



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL: "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"**

**“ASPIRACIÓN MANUAL ENDOUTERINA (AMEU) EN LA DETECCIÓN DE
PATOLOGÍA ENDOMETRIAL EN PACIENTES CON SANGRADO UTERINO
POSTMENOPÁUSICO, EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE
ATENCIÓN”.**

**T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N G I N E C O L O G I A Y O B S T E T R I C I A**

P R E S E N T A :

**DR. HECTOR TORRES ALVARADO.
RESIDENTE DE 4º AÑO**

CURSO DE ESPECIALIZACION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.



MEXICO D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AUTORIZACIONES E INVESTIGADORES:

DR. HECTOR TORRES ALVARADO

Investigador principal y responsable de protocolo de investigación.
Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”

DR. HANTZ IVES ORTIZ ORTIZ.

Tutor clínico de Tesis
Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

DRA. LOURDES NORMA CRUZ SANCHEZ

Tutor metodológico de Tesis
Jefa de la división de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

DR. PEREZ DE TEJADA CORONADO JOSE LUIS

Coordinador médico de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

INDICE

	Páginas
1. RESUMEN:.....	5
2. MARCO TEORICO:.....	7
• Sangrado Uterino Anormal.....	9
• Menopausia.....	9
• Cambios Hormonales En La Premenopausia.....	9
• Cambios Hormonales En La Perimenopausia:.....	10
• Cambios Hormonales En La Posmonpáusia.:.....	11
• Factores De Riesgo Asociados A Cáncer De Endometrio:.....	12
• Métodos Diagnósticos:.....	13
• Aspiración Manual Endouterina:.....	14
• Proceso Regulador Del Instrumental:.....	15
• Indicaciones:.....	15
• Antecedentes Históricos:.....	16
• Impacto Económico del AMEU en el Distrito Federal:.....	17
• El Aspirador Ipas AMEU Plus:.....	17
3. OBJETIVOS GENERALES:.....	19
4. JUSTIFICACION:.....	19
5. METODOLOGIA:	
○ DISEÑO:.....	19
○ MATERIAL:.....	21
○ METODOS:.....	22
6. RESULTADOS:.....	23
7. CONCLUSIONES:.....	31
8. DISCUSION:.....	32
9. BIBLIOGRAFIA:.....	33

AGRADECIMIENTO:

A mis padres y familia quienes con sabiduría, apoyo y cariño me han proporcionado la educación y la alegría de aprender de ellos y han dado un impulso muy importante para mi formación como ser Humano y como médico.

A mi esposa e hijas por todo lo que representan para mí y quienes me brindan la dicha y dan un impulso muy importante para mejorar y enfrentar la adversidad con entereza.

A todas aquellas personas que me aleccionaron y proporcionaron conocimiento, capacitación y experiencia, y han influido en mi formación como profesional de la salud; especialmente a mi tutor a quien considero una persona ejemplar en la labor en la que nos desempeñamos.

Finalmente a Dios que me da la posibilidad de disfrutar esta vida y desempeñarme en mi profesión.

A todos mi eterno agradecimiento.

“Bendito sea Dios mi roca, que adiestra mis manos para el combate, mi fuerza para la batalla. Es mi fuerza y mi ciudadela, mi fortaleza y mi libertador, mi escudo; en él confío”.

Salmo 144.

RESUMEN:

Objetivos generales: Realizar una evaluación de la utilidad del AMEU para diagnóstico oportuno en pacientes con sangrado uterino anormal pre y posmenopáusico, determinar las variables que determinan su utilidad, ventajas y desventajas. **Diseño:** Investigación de carácter clínico retrospectivo, no aleatorizado, observacional, transversal, clínico, básico, comprendido en el periodo de marzo del 2008 a marzo 2009. **Población de estudio y tamaño de muestra:** 84 pacientes de sexo femenino sometidas a AMEU biopsia en el H. G. Dr. Darío Fernández Fierro. **Método:** Se realizó AMEU biopsia de endometrio en consulta externa del servicio de ginecología a los pacientes con sangrado uterino anormal con sospecha clínica y/o ecográfica de patología endometrial difusa, en el periodo comprendido del 1° de marzo del 2008 al 31 de marzo del 2009; además de obtención de datos en el expediente clínico. **Resultados:** El tiempo promedio de su realización fue de 30 minutos. Solo el 1.2% de las pacientes presentó complicación. Los resultados histopatológicos reportados de la población fueron los siguientes: muestra insuficiente 7 (8.3%), cambios normales 33 (39.3%), patología benigna 42 (50%), cáncer 2 (2.3%). 24 pacientes presentaron sangrado posmenopáusico, los reportes histopatológicos fueron: muestra insuficiente 4 (16.6%), cambios normales 6 (25%); alteraciones benignas 12 (49.8%); y cáncer 2 (8.3%). Además se evaluó variables potencialmente asociados con la presencia de sangrado uterino anormal, entre ellos se incluyeron edad de inicio de menarca, con un promedio de 11.6 años; Hipertensión Arterial en el 7% de las pacientes; Diabetes 13%, e Índice de Masa corporal siendo estos los porcentajes del estado nutricional: Desnutrición 1.2%, normal 7.1%, sobrepeso 44.4%, obesidad grado I 30.9 %, grado II 10.7%, y grado III 5.9%. **Conclusiones:** Se pudo evaluar la eficacia y utilidad del uso de AMEU para la toma de biopsia endometrial en la detección tanto de cambios normales, y patología benigna como maligna del endometrio en pacientes con sangrado uterino anormal, encontrándose esta última con mayor frecuencia en el sangrado posmenopáusico en hasta un 8.3%, siendo similar a resultados en investigaciones previas.(10).

Sin embargo, también se pudo observar que hasta en un 8.7% no se logró la obtención de la muestra, incrementándose hasta en 16.6% en pacientes con sangrado posmenopáusico. Probablemente la falta de toma de muestra de endometrio sea influido por que es un procedimiento a ciegas además de que también es importante la habilidad y experiencia del médico en su realización; así como el hecho de que los equipos de AMEU son reciclables y posiblemente el filo de las cánulas de Karman disminuyera con el uso.

La toma ambulatoria de biopsia mediante AMEU es factible sin recurrir a tecnología compleja sin hacer indispensable la utilización de un quirófano, y superando las desventajas de estancia hospitalaria prolongada, menor incidencia de complicaciones, elevados costos, separación del

hogar y el peligro de infección intrahospitalaria cuando se realiza la obtención de muestra mediante LUI documentado en investigaciones previas. La eficacia del procedimiento de aspiración manual ha sido reportada hasta del 100%, del legrado 99,19%; no obstante en el estudio actual solo alcanzó hasta el 91.7%.

ABSTRACT:

General Objectives: To evaluate the usefulness of AMEU for early diagnosis in patients with abnormal uterine bleeding pre-and postmenopausal, determine the variables that determine its usefulness, advantages and disadvantages. **Design:** Retrospective clinical research, non-randomized, observational, cross-clinical, basic, covered the period March 2008 to March 2009. **Study population and sample size:** 84 female patients undergoing biopsy in H. G. Dr. Darío Fernández Fierro. **Methods:** We performed MVA (AMEU) endometrial biopsy on an outpatient gynecology services to patients with abnormal uterine bleeding with clinical suspicion and / or ultrasound diffuse endometrial pathology, in the period from 1 March 2008 to March 31 of 2009. **Results:** The mean time of its completion was 30 minutes. Only 1.2% of patients had complications. The histopathological results of the population were reported as follows: insufficient sample 7 (8.3%), normal changes 33 (39.3%), benign disease 42 (50%), cancer 2 (2.3%). 24 patients had postmenopausal bleeding, histopathological reports were insufficient sample 4 (16.6%), normal changes 6 (25%), benign changes 12 (49.8%) and cancer 2 (8.3%). Also evaluated variables potentially associated with the presence of abnormal uterine bleeding, including age of onset were included in menarche, with an average of 11.6 years; Hypertension in with 7% of patients, Diabetes 13%, and body mass index these are the rates of nutritional status: Malnutrition 1.2%, normal 7.1%, 44.4% overweight, obesity grade I 30.9%, 10.7% grade II and grade III 5.9%. **Conclusions:** We could assess the effectiveness and utility of the use of MVA for the endometrial biopsy in detecting changes in both normal and benign and malignant disease of the endometrium in patients with abnormal uterine bleeding, with the latter more frequently in bleeding in postmenopausal to 8.3%, being similar to results in previous investigations. (10).

