio óptimo, secreción tónica continua de LH, un adecuado suplemento de proteínas de baja densidad y colesterol como el substrato obligatorio de la producción de progesterona y, quizá, la acción trófica de concentraciones fisiológicas de prolactina. La progesterona parece suprimir adecuadamente el nuevo crecimiento folicular durante la fase lútea a través de una acción sobre el ovario, muy probablemente complementada por su acción retroalimentación negativa en la regulación de secreción de gonadotropinas o por aumento de la producción lútea de estrógenos. El mecanismo de luteólisis en el ciclo normal puede incluir una interrupción de la acción trófica de la LH. La acción puede llevarse a cabo dentro del ovario y resultar de disminución de la fijación de LH o por interferencia, mediada por pro

taglandinas, con los eventos postreceptor.. Alternativamente, la regresión del cuerpo lúteo puede seguir a una-suspensión de la estimulación por LH, inducida por una--inhibición de la retroalimentación de su propia produc--ción de progesterona y estradiol sobre la secreción de -gonadotrofinas. La producción lútea en la iniciación---del proceso luteolítico en el ovario o a nivel central,- puede funcionar efectivamente para promover la producción de receptores de progesterona en el endometrio, suficientes para mantenerlo con la capacidad de respuesta continua a la progesterona producida y mediar el desarrollo--secretorio normal. La, de otra manera inevitable, muerte del cuerpo lúteo puede ser evitada en el ciclo fértil por la acción de HCG (gonadotrofina coriónica humana), -quizá por interferencia con la síntesis local de prostaglandinas. El efecto de la HCG, a su tiempo, rescata al cuerpo lúteo, sirviendo para estimular la producción continua de progesterona y así mantener la función lútea -- hasta que la esteroidogénesis placentaria esté bien establecida. A través de la elaboración de HCG se obtiene - la supresión del crecimiento de algún folículo nuevo. La inhibición efectiva de la renovación de la foliculogénesis está asegurada por el efecto de la HCG a la par con la progesterona, creando un ambiente intraovárico desfavorable mientras que los esteroides placentarios ejercen su efecto de retroalimentación negativa en la secreción-

de gonadotrofinas. Durante la producción máxima de HCG- el cuerpo lúteo llega a ser refractario a más estimulación y su regresión es quizá el resultado de disminución de receptores de LH y HCG y privación funcional de --- cualquier soporte trófico.

Las gonadotrofinas son secretadas de una manera pulsátil en respuesta a la secreción, igualmente pulsátil, de --- GnRH (factor liberador de gonadotrofinas) desde neuronas neurosecretoras localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo medial basal. El patrón pulsátil de gonadotrofinas varía con la fase del ciclo, alterado por la modulación en la retroalimentación por los esteroides gonadales. Las evidencias disponibles sugieren que el estradiol y la progesterona ejercen su efecto de retroalimentación directamente sobre la hipófisis y a través de la regulación del patrón pulsátil de la secreción de gonadotrofinas. La alteración en la descarga de GnRH en frecuencia y amplitud puede producir varios patrones de secreción en las cantidades relativas de FSH y LH liberadas. La influencia retroalimentaria de los esteroides gonadales puede también influenciar en la regulación de las enzimas gonadotrofinas responsables de la incorporación de ácido siálico en la molécula de gonadotrofina -- que, en su momento determina su tamaño y consecuentemente su actividad biológica. La secreción de GnRH está bajo-

el control de neurotransmisores catecolaminérgicos. La norepinefrina parece actuar como un agente excitatorio mientras que la dopamina es inhibitoria. La dopamina también inhibe directamente la secreción de prolactina y es probablemente el factor inhibitor de la prolactina. Las endorfinas son peptidos opiáceos endógenos, derivados de un precursor común. ACTH beta-lipoproteína, molécula sintetizada en el hipotálamo. Las endorfinas pueden también tener influencia en la secreción de gonadotrofinas a través de modulación de mecanismos neurotransmisores, acciones directas sobre la neurona productora de GNRH o estimulación de secreción de prolactina. Los catecolestrógenos, por virtud de su estructura similar con los neurotransmisores, pueden estar involucrados como mediadores en la modulación de los efectos de retroalimentación a nivel central de los esteroides gonadales.

FISIOPATOLOGIA.