However, it was observed that up to 8.7% was not achieved by obtaining the sample, increasing to 16.6% in patients with postmenopausal bleeding. Probably the lack of sampling of the endometrium is influenced by a process that is blind and that it is also important to the ability and experience of the doctor performing it. Taking outpatient MVA by biopsy is feasible without resorting to complex technology without making essential use of an operating theater, and overcoming the disadvantages of prolonged hospital stay, lower incidence of complications, high costs, loss of home and the danger of

infection when intrahospital is shown by obtaining LUI documented in previous research. The effectiveness of the aspiration procedure manual has been reported up to 100%, curettage of 99.19%, however in the current study only reached up to 91.7%.

INTRODUCCION.

Sangrado Uterino Anormal

La hemorragia uterina anormal puede ser consecuencia de factores hormonales, enfermedades del embarazo, enfermedades sistémicas, anomalías endometriales, trastornos uterinos, etc.; y puede manifestarse en diferentes formas, involucrando menorragia, metrorragia o goteo (*spotting*). Este signo es considerado una de las causas de consulta más frecuente en ginecología.

Las causas uterinas de hemorragia anormal incluyen una serie de patologías benignas y malignas como pueden ser: endometritis, hiperplasia endometrial, pólipos endometriales, adenomiosis, leiomioma submucoso, reacción a tratamiento hormonal, cáncer.

Menopausia

El término menopausia se refiere a la última menstruación que presenta la mujer durante su etapa y para ser considerada como tal se diagnostica de forma retrospectiva, es decir, que debe haber transcurrido como mínimo un año de amenorrea. En la mujer mexicana, la menopausia se presenta en promedio a 48 ± 5 años, y cuando ocurre antes de los 40 años se considera falla ovárica prematura. (3)

El elemento determinante de la aparición de la menopausia es el agotamiento de la reserva folicular. Esta situación lleva aparejada una pérdida en la capacidad de secreción hormonal ovárica y la puesta en marcha de mecanismos de compensación.

Nos referiremos de forma específica a los cambios hormonales que el agotamiento de reserva folicular induce a nivel central y periférico y finalmente los mecanismos de producción estrogénica en la postmenopausia.

Cambios Hormonales En La Premenopausia

Antes de la rotura evidente del patrón regular del ciclo, hay una serie de cambios que anuncian la proximidad del fracaso ovárico.

Cambios en el ciclo. La longitud de los ciclos se acorta. Este acortamiento es a expensas de la fase folicular, con existencia de ovulación y fase lútea de duración normal. Treloar, 1981,

observó, tras un seguimiento de 2770 mujeres a lo largo de varios años, que la duración media llega a ser de 26 días a los 40 años. También observa un cierto nivel de irregularidad menstrual que es común a todas las mujeres.

Cambios ováricos. Encontramos una disociación centro periférica. El centro folicular, ocupado por el gameto sufre un deterioro evidente en las mujeres alrededor del cuarto decenio de la vida. La periferia, constituida por el conjunto teca-granulosa, no muestra aparente deterioro alguno.

Posteriormente el ovario es incapaz de generar señales, a través del feedback negativo, para mantener los niveles normales de gonadotropinas, manifestándose por ascensos leves en la concentración basal de FSH. El patrón del ciclo es todavía normal.

Cambios Hormonales En El Periodo Perimenopáusico

En la perimenopausia la reducción de los folículos no es un fenómeno brusco. Al contrario, es una reducción progresiva y lenta, que determinara unos cambios clínicos y endocrinológicos.

Este periodo de regresión ovárica es variable de duración de unas mujeres a otras y donde sus manifestaciones clínicas no tienen un punto de inicio tan claro como en la menopausia.

Hay una disminución del número de ciclos ovulatorios, con rotura del patrón regular del ciclo, junto con un deterioro de la actividad hormonal ovárica. Esto se asocia a reajustes en el bloque hipotálamo- hipófisis, con aumentos en las gonadotropinas, especialmente la FSH.

En el periodo perimenopausico, el aumento aislado de FSH sería responsable de una aceleración en la maduración folicular y consecuentemente de ciclos acortados, hasta que la función ovulatoria se altera y se entra en irregularidad menstrual

Durante la etapa reproductiva, el folículo y el cuerpo amarillo son las fuentes más importantes de esteroides, tanto las células de la granulosa, teca y estroma del ovario tienen la capacidad biosintética para producir A2 (androstendiona), T (testosterona), P (progesterona), DHT (dihidrotestosterona), E1 (estrone) y E2 (estradiol). A medida que disminuye el número de folículos y maduran de forma menos satisfactoria, disminuye su producción de estrógenos y progesterona. Estos cambios hormonales se manifiestan al principio por alteraciones en el patrón menstrual, Los ciclos cortos alternan con otros ciclos más largos la anovulación es persistente y se mantienen los niveles de FSH elevados, lo que condiciona que las concentraciones de estradiol sean variables y pueden presentarse pérdidas esporádicas por privación o interrupción, en los que la ovulación se retrasa y presentan una fase lútea corta.

Más adelante, se alcanza un punto en que los niveles son tan bajos que no inducen la proliferación del endometrio. Esto conduce a la falta de menstruación, y aparece clínicamente la menopausia.

El estímulo estrogénico aumentado o mantenido en esa etapa, asociado a una ausencia de secreción de progesterona, puede dar lugar a un endometrio proliferativo con maduración irregular o hiperplasia glandular simple o quística. Si este estímulo se mantiene de forma indefinida se puede llegar a la atipia y al adenocarcinoma de endometrio.

Cambios Hormonales En La Postmenopausia

La producción endocrina se realiza en otras estructuras del ovario. Las células del estroma son la fuente principal de esteroides.

El estroma ovárico en la postmenopausia produce esencialmente androstendiona y testosterona, con muy escasa producción de progesterona y estrógenos.

La actividad del estroma determina, que el ovario en la postmenopausia sea aun una estructura endocrinológicamente activa.

El tejido adiposo es el principal lugar donde la androstendiona se convierte en estrona. Esta capacidad de aromatización aumenta con la edad y con la obesidad.

Así, en la mujer posmenopáusica los 2/3 de androstendiona circulante provienen de la secreción de la suprarrenal y el 1/3 restante de la secreción ovárica.

Por ello una mujer postmenopáusica con una obesidad importante puede llegar a producir cuatro veces más estrona que una mujer de peso normal. Además, el estradiol en el período posmenopáusico procede principalmente de la transformación periférica de la estrona.

Hay que tener en cuenta que en las pacientes obesas, la sex hormone binding globuline (SHBG) se encuentra también disminuida, probablemente a consecuencia de un cierto grado de resistencia insulínica.

Por ello la fracción libre del estradiol estará aumentada en este tipo de pacientes, con respecto a la total siempre dentro de los niveles bajos propios de la postmenopausia.

De todo ello deducimos que podemos encontrar mujeres postmenopáusicas con una buena impregnación estrogénica, aunque su ovario apenas segregue estrógenos. Estos estrógenos circulantes en la postmenopáusica provienen principalmente de la metabolización periférica. Esto se confirma con los estudios hormonales realizados en pacientes sometidas a castración

quirúrgica, en las cuales, a medio plazo, las concentraciones de estrógenos son comparables a las mujeres con menopausia natural.

En la menopausia también cambia la procedencia de la testosterona. En el período posmenopáusico, la testosterona procede en un 50% de la glándula suprarrenal y en un 50% por secreción ovárica y por conversión de la androstendiona en el tejido adiposo y muscular. En este momento, el ovario y la suprarrenal segregan más testosterona que en el período reproductivo, aunque su concentración plasmática se encuentra disminuida.

Este hallazgo se explica por la respuesta del tejido estromal ovárico al estímulo de las gonadotropinas, aumentando la producción de testosterona y por otra, por la reducción de la actividad ovárica global, con lo que la androstendiona, sustrato de la testosterona en la conversión periférica (tejido adiposo y muscular), disminuye en un 50% en el período posmenopáusico.

Todo ello explicaría la diversidad de grados de impregnación estrogénica que podemos encontrar en la posmenopáusica. Las variaciones en la secreción gonadal y adrenal, la capacidad de transporte y la metabolización periférica dan lugar a un perfil individualizado de biodisponibilidad de estrógenos.

En mujeres perimenopáusicas la mayoría de las causas de sangrado uterino anormal están relacionadas con el cese de la ovulación, El segundo tipo, más frecuente son las lesiones focales dentro de las cuales destacan los pólipos y los miomas, que en la mayoría de los casos no poseen un potencial maligno; y en menor grado el sangrado uterino anormal se asocia con cáncer e hiperplasia endometrial.

En pacientes postmenopáusicas el tipo de lesiones que se presentan con mayor frecuencia son difusas dentro de las cuales destacan la hiperplasia endometrial y el cáncer endometrial. La hiperplasia endometrial corresponde a una lesión premaligna la cual puede convertirse en cáncer endometrial en el 1 % a 29% de los casos dependiendo de la estructura y citología de la lesión (2).

Esto es particularmente importante debido a que puede significar la presencia de cáncer endometrial, siendo el principal síntoma en el 75 a 90% de las pacientes que sufren esa enfermedad. Más importante aún, 5 a 10% de todas las pacientes postmenopáusicas con sangrado uterino anormal tienen cáncer endometrial, y esta cifra podría alcanzar el 60% en las pacientes de 80 años (1).

Factores de Riesgo asociados a Cáncer de Endometrio.

En Estados Unidos de Norteamérica el año 2000 se ha calculado que el riesgo de cáncer endometrial en la mujer por orden de frecuencia es de 1:40.

Los factores de riesgo para cáncer de endometrio incluyen: obesidad, anovulación, uso continuo de estrógenos exógenos, los tumores productores de estrógenos, el sangrado posmenopáusico, el síndrome de Lynch tipo II, la enfermedad de Cowen y la posibilidad de mutación del gen MMR. (30)

Entre los factores de protección se incluyen: el tabaquismo, los anticonceptivos orales y la progesterona. Se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales durante por lo menos un año reduce hasta el 50% la incidencia del cáncer de endometrio, en comparación con mujeres que nunca las utilizaron. Esta disminución se aprecia hasta 10 años después de su suspensión. (27)

El tabaquismo incrementa el metabolismo hepático de los estrógenos, con la consecuente disminución sérica de los mismos. (28)

Los estudios de screening para el cáncer de endometrio han detectado cáncer o hiperplasia en 7:1000 mujeres examinadas. El costo de dicho screening supera los beneficios y por ello no se recomienda a la población en general, pero sí a aquellas mujeres con factores de riesgo. (29)

Métodos diagnósticos en la identificación de patología endometrial.

El tratamiento de la hemorragia uterina anormal debe individualizarse con base en el diagnóstico, el problema para los ginecólogos, es cómo identificar el origen del sangrado uterino anormal con una alta efectividad para descartar cáncer endometrial y por la vía menos invasiva posible. En este sentido, la mayoría de los estudios evalúan los diversos métodos diagnósticos con el análisis histológico del útero cuando este es analizado en forma posterior a una histerectomía, por lo tanto claramente este procedimiento es considerado lo mejor. Sin embargo, no es posible proponer este tipo de estudio en todas las pacientes con sangrado uterino anormal debido a que la mayoría de ellas no tienen cáncer endometrial. Más aún, la histerectomía está relacionada con complicaciones quirúrgicas e involucra un alto costo. Con el objeto de evaluar cuál es el mejor procedimiento diagnóstico muchos estudios han sido desarrollados, sin embargo, pocos de estos son concluyentes en determinar cuál es la mejor vía de manejo en estas pacientes y hasta hoy en día no existe consenso entre los ginecólogos. (4)

Por muchos años dilatación y curetaje (D&C) había sido considerado el estándar dorado para estudiar las pacientes con sangrado uterino anormal, debido a que era el único procedimiento que podía hacer el correcto diagnóstico en pacientes peri y postmenopáusicas con una alta sensibilidad y efectividad. Y es considerado hasta hoy, por algunos, la mejor técnica para estudiar la cavidad endometrial. Más aún, como estándar dorado, la mayoría de los estudios desarrollados durante las últimas décadas tenían que compararse con D&C para demostrar su efectividad en pacientes con sangrado uterino anormal. (4)

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la D&C no es un valioso método para estudiar la cavidad en pacientes con sangrado uterino anormal debido a que sólo un 60% de la cavidad uterina es legrada (12). Más aún, se demostró que en el 16% de las pacientes sólo fue legrado el 25% de la cavidad y la mayoría de las lesiones focales pasan desapercibidas en un procedimiento normal (11).

La utilización de AMEU es un valioso procedimiento y permite identificar cáncer o hiperplasia endometrial en pacientes con sangrado uterino anormal. Corresponde a un económico, fácil y reproducible procedimiento, el cual es llevado a cabo en la consulta, no necesitando mayor infraestructura.

Hoy, la tendencia es modificar los clásicos procedimientos con internamiento hospitalario, reemplazando el legrado uterino por la técnica AMEU, para reducir el tiempo de espera, costos, optimizar el manejo del dolor, mejorar la relación médico paciente y brindar una atención humanizada, 10. Guzmán A, Fernando D, Tuesta L. (6, 7).

En un reciente meta-análisis fue demostrado que para identificar cáncer endometrial, la biopsia tomada por AMEU tiene una sensibilidad y una especificidad de 95,3% y 81% respectivamente (5). Aunque sólo un 40% de la cavidad endometrial es legrada por el dispositivo, la biopsia por AMEU ha demostrado tener una alta correlación entre el diagnóstico histológico realizado a través de éste y el análisis realizado posterior a una histerectomía (11).

Aspiración Manual Endouterina (AMEU).

Que es:

El instrumental de AMEU es un dispositivo médico poco costoso con una vida útil larga y un uso específico limitado. Se ha comprobado que es una de las tecnologías más indicadas para efectuar el procedimiento de evacuación endouterina. Utiliza un aspirador con un cilindro, un émbolo y una válvula conectada a una cánula con una o dos aberturas, según el tamaño.

Un prestador de servicios de salud calificado puede utilizar el instrumental de AMEU para practicar diversos procedimientos ambulatorios en las pacientes de ginecología y obstetricia en un consultorio, una sala de tratamiento o un quirófano.