Cambios endocrinos durante la perimenopausia.- La información sobre los cambios hormonales que ocurren durante la transición a la menopausia está disponible principalmente en forma de estudios transversales (7). La relación a estudios longitudinales de la función menstrual mencionada es principalmente por inferencia. Sherman y Korenman (10) han comparado los niveles séricos de gonadotropina y esteroides sexuales en mujeres eumenorréicas de 40-41 y de --- 46 a 51 años de edad, con los de mujeres más jóvenes. Estos dos períodos cronológicos corresponderían aproximadamente y respectivamente a las etapas inmediatamente precedente a la edad en que se presentan irregularidades menstruales con mayor frecuencia y a la etapa en la cual están sucediendo éstas. En las mujeres de 40-41 años de edad -- los niveles séricos de gonadotropinas y estradiol fueron si milares a los de mujeres más jóvenes, con la única diferencia de datos que muestran una fase folicular acortada. En las mujeres de 46 a 51 años de edad las concentraciones de FSH estuvieron elevadas, principalmente durante la fase follicular. Los niveles de estradiol fueron inferiores inme-diatamente antes de la ovulación y durante la fase lútea, comparados con los niveles de mujeres más jóvenes. Los casos individuales sometidos a monitoreo hormonal a -- largo plazo durante los períodos de función menstrual irre

regular en estrecha relación con la menopausia tuvieron elevaciones más pronunciadas de FSH, acompañadas a menudo por elevaciones de LH. Las elevaciones periódicas de estradiol durante ésta etapa fueron bajas en magnitud, comparadas con la fuente estrogénica preovulatoria. Las declinaciones subsiguientes de estradiol estuvieron acompañadas por episodios hemorrágicos anovulatorios.

Fisiopatología de la Perimenopausia.- La estrecha asociación temporal de los cambios endócrinos observados con el inicio de las irregularidades menstruales perimenopáusicas sugieren una relación causal. Se han propuesto varias teorías intentando explicar cambios. Sherman y Korenman (10) han sugerido que una disminución en la concentración de material ovárico llamado inhibina, secundario a la depleción de folículos, puede llevar a una elevación selectiva de FSH. La inhibina testicular es más probable que sea un factor mayor que regula la secreción de FSH en el hombre. La inhibina ovárica ha sido demostrada en mamíferos subprimates. Esta teoría no explicaría satisfactoriamente la elevación adicional sostenida de LH durante el período inmediatamente precedente a la menopausia. Van Look y col (12) han sugerido que los niveles de gonadotropinas pueden estar alterados debido a una sensibilidad alterada del mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis al estímulo de los estrógenos

Otros autores sostienen que los oocitos restantes dentro del ovario son relativamente resistentes al estímulo por gonadotrofinas.

En las mujeres de 46 a 51 años de edad con menstruaciones regulares los niveles superiores de FSH en la fase folicular podrían ser explicados por concentraciones reducidas de inhibina en el ovario o por sensibilidad disminuida del eje hipotálamo-hipófisis al estímulo de retroalimentación por estrógenos. Sin embargo, los folículos que están reclutados durante este período tardío de función menstrual regular no parecen ser resistentes a la estimulación. La proporción inicial de elevación de estradiol es similar a la de mujeres más jóvenes. La ocurrencia temprana de la descarga de LH cuando los niveles de estradiol son relativamente bajos sugiere la posibilidad de alteración en la sensibilidad hipotálamohipofisiaria al efecto de retroalimentación positiva de los estrógenos.

Durante la función menstrual irregular subsiguiente, --- cuando la FSH y la LH están elevadas, están asociadas a altas concentraciones de gonadotrofinas con niveles bajos de estradiol (10, 12). Es posible que el inicio de las irregularidades coincidan con la depleción de oocitos --- con sensibilidad normal. El reclutamiento de los oocitos resultantes relativamente resistentes puede ser, al menos en parte, responsable de la función anovulatoria del ovario perimenopáusico.

ETIOLOGIA.

Las causas de hemorragia uterina anormal pueden ser clasificadas de varias maneras. Tradicionalmente se ha dividido en dos grandes grupos: Anatómica y Funcional. Sin embargo, la siguiente clasificación es más adecuada para sistematizar el estudio de las pacientes con este síntoma.

I TRASTORNOS LOCALES:

- A) El embarazo y sus complicaciones (aborto, embarazo ectópico, enfermedad del trofoblasto.)
- B) Infección (Cervicitis, endometritis, salpingitis, infección pélvica generalizada, tuberculosis.)
- C) Tumores (pólipos cervicales y endometriales, endometriosis y/o adenomiosis, miomas, sarcomas, carcinoma del cérvix y/o endometrio, tumor de células de la teca granulosa del ovario.)
- D) Cuerpos extraños (dispositivos intrauterinos.)

II TRASTORNOS SISTEMICOS:

- A) Trastornos hematológicos (anemia, leucemia, enfermedades hemorrágicas.)
- B) Trastornos nutricionales: (inanición, deficiencia de hierro, escorbuto, obesidad.)
- C) Trastornos emocionales.
- D) Trastornos tiroideos (hipo e hipertiroidismo.)

III ENDOCRINOPATIAS DEL APARATO REPRODUCTOR:

- A) Endocrinopatías del sistema reproductor.
 - 1.- Hemorragia anovulatoria (más común durante la pubertad y el climaterio.)
 - 2.- Hemorragia ovulatoria (más común durante la vida reproductora.)
 - a) "Manchado" durante la mitad del ciclo (al tiempo de la ovulación)
 - b) Hemorragia premenstrual (asociado con insuficiencia lútea.)

- c) Hemorragia postmenstrual (debida a persistencia del cuerpo lúteo.)
- B) Tumores funcionantes del ovario (principalmente tumores de las células de la teca granulosa.)
- C) Exposición a estrógenos y progestágenos exógenos.

Trastornos Locales:

La incidencia de enfermedad orgánica en las pacientes en edad perimenopáusica es tal que no debiera malgastarse --- tiempo intentando manejo médico. De cualquier manera, el primer paso esencial tanto diagnóstico como terapéutico es el legrado uterino.

Aunque la probabilidad de embarazo disminuye a medida que se aproxima el climaterio, la posibilidad de aborto espontáneo o provocado, embarazo ectópico o enfermedad del trofoblasto deben ser siempre considerados.

La infección endometrial crónica, a menudo resultante de retención de productos de la concepción, algunas veces sin fiebre o leucocitosis y con poca sensibilidad pélvica, será revelada ocasionalmente por el legrado uterino y deberá ser tratada con antibióticos. Deberá tenerse en mente la posibilidad de tuberculosis pélvica; cuando sea sospechada, deben realizarse radiografías del tórax y pruebas cutáneas y el material obtenido mediante el legrado examinarse histológicamente y enviarse para inoculación a animales de laboratorio.

Los pólipos de cérvix y endometrio, algunas veces de origen placentario, son encontrados frecuentemente y deben --

ser examinados microscópicamente para evidenciar la presencia o ausencia de células malignas.

La endometriosis y adenomiosis pueden ser responsables-- de hipermenorrea y/o dismenorrea. Si los síntomas son - severos, está indicada la histerectomía.

La presencia de miomas submucosos puede ser detectada -- por palpación durante el legrado o por histerografía. - Si la hemorragia persiste después del legrado y hay presencia de miomas, sin duda, estará indicado la histerectomía.

Los sarcomas, si penetran en la cavidad endometrial, --- puede causar hemorragia y ser diagnosticado por la apa-- riencia macró y microscópica del material obtenido por - legrado.

Sin embargo ya que frecuentemente no invade la cavidad, - no es raro que no sea detectado sino hasta que se ha realizado una histerectomía por "mioma" de rápido crecimiento.,

El carcinoma del cérvix, si está lo suficientemente avanzado para provocar hemorragia casi siempre será diagnosticado preoperatoriamente por la presencia de una lesión visible, por estudios citológicos y biopsia.

El adenocarcinoma de endometrio puede existir en presencia de citología vaginal negativa en el 30% de los casos. De cualquier manera, en la evaluación de la hemorragia -- uterina anormal deberá realizarse legrado uterino fraccio

nado para diferenciar un posible adenocarcinoma del canal cervical de un carcinoma endometrial.

Los tumores de células de la teca granulosa, productores de estrógenos, deben ser sospechosos cuando persiste la hemorragia después del legrado, especialmente cuando se ha encontrado hiperplasia del endometrio. Debido a que éstos tumores pueden ser muy pequeños, el diagnóstico frecuentemente no es hecho sino hasta que se ha realizado una histerectomía con salpingooforectomía bilateral.