Proceso Regulator Del Instrumental AMEU

La Dirección de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (USFDA, por sus siglas en inglés) es un organismo respetado y, en muchos países, su aprobación se considera una garantía de que el producto AMEU cumple con las normas de seguridad, eficacia y calidad. Las Normas de la Comunidad Europea (CE) son respetadas de la misma manera; y la certificación de las normas ISO de fabricación. (31)

Indicaciones:

Las indicaciones para la AMEU son (31, 38):

- el tratamiento del aborto incompleto, incluidos los abortos espontáneos y sépticos (3)
- la regulación menstrual
- la interrupción del embarazo en las etapas iniciales
- la biopsia de endometrio

Antecedentes Históricos:

En 1973, el profesor Olusola Oluwole Ojo lanzó el procedimiento de AMEU por primera vez en la Universidad de Ibadan, en Nigeria. Comenzando en 1987, la AMEU se promovió a nivel nacional en hospitales docentes universitarios y en consultorios

Particulares. Posteriormente Bangladesh junto con Vietnam fue uno de los primeros países en lanzar el instrumental de AMEU, En 1974, sus gobiernos fomentaron el uso de la AMEU como una medida de salud pública. Los expertos que participaron en el desarrollo del instrumental

viajaron a Bangladesh para proporcionar capacitación en AMEU. Desde entonces, miles de médicos y paramédicos han recibido capacitación del gobierno y de programas de ONG. Se proporcionan servicios a nivel de la comunidad, del distrito, primer nivel de referencia, y segundo y tercer nivel de atención del sistema de salud.

Los servicios de AMEU están disponibles en toda la extensión del territorio nacional, para varias indicaciones, en todos los niveles del sistema de salud pública —en hospitales de tercer y segundo nivel, en centros de salud de primer nivel y en el nivel comunitario— así como por medio de prestadores de servicios privados.

Cronograma: Aportes y actividades clave:

1974 El procedimiento de AMEU se presenta en Bangladesh por primera vez.

1975 Ipas empieza a suministrar instrumental de AMEU a diversas instituciones de salud y de planificación familiar.

1978 Se inicia capacitación en regulación menstrual y un programa de servicios (ahora conocido como RHSTEP) en siete facultades gubernamentales de medicina y dos hospitales gubernamentales de distrito.

1979 El gobierno incluye a la regulación menstrual con la AMEU en las políticas y los mandatos oficiales de que la División de Población brinde el apoyo logístico necesario para los servicios y la capacitación.

En 1996, Ipas trabajó con funcionarios gubernamentales y con colegas para formular una estrategia nacional con la finalidad de ampliar los servicios de APA y de crear la Red de Atención Postaborto (PACNet).

2001 Interhealth and Devices Ltd. pasa a ser un distribuidor local del instrumental Ipas de AMEU.

2003–04 El Programa del Sector Salud y Población incluye a la APA como un componente del paquete de atención en salud reproductiva.

2004 El gobierno de Bangladesh concede el registro del instrumental de AMEU.

En 1999, diversas naciones del mundo reafirmaron el consenso de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo (CIPD), celebrada en El Cairo en 1994, y emitieron un mandato a los gobiernos para “capacitar y equipar a quienes prestan servicios de salud” con el fin de que garanticen la disponibilidad de los servicios de evacuación endouterina al máximo grado permitido por la ley. No obstante, aún existe una amplia necesidad de contar con acceso sostenido al instrumental de aspiración manual endouterina (AMEU) para los programas de

salud reproductiva, que incluyen la evacuación endouterina para la atención postaborto (APA), la atención del aborto electivo, el tratamiento del aborto con medicamentos fallido y/u otras indicaciones como la biopsia de endometrio. (31)

Basándose en múltiples estudios realizados en diversos ámbitos de prestación de servicios, con el fin de facilitar la puesta en práctica de los acuerdos internacionales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una guía en la que recomienda la aspiración endouterina, ya sea manual o eléctrica, para la interrupción del embarazo hasta las 12 semanas desde la FUM y para el tratamiento del aborto incompleto (OMS, 2003). La OMS y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA, por sus siglas en inglés) también han incluido el instrumental de AMEU en la lista que proponen para los fármacos y otros insumos esenciales para la atención a la salud reproductiva (UNFPA y OMS, 2003). (31, 32, 33,34)

Impacto económico del AMEU en el Distrito Federal.

En 2005, antes de la legalización del aborto en el Distrito Federal de México, se realizó una evaluación del impacto y los costos del aborto en el sistema de salud del D.F., en diversos establecimientos públicos y privados. Se obtuvieron datos de personal hospitalario, registros administrativos y pacientes. Los cálculos de costos directos incluían personal, medicamentos, suministros desechables, y equipo médico para inducir el aborto o tratar abortos incompletos y otras complicaciones. También se calcularon los costos indirectos de las pacientes en viajes, cuidado de niños y sueldos perdidos. El costo promedio por cada aborto con dilatación y curetaje fue de US \$143. Para la aspiración manual endouterina (AMEU), fue de US \$111 en tres hospitales públicos y US \$53 en una clínica privada. Al disminuir las complicaciones tras mejorar el acceso a los servicios seguros en ámbitos ambulatorios, disminuirían también los costos de la atención del aborto, lo cual sería un gran beneficio tanto para el sistema de salud de México como para las mujeres que buscan servicios de aborto. (36, 37)

El aspirador Ipas AMEU Plus

En septiembre de 2004, Ipas lanzó un instrumento actualizado denominado el aspirador Ipas AMEU Plus, que se puede utilizar para efectuar los procedimientos de evacuación endouterina hasta las 12 semanas desde la FUM. El aspirador Ipas AMEU Plus se ha sometido a prueba para su reprocesamiento hasta 100 veces. Las cánulas Ipas EasyGrip® han sido probadas para su reprocesamiento 50 veces. En los Estados Unidos de América y en algunos otros países, las

cánulas Ipas EasyGrip® y las cánulas Karman flexibles son etiquetadas para un sólo uso y deben desecharse después de usarse.

En los lugares donde lo permiten los reglamentos locales, estas cánulas pueden reutilizarse después de esterilizarse o someterse a una desinfección de alto nivel mediante los siguientes métodos:

Esterilización: Autoclave a 121°C (250°F) con 106kPa (15 lbs/in²), envueltas, durante 30 minutos.

Esterilización química (glutaraldehído): Después de limpiarse, el instrumental debe dejarse sumergido durante 10 horas y después enjuagarse en agua estéril.

Desinfección de alto nivel:

Ebullición: Desde 25 minutos hasta dos horas; esto varía según la ubicación del caldero. Después de limpiarse, las cánulas deben hervirse durante 20 minutos.

Química (cloro, glutaraldehído). Desde 25 minutos hasta dos horas. Después de limpiarse, el instrumental debe dejarse sumergido durante 20 minutos y después enjuagarse con agua hervida.

El aspirador Ipas AMEU Plus ha sido probado para 100 reprocesamientos por autoclave a vapor y las cánulas Ipas EasyGrip® han sido probadas para 50 reprocesamientos. Es posible que el instrumental de AMEU de otros fabricantes pueda procesarse por diferentes métodos, particularmente la esterilización química o la desinfección de alto nivel; no obstante, no existe ningún dato publicado sobre el número de veces que puede reprocesarse. (En Estados Unidos y en algunos otros países, las cánulas Ipas EasyGrip® son etiquetadas para utilizarse una sola vez y deben desecharse después. En los lugares donde es permitido por los reglamentos locales, las cánulas Ipas EasyGrip® y las cánulas Karman flexibles pueden reutilizarse después de someterse a una esterilización o a una desinfección de alto nivel.) (35)

El motivo principal del presente protocolo de investigación es evaluar la utilidad el uso de AMEU (Aspiración Manual Endouterina) para obtener un diagnóstico oportuno en pacientes con sangrado uterino anormal pre y posmenopáusico, determinar las variables que determinan su utilidad, ventajas y desventajas de este procedimiento; de esta manera Proponer una alternativa en la detección oportuna de patología endometrial que incluya: la mínima invasión, menor respuesta metabólica, recuperación más rápida, disminución de tiempos quirúrgicos, costos y riesgos.

OBJETIVOS GENERALES:

El objetivo de la presente investigación es Realizar una evaluación de la utilidad del AMEU (aspiración manual endouterina) con respecto toma de biopsia para el diagnóstico oportuno en pacientes con sangrado uterino anormal posmenopáusico, determinar las variables que determinan su utilidad, ventajas y desventajas de este procedimiento.

JUSTIFICACION:

Proponer una alternativa en la detección oportuna de patología endometrial que incluya: la mínima invasión, menor respuesta metabólica, recuperación más rápida, disminución de tiempos quirúrgicos, costos y riesgos.

METODOLOGIA:

ANALISIS ESTADISTICO: Los resultados se someterán a análisis estadístico con el programa computacional SPSS para Windows en su versión número 10, valorando medidas de tendencia central, desviación estándar como medida de variabilidad, frecuencia como estadística descriptiva y como prueba estadística (X^2) utilizando tablas de contingencia. Los cuadros se realizaran en programa computacional Microsoft Word para Windows XP y las gráficas en Microsoft Excel igualmente para Windows XP.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Los criterios de inclusión utilizados en la realización de esta investigación fueron los siguientes. Pacientes de sexo femenino que presentaron el diagnóstico de sangrado uterino anormal en el periodo tanto pre como posmenopáusico en el periodo comprendido del mes de marzo del 2007 al 2008, con edad entre 31 y 78 años, que contaran con laboratorios de control, y con reporte previo de USG pélvico, independientemente de si presentaban factores agregados como son obesidad, hipertensión arterial sistémico y/o diabetes mellitus.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con edad menor de 30 años.

Pacientes con sangrado uterino de origen obstétrico u sangrado de origen vaginal o propio de cérvix.

Pacientes medicados con Anticoagulantes orales,

RECURSOS FINANCIEROS

- Xylocaína al 1%, Jeringas, agujas, punzocats, guantes y frasco para almacenamiento de muestra, gasas estériles, espejos vaginales, agua oxigenada.
- hipoclorito de sodio al 0,5%, glutaraldehido al 2%
- Ultrasonido pélvico o endovaginal.
- Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina)
- Electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo).
- Tiempos de coagulación (T. de protrombina y T. de tromboplastina parcial activada).
- Biometría hemática con diferencial.
- Equipos de AMEU (5), junto con cánulas de Karman.

ASPECTOS ÉTICOS

No atenta contra la integridad del paciente.

Es un estudio farmacológico diagnóstico. Preventivo y terapéutico

MATERIAL Y METODOS:

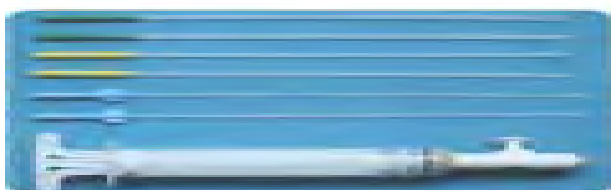
DISEÑO: Investigación de carácter clínico retrospectivo y mediante revisión de expedientes clínicos, no aleatorizado, observacional, transversal, clínico, básico, comprendido en el periodo de marzo del 2008 a marzo 2009, en el cual se integra 1 grupo de forma no aleatoria, de pacientes sometidas a AMEU, quienes presenten sangrado uterino anormal pre y posmenopáusico. Las variables a evaluar son: el tiempo del procedimiento, el diagnóstico clínico, hallazgos anatomopatológicos, complicaciones del procedimiento, evolución y pronóstico del paciente, los obstáculos presentados para el adecuado desarrollo de la técnica y los costos hospitalarios.

MATERIAL: el material que se utilizó fueron los siguientes: Mesa de exploración que cuente con piñeras, xilocaina al 1%, Jeringa de 10 cm, punzocat negro, gasas estériles, espejos vaginales, pinzas de Pozzy, Jabón antiséptico líquido, Equipo de Aspiración Manual Endouterino el cual consta de:

- Instrumental. Jeringa de Karman de 60 ml de capacidad, que puede ser de una o dos válvulas. Las cánulas son flexibles y de diferente calibre (de 4 a 10 y 12mm de diámetro externo). La aplicación de las cánulas a la jeringa se facilita con adaptadores de plástico que son de diferente color. Todo este material fue IPAS.

Descontaminación, limpieza y desinfección de material. Para ello se utilizó inmersión en solución de hipoclorito de sodio al 0,5% durante 10 minutos, limpieza prolija y luego desinfección intensiva mediante inmersión del materia en glutaraldehído al 2% (Cidex) durante 20 minutos, con cánulas del no. 3 al 8 y agua oxigenada.

Equipo de AMEU



METODOS:

Se realiza AMEU biopsia de endometrio y seguimiento de todos los casos de pacientes con sangrado posmenopáusico que acudieron al servicio de Ginecología en el periodo comprendido del 1° de marzo del 2008 al 31 de marzo del 2009.

Los pasos seguidos por la paciente en el modelo de atención ambulatoria fueron:

- Ingresa por consulta externa donde es evaluada clínicamente en el cubículo por el médico ginecoobstetra. En el expediente ya se cuenta con reporte previo de exámenes de laboratorio de control y ecografía.
- Tomada la decisión de su realización se lleva a cabo el procedimiento en consulta externa con el siguiente método:
 - Aspectos técnicos.- Colocada la paciente en posición ginecológica en la mesa de exploración, se practicó asepsia y antisepsia de vulva y periné; se realizó examen pélvico Se aplica el especulo vaginal, Se aplicó anestesia paracervical con xylocaina al 1%. Se seleccionó la cánula de plástico que se adaptó exactamente al diámetro del cuello uterino abierto. Con la misma cánula se conformó la histerometría luego se aplica una cánula de plástico que se inserta a través del cuello uterino abierto y se conecta a la jeringa de Karman de plástico de 60 ml de capacidad, la que produce vacío hasta 600mm de mercurio. Se suelta la válvula y se produjo manualmente el vacío. Con movimientos giratorios de la jeringa se facilitó la evacuación obtención de muestra de la cavidad uterina. Terminada la toma de biopsia, se retiró la jeringa con la cánula y se vació el contenido en un frasco para envío a estudio histopatológico. La jeringa y todo el material fueron colocados en solución de hipoclorito de sodio al 0,5%.

Todos los procedimientos de evacuación uterina fueron realizados por los médicos titulares y principalmente por los médicos residentes. Terminado el procedimiento quirúrgico, la paciente se mantiene en vigilancia durante 1 hora en promedio, la paciente es evaluada por el médico asistencial, determinando su alta, dando indicaciones complementarias y citándola para control por consulta externa a los 30 días para informar resultado de estudio histopatológico de la biopsia de endometrio.