El dispositivo intrauterino se ha añadido recientemente a la lista de causas de hemorragia uterina anormal. En la década de los 60s fueron colocados más de 10 millones de dispositivos de nylon o meta l, y se continúan insertando más hasta la fecha. Algunos de ellos han sido olvidados por sus portadoras. La mayoría de ellos tienen riendas pero éstos accesorios algunas veces se expulsan o se retienen dentro de la cavidad uterina. La gran mayoría de los dispositivos, aunque no todos, son radiopacos y su presencia puede demostrarse radiológicamente. Se han reportado casos donde después de un período de años se han depositado sales de calcio sobre dispositivos de plástico causando hemorragia uterina anormal.

Trastornos Sistémicos:

Las observaciones que pueden ser hechas respecto a los trastornos sistémicos durante la perimenarquia y vida re-

productora son aplicables a la perimenopausia. Sin embargo, su incidencia es mucho más alta. Las discrasias-sanguíneas, malnutrición y obesidad, enfermedad tiroidea y trastornos emocionales ocurren con una mayor frecuencia en el grupo de mujeres perimenopáusicas o climatéricas.

La insuficiencia cardíaca puede causar hemorragia uterina anormal en ocasiones, presumiblemente a través de su efecto de congestión vascular local. Este efecto puede ser corregido mediante la acción de digitálicos que, se ha demostrado, tiene un efecto sobre el endometrio similar al de los estrógenos. La hipertensión arterial sistémica puede afectar también a los vasos uterinos y crear hemorragia pre o postmenopáusica.

ENDOCRINOPATIAS DEL APARATO REPRODUCTOR:

Debido al hecho de que casi siempre el primer paso en el manejo de la hemorragia uterina es el legrado uterino, en la paciente perimenopáusica tenemos la ventaja de llegar a examinar tejido endometrial antes de iniciar tratamiento. El hallazgo habitual es endometrio proliferativo -- que indica que la hemorragia es anovulatoria. La estimulación excesiva, prolongada y no antagonizada de los estrógenos puede resultar en hiperplasia quística del endometrio que puede ser tratada confiablemente con terapia hormonal cíclica después del legrado. Si la hiperplasia-

es de carácter adenomatoso, y particularmente si se observan áreas de actividad atípica, esta indicada la histerectomía, ya que tales casos progresan con alta frecuencia a carcinoma.

Debe recordarse que la hemorragia uterina anormal perimenstrual puede resultar de la administración de estrógenos -- ya sea por vía intramuscular, oral o vaginal prescritos -- para controlar síntomas climatéricos, y que la paciente --- frecuentemente olvida mencionarlos en su historia, (9)-

SEGUNDA PARTE.

OBJETIVO.

El objetivo ternial de este trabajo es el de dilucidar - si los antecedentes hereditarios familiares, personales - patológicos y Gineco-Obstétricos tienen relación causa-- efecto en la génesis de la hemorragia uterina anormal en las pacientes perimenopáusicas, descartándose aquellos - cuadros hemorrágicos que sean originados por el embarazo - y sus complicaciones.

Investigar cuales son las cuasas más frecuentes en las-- pacientes en que no hay datos y signos clinicos para in--tegrar el diagnóstico.

Finalmente, tratar de puntualizar cuales son los elemen--tos que nos ayudan a identificar a las pacientes con --hemorragia uterina anormal de alto riesgo y conocer asf--cual es la verdadera incidencia en nuestra población y - poder definir criterios diagnósticos de Medicina preven--tiva.

MATERIAL Y METODO.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo clínico patológico en los Departamentos de Ginecoobstetricia y Anatomía patológica del Hospital General "Tacuba" del I.S.S.T.E. Se revisaron los expedientes anatómopatológicos de todas las pacientes cuyas muestras de tejido, obtenidas por el grado uterino, fueron enviadas anotando en la solicitud de estudio anatómopatológico como impresión diagnóstica Hemorragia Uterina Anormal. El período de estudio comprendió del 10. de enero de 1983 al 30 de junio de 1984. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de todas estas pacientes con el fin de seleccionar solamente los casos que cumplieron con los siguientes requisitos:

- 1) Ser mayores de 37 años.
- 2) Que no hubiera transcurrido un año ó más entre la fecha de última menstruación y la aparición de la hemorragia genital motivo de ingreso.
- 3) Pacientes en quien mediante interrogatorio, examen físico general, exploración armada de vagina y palpación pélvica bimanual no se haya detectado evidencia clínica de patología macroscópica o palpable que orientara hacia un diagnóstico etiológico inicial confiable.
- 4) Que el cuadro hemorrágico no fuera originado por el embarazo y sus complicaciones.