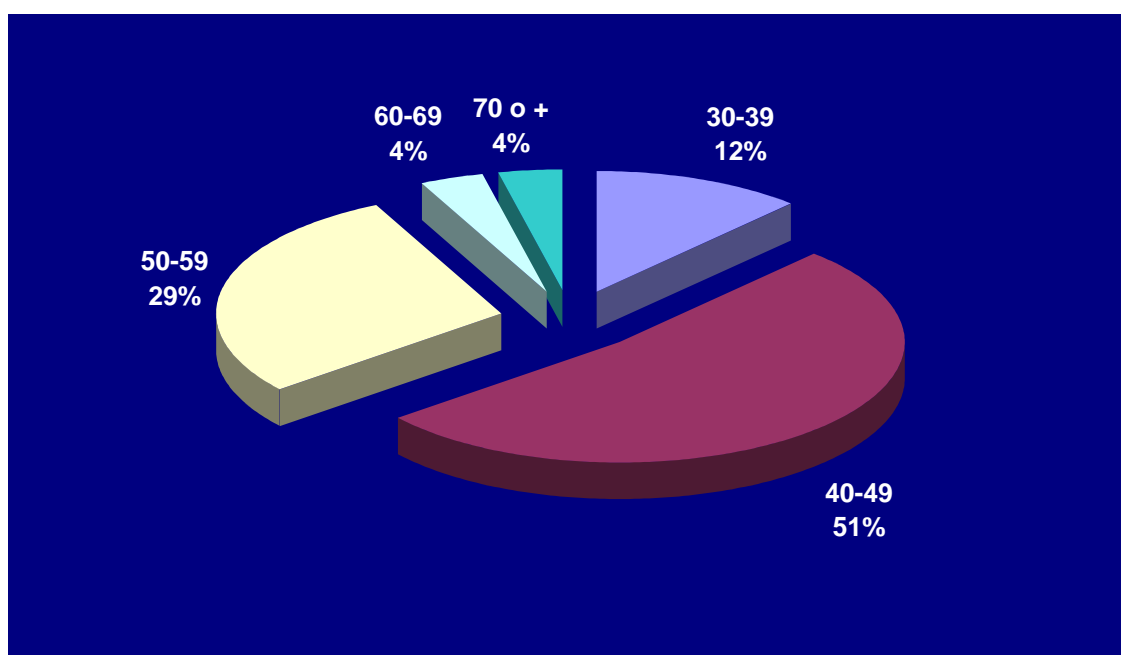
RESULTADOS:

Se realizó un total de 84 procedimientos de AMEU en pacientes que presentaban como diagnóstico, con sangrado uterino anormal pre y posmenopáusico. La edad promedio de las pacientes fue de 48 años, abarcando un rango entre 31 y 78 años.

Tabla 1. Relación de pacientes con diagnóstico sangrado uterino anormal pre y postmenopáusicas en base a edad		
Edad. (años)	N°	(%)
30-39	10	(11.9)
40-49	44	(52.3)
50-59	24	(28.6)
60-69	3	(3.6)
70 o +	3	(3.6)
Total	84	(100)

En esta tabla se puede ver que la edad de presentación del sangrado uterino anormal en las pacientes se incrementó entre los 40 y 49 años.

Ilustración 1. Relación por edad de pacientes Sangrado Uterino Anormal en base a edad.

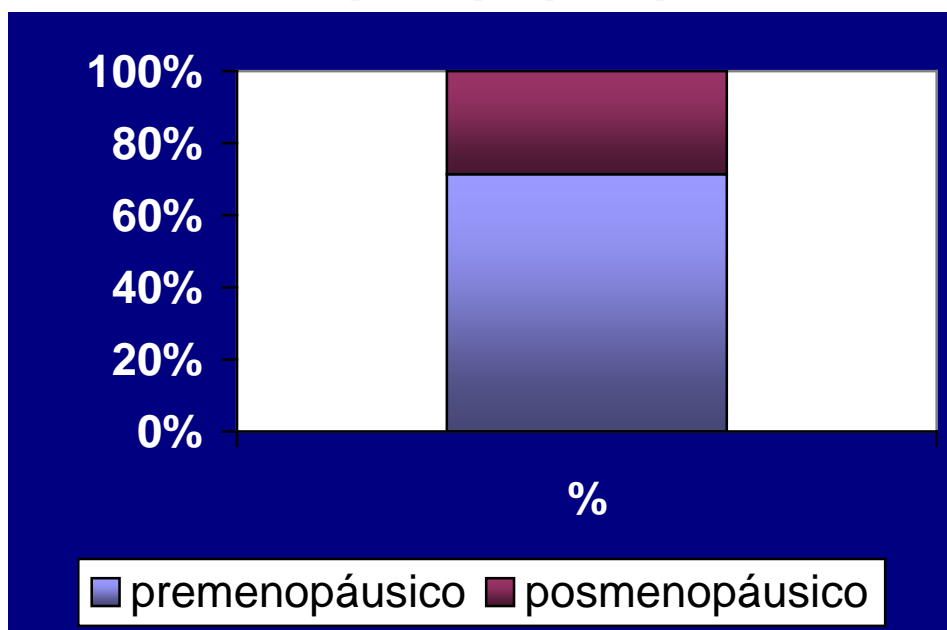


Un total de 55 pacientes (65%) antes de la toma de biopsia fueron catalogados con el diagnóstico de sangrado uterino anormal y 29 (35%) el de sangrado uterino disfuncional. De las 84 pacientes solo 60 (71.4%) presentaron sangrado uterino premenopáusico y los 24 restantes (28.6%) sangrado posmenopáusico.

Tabla 2. Presentación de pacientes con sangrado uterino premenopáusico u posmenopáusico.		
Presentación	N°	(%)
Premenopáusico	60	(71.4)
Posmenopáusico	24	(28.6)
Total	84	(100)

En esta tabla se puede observar que aproximadamente una tercera parte de la población estudiada presentó sangrado uterino posmenopáusico.

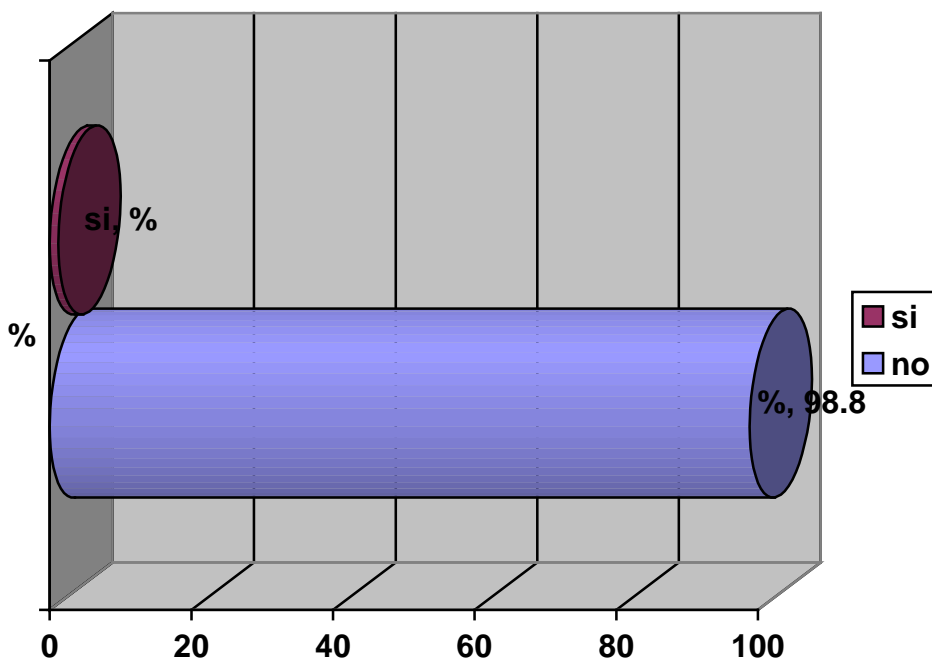
Ilustración 2. Porcentaje de pacientes pre y posmenopáusicas



El tiempo de realización de la toma de muestra de tejido endometrial varió de 20 a 35 minutos de siendo en promedio de 30 minutos, con vigilancia de evolución de 1 hora, y posteriormente su egreso a domicilio.