Después de realizar esta selección se obtuvo un total de 39 casos en los cuales se revisó el diagnóstico histopatológico y se les investigaron las siguientes variables:

- A) Antecedentes Hereditarios Familiares:

- Diabetes mellitus.
- Cáncer ginecológico.
- Cáncer de mama
- Tumores ginecológicos benignos.
- Tumores malignos a otro nivel.
- Obesidad.
- B) Antecedentes Personales Patológicos:
 - Diabetes Mellitus.
 - Hipertensión.
 - Obesidad.
 - Tumores ginecológicos benignos.
- C) Antecedentes Gineco-Obstétricos:
 - Edad de la Menarquia.
 - Eu o dismenorrea.
 - Edad de inicio de vida sexual.
 - Número de embarazos, partos, abortos y cesáreas.
- D) Antecedentes de legrados de repetición por indicación no obstétrica.
- E) Antecedentes de cirugía ginecológica previa.
 - Salpingoclasia bilateral.
 - Resección de miomas.
 - Resección en cuña de ovario, uni o bilateral.
 - Ooforectomía, uni o bilateral.
 - Metroplastías.
 - Salpingooforectomía bilateral.
- F) Antecedentes de hemorragia genital previa.
- G) Antecedentes de control de la fertilidad con hormona les en cualquiera de sus variantes (tiempo de utilización y tiempo transcurrido entre la interrupción - de su uso y la fecha de ingreso.)

RESULTADOS.

La edad promedio de las pacientes fue de 45.1 + 4.7 años con un rango de 37 al 56 años.

Los resultados acerca del análisis de los antecedentes - hereditario-familiares son presentados en la Tabla 1. -- Llama la atención el alto porcentaje de pacientes que -- tienen antecedentes familiares de diabetes, despertando -- la interrogante de si ésto es simplemente un reflejo del problema de salud pública en que se ha convertido esta -- enfermedad en nuestro país o el hecho de convertir a nuestras pacientes en prediabéticas potenciales tiene alguna repercusión en el sistema endocrino en general y consecuentemente sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La positividad de antecedentes familiares oncológicos, aunque baja, no debe pasar inadvertida.

Como cabría esperar, aproximadamente la cuarta parte de las pacientes tuvieron positividad para dos o más antecedentes de importancia.

TABLA No. 1.
Antecedentes Hereditarios Familiares.

Antecedentes.	# de Casos	Porcentaje (%)
Negativos.	12	30.76
Diabéticos.	19	48.71
Hipertensión.	6	15.38
Cáncer ginecológico.	3	7.69
Cáncer de mama.	3	7.69
Tumores ginecológicos benigno.	1	2.56

Tumores Malignos a.		
otro nivel.	7	17.94
Obesidad.	0	0.00
Combinación.	9	23.07

Tótal de Casos.

Es probable que el hecho de que se observe ausencia de antecedente de obesidad en la familia sea debido a que prácticamente nunca se interroga en especial sobre ello.

En la Tabla 2 se muestran los hallazgos en relación a los antecedentes personales patológicos. Cabe señalar que estas variables fueron tomadas como positivas, aún cuando no estuvieran consignadas como antecedentes en la historia clínica pero si se anotaron como hallazgos de exploración física.

TABLA No.2
Antecedentes Personales Patológicos.