De las 84 pacientes a quienes se llevo a cabo dicho procedimiento, solo una (1.2%) presento complicación caracterizada por sangrado transvaginal de aproximadamente 500 ml, por lo que se decidió ingreso a hospitalización.

Ilustración 3. Porcentaje de complicaciones en la toma de AMEU

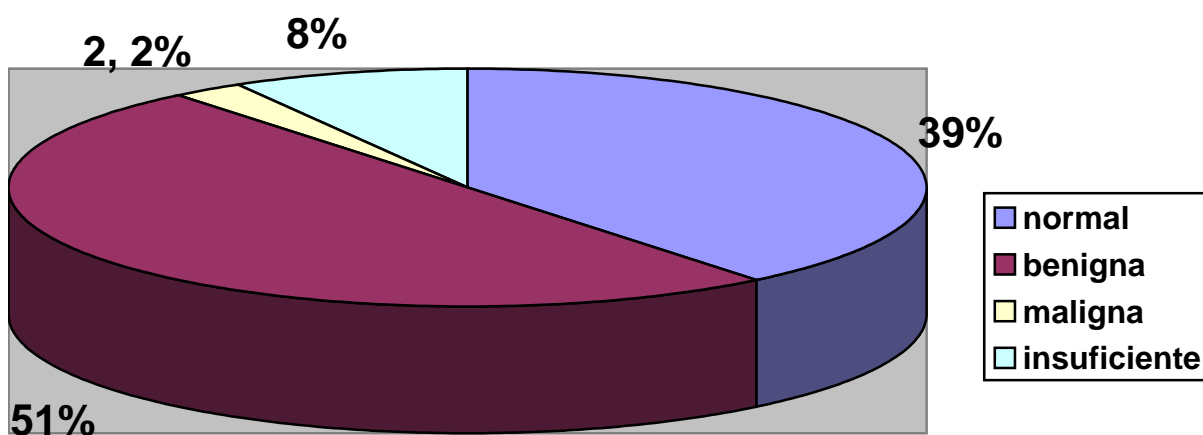


En esta gráfica se puede apreciar que se encontró una baja incidencia de complicaciones durante el procedimiento.

Con respecto a los resultados histopatológicos reportados de la obtención de muestras de tejido endometrial realizadas mediante el AMEU en pacientes tanto pre como posmenopáusicas se obtuvieron los siguientes: muestra insuficiente 7 (8.3%), cambios normales propios del endometrio 33 (39.3%), patología benigna 42 (50%), y patología maligna 2 (2.3%)

Tabla 3. Reporte Histopatológico de biopsia endometrial por toma de AMEU en pacientes con sangrado uterino anormal pre y postmenopáusicas		
	N°. Pacientes	(%)
Normal	33	(39.3)
Benigna	42	(50)
Maligna	2	(2.3)
Insuficiente	7	(8.3)
Total	84	100

Ilustración 4. Reporte Histopatológico de pacientes con sangrado uterino anormal pre y posmenopáusico.



En esta imagen se puede observar que prácticamente la mitad de las pacientes del estudio presentó reporte histopatológico de alteraciones benignas del endometrio. El 2.2% tuvo la presencia de cáncer, y hasta en el 8% la muestra fue insuficiente para el diagnóstico.

De las 24 pacientes que presentaron sangrado posmenopáusico los reportes histopatológicos fueron los siguientes. Muestra insuficiente 4 (16.6%), cambios normales del epitelio 6 (25%); alteraciones benignas: hiperplasia 4 (16.6%), atrofia 5 (20.8%), adenomiosis 2 (8.3%), pólipo 1 (4.1%); y alteraciones malignas: 2 (8.3%)

Tabla 3. Reporte Histopatológico de biopsia endometrial por toma de AMEU en pacientes postmenopáusicas		
	N°	(%)
Muestra insuficiente	4	(16.6)
Epitelio normal	6	(25)
Hiperplasia	4	(16.6)
Atrofia	5	(20.8)
Adenomiosis	2	(8.3)
Pólipo	1	(4.1)
Alteraciones malignas	2	(8.3)
Total.	24	100

Comparado con la población total estudiada se observa que la detección de cáncer fue presentada en las pacientes posmenopáusicas. También que se incrementó el porcentaje de reporte histopatológico con muestra insuficiente.

Ilustración 5. Reporte Histopatológico

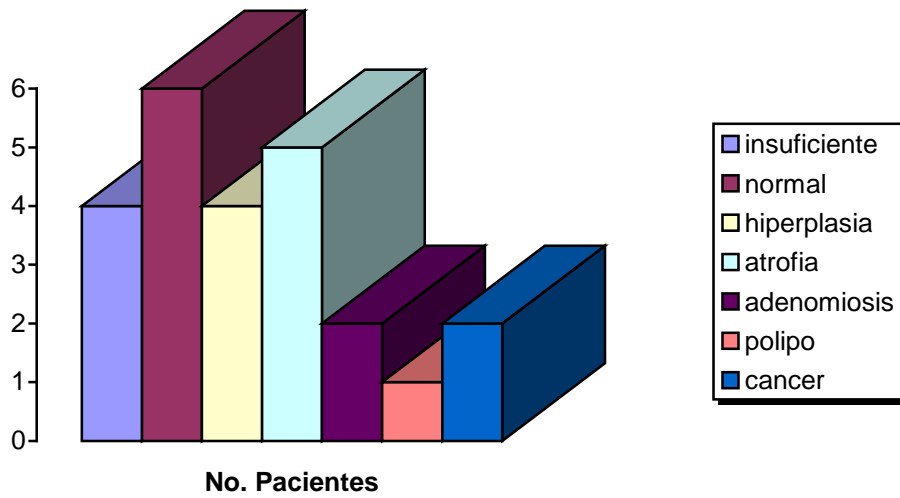
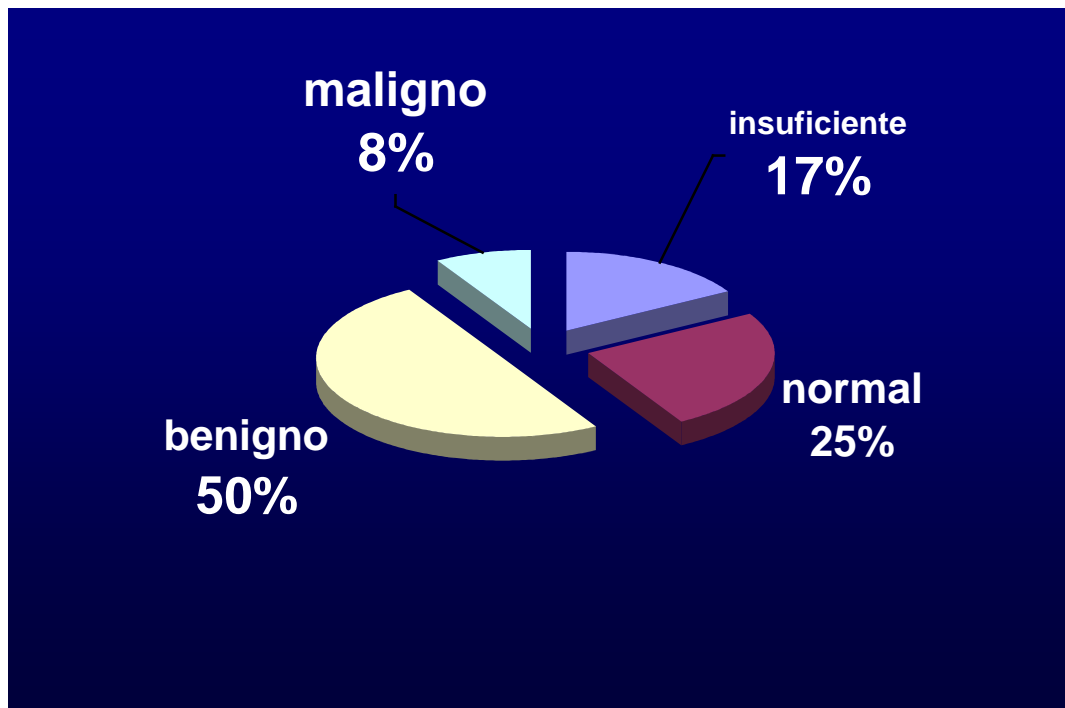


Ilustración 6. Reportes Histopatológicos en pacientes con SUA posmenopáusico.