Antecedentes.	# de Casos.	Porcentaje (%)
Negativo.	19	48.71
Diabetes.	4	10.25
Hipertensión.	10	25.64
Obesidad.	7	17.94
Tumores ginecológicos		
benignos.	1	2.56
Combinación.	<u>2</u>	<u>5.12</u>
Total de Casos.	43	110.22

La edad promedio de aparición de la menarca fue de 13.62 + 1.58 años, con un rango entre los 11 a 16 años. En ninguna paciente se encontró antecedente de trastornos menstruales significativos durante la adolescencia y vida reproductora-

Sólo una de las pacientes no tuvo embarazos pero nunca se atendió en clínica de esterilidad por haber iniciado vida sexual hasta los 36 años de edad. El resto de las pacientes (38= 97.43%) tenían como antecedente un promedio de 5.74 embarazos, con un rango de 1 al 15 lo mismo que un promedio de 4.57 partos por vía natural con un rango de 1 a 9. De las mismas pacientes con antecedentes de embarazo, el 47.36% (18 casos) tenía antecedente de uno ó más abortos. Sólomente en el 7.89% (3 pacientes) hubo el antecedente de una cesárea.

Del total de las pacientes estudiadas, en el 10.25% (4-casos) se encontró el antecedente de legrados de repetición por indicación no obstétrica. En el 35.89% (14 casos) se encontró que se les había realizado alguna operación ginecológica con anterioridad, correspondiendo - 12 casos a salpingoclasia bilateral y 2 a ooforectomía unilateral (indicadas por torsión de quistes de ovario y la otra por embarazo ovárico).

En el mismo porcentaje se encontró que ya habían presentado hemorragia uterina anormal con anterioridad.

En el 41.02% de las pacientes (16 casos) se encontró -- un antecedente de control de la fertilidad con hormonales, principalmente en su variedad oral. Sin embargo, no se logró sistematizar adecuadamente el tiempo de utilización y tiempo transcurrido entre su suspensión y la fecha de ingreso por no estar consignado adecuadamente-

en todos los expedientes.

Los diagnósticos histológicos iniciales del tejido obtenido por legrado uterino son presentados en la Tabla 3, llamando la atención por su frecuencia la hiperplasia simple y la adenomatosa, lo mismo que los casos en que se reportó endometrio proliferativo o secretor por corresponder a fases normales del ciclo endometrial.

TABLA No.3
Diagnóstico Histopatológico (legrado)

Diagnóstico	# de casos	Porcentaje (%)
Hiperplasia simple	18	46.15
Hiperplasia quística	4	10.25
Hiperplasia adenomatosa	11	28.20
Hiperplasia atípica	0	0.00
Endometritis aguda	1	2.56
Endometrio en mosaico.	1	2.56
Endometrio hipotrofico	1	2.56
Endometrio secretor	1	2.56
Endometrio proliferativo	2	5.12
Totales de casos.		

En el 56.41% de las pacientes (22 casos) del total se realizó posteriormente histerectomía total, en dos de ellas - con salpingooforectomía bilateral. Aproximadamente en la mitad de ellas se prefirió la vía vaginal, cuando no hubo contraindicación, ya que en nuestro servicio preferimos -- esta vía siempre que se asocie un prolapso uterino por lo menos grado I a II.

Revisando los reportes histopatológicos de los uteros extirpados nos encontramos con las siguientes patologías --- asociadas:

Miomatosis Submucosa	2 casos.
Miomatosis Intramural.	5 casos'
Miomatosis Intramural y submucosa	2 casos.
Miomatosis Subserosa	1 caso.
Adenomiosis.	4 casos.
Total de Casos.	

CONCLUSIONES.

Es frecuente en el Servicio de Ginecología y Obstetricia el ingreso de pacientes en edad perimenopáusicas con hemorragia uterina anormal con el fin de suspender la hemorragia mediante legrado uterino y, secundariamente, iniciar protocolo de estudio para establecer un diagnóstico etiológico.

Observamos que en una gran proporción de pacientes con este síntoma en quienes no se establece un diagnóstico exacto de primera intención por falta de signos clínicos, el substrato histológico es una hiperplasia endometrial - principalmente en sus variedades simple y adenomatosa. Considerando que la hiperplasia endometrial es el resultado de estimulación estrogénica aumentada, ya sea en duración o intensidad, la variedad clínica de hemorragia uterina anormal en pacientes con estas características es la disfuncional, muy probablemente secundaria a anovulación. Es conveniente puntualizar que en nuestra serie el 35.89% de los casos se acompañaron de lesiones orgánicas suyascentes: Fibromiomas y Adenomiosis.

No observamos durante el período de estudio ningún caso de hiperplasia atípica o de cáncer del endometrio.

Es importante en el estudio de estas pacientes elaborar una historia clínica minuciosa, exploración física general y ginecológica, inclinando la probabilidad diagnóstica

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

hacia hemorragia disfuncional la ausencia de signos clínicos.

En nuestra serie no hubo relación causa efecto de los -- antecedentes investigados con la génesis del tipo de hemorragia uterina, disfuncional en este caso, seguramente por ser pacientes en que podemos sospechar que no tuvieron largos períodos de anovulación durante los años de -- perimenarquia y vida reproductora.

COMENTARIO.

La revisión de la literatura acerca de los trastornos menstruales, fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la respuesta endometrial final aunado a los resultados observados en el estudio realizado en nuestro Hospital, nos demuestra que en pacientes de edad perimenopáusica los cambios endocrinos son los responsables de los cuadros hemorrágicos uterinos anormales por promover lesiones estrógeno -- dependientes (fibromiomas, hiperplasia, adenocarcinoma endometrial).

Gran parte de la literatura proviene de los E.U.N., en donde, en las últimas décadas se ha incrementado la frecuencia de cáncer de endometrio.

En nuestro país la incidencia de la neoplasia es menos elevada, pero de todas maneras es recomendable estudiar a nuestras pacientes minuciosamente.

Es necesario tener siempre en mente los factores de riesgo para adenocarcinoma de endometrio al evaluar a nuestras pacientes para identificar esta patología aún en pacientes -- asintomáticas. Tales factores de riesgo son:

- 1.- Obesidad.
- 2.- Nulliparidad.
- 3.- Diabetes Mellitus.
- 4.- Hipertensión.
- 5.- Síndrome de Stein-Leventhal.
- 6.- Menopausia tardía.

- 7.- Asociación con carcinoma de mama, ovario y colon.
- 8.- Historia familiar.
- 9.- Estrógenos Exógenos
- 10.- Radiación previa.

La conducta terapeutica deberá seguir la siguiente secuencia.

- a) Legrado uterino.
- b) Si la hemorragia es disfuncional indicar terapia -- hormonal cíclica (en nuestro servicio Clormadinona- 2 mg- diarios por 10 días en la segunda mitad del - ciclo endometrial).
- c) Si existe lesión orgánica, tratamiento específico.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Anderson JR. Patología de Muir. Compendio de Anatomía Patológica y Patología General. Editorial Espaxs S.A. Barcelona, Esp. 1977, pag.1007.
- 2.- Botella Llusia J. Endocrinología de la Mujer. Editorial Científico-Médica. Quinta edición. Barcelona, Esp. 1976, pag.296.
- 3.- Costoff A. Mahesh VB. Primordial Follicles With -- normal Oocytes in the ovaries of Postmenopausal -- Women. J Am Geriatric Soc. 23:193; 1975.
- 4.- Dewhurst J. Postmenopausal Bleeding From Benign -- Causes. Clin Obstet Gynecol 26 (3): 769-776; 1983.
- 5.- Fritz MA. Speroff L. Current Concepts of the Endocrine Characteristics of Normal Menstrual Function: The Key to Diagnosis and management of Menstrual -- Disorders. Clin Obstet Gynecol 26 (3); 673-681; 1983.
- 6.- McKelvey JL. Samuels LT. Irregular Shedding of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 53 (4): 627;1947.
- 7.- Meldrum MD. Perimenopausal Menstrual Problems. Clin Obstet Gynecol 26 (3); 762-768; 1983.
- 8.- Novak ER. Seegar GJ. Jones HW. Tratado de Ginecología. Quinta Edición. Editorial Interamericana. Mex. 1977 pag. 16.
- 9.- Povey WG. Abnormal Uterine Bleeding at Puberty and Climateric. Clin Obstet Gynecol 13:474; 1970.
- 10.- Sherman BM. Korenman SG. Hormonal Characteristics of the Human Menstrual cycle Throughout Reproductive Life. J Clin Invest 55:699;1975.
- 11.- Treolar AE. Boyton RE. Behn BG. Brown BW. Variation of the Human Menstrual Cycle Through Reproductive - Life Int. J Fertil 12:77;1967.
- 12.- Van Look PFA. Lothian H. Hunter WM. Michie FA. Baird DT. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Function in Perimenopausal Women. Clin Endocrinol 7:13;1977.