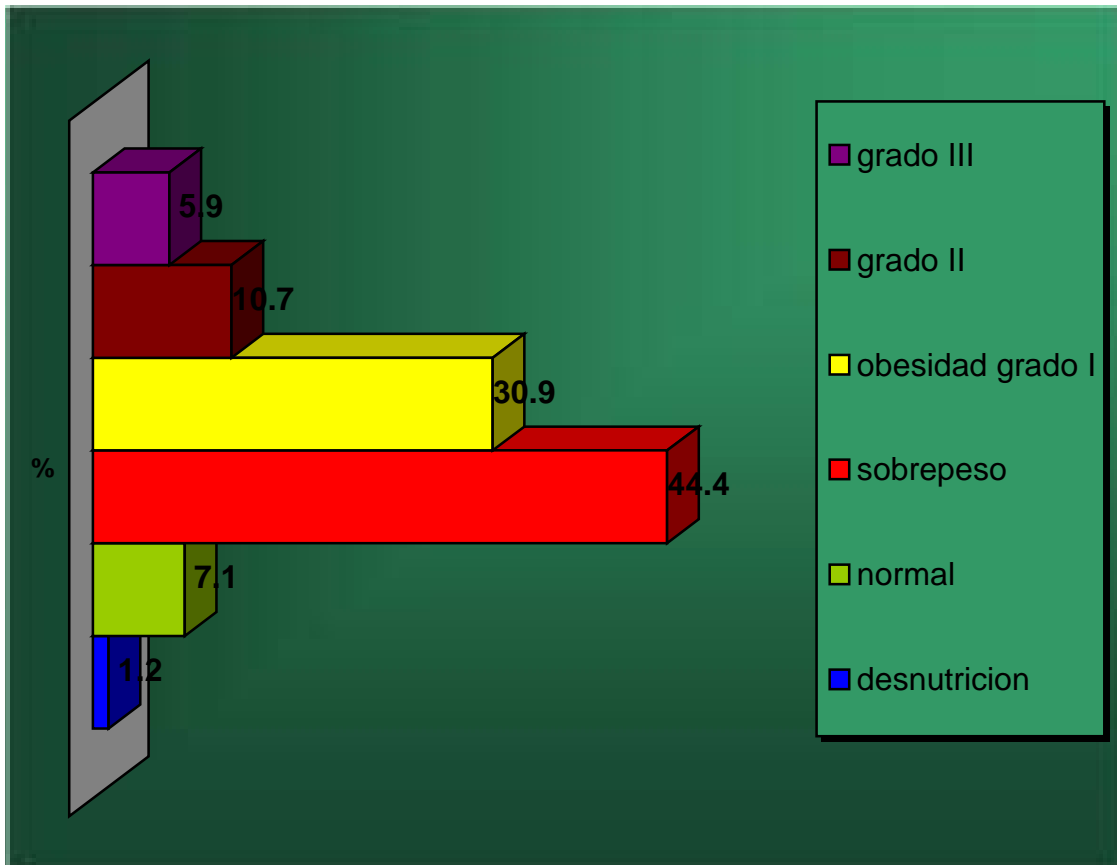
La detección de cáncer solo se observó en pacientes con sangrado posmenopáusico, también se puede apreciar en esta gráfica un incremento en reporte histopatológico de muestra insuficiente.

Durante la investigación además se evaluó factores potenciales asociados con la presencia de sangrado uterino anormal, entre ellos se incluyeron edad de inicio de menarca, encontrándose en todas las pacientes dentro de rangos normal entre 11 y 16 años, con un promedio de 11.6 años; hipertensión hallándose en el 7% de las pacientes; diabetes de las cuales solo la presentaron el 13%, e índice de masa corporal, también conocido como Índice de Quetelec. Desnutrición 1.2%, normal 7.1%, sobrepeso 44.4%, obesidad grado I 30.9 %, grado II 10.7%, y grado III 5.9%

Tabla 1. estado nutricional según Índice de Masa Corporal de pacientes con sangrado uterino anormal pre y posmenopáusico		
IMC	N°	(%)
Desnutrición	1	(1.2)
Normal	6	(7.1)
Sobrepeso	37	(44.4)
Obesidad grado I	26	(30.9)
Obesidad grado II	9	(10.7)
Obesidad grado III	5	(5.9)
Total.	84	100

Notese un incremento significativo en la cantidad de pacientes con sobrepeso y obesidad grado I.

Ilustración 7. relación de pacientes en base a Índice de Masa Corporal



CONCLUSIONES:

Mediante el presente estudio, realizado en un hospital de segundo nivel de atención médica, se pudo evaluar la eficacia y utilidad del uso de AMEU para la toma de biopsia endometrial en pacientes con diagnóstico de Sangrado uterino anormal. Se pudo realizar la detección tanto de cambios normales, patología benigna y patología maligna del endometrio; encontrándose esta última con mayor frecuencia en el sangrado posmenopáusico en hasta un 8.3%, siendo similar a resultados en investigaciones previas. (10).

En relación a la literatura observada, la eficacia del procedimiento de aspiración manual ha sido reportada hasta del 100%, del legrado 99,19%; no obstante en el estudio actual solo alcanzó hasta el 91.7%.

Se pudo observar que la falta de toma de muestra en 8.7% de los pacientes fue similar a lo reportado en otros estudios, sin embargo se incrementó hasta en 16.6% en pacientes con sangrado uterino posmenopáusico. Probablemente esto sea influido por que es un procedimiento a ciegas además de que fue realizado por varios médicos; también es importante la habilidad y experiencia del médico en su realización, así como el hecho de que los equipos de AMEU son reciclables y posiblemente el filo de las cánulas de Karman disminuyera con el uso.

Los equipos de AMEU utilizados fueron en total 5, los cuales pudieron ser reutilizables durante todo el tiempo de la investigación, se ha reportado en varios artículos un ahorro económico de hasta el 80 a 90% de la utilización de AMEU en comparación con la realización de LUI (8).

También se observó menor incidencia de complicaciones mediante en comparación con la obtención de toma de muestra mediante el LUI evaluado en publicaciones previas; encontrándose hasta 7,31%, en comparación las de aspiración manual 2,78%.(6). En este estudio solo se presentó el 1.2%.

De las complicaciones detectadas mediante la realización de dilatación y curetaje destaca el sangrado fue significativamente mayor en el grupo del legrado y la perforación uterina hasta en 0.8% (6). Esta última no se presentó en el presente estudio.

En líneas generales, la toma ambulatoria de biopsia mediante AMEU es factible sin recurrir a tecnología compleja sin hacer indispensable la utilización de un quirófano, pudiendo ser reutilizables tanto los equipos como las cánulas de Karman durante todo el periodo de investigación.

Se ha podido superar las desventajas de estancia hospitalaria prolongada, elevados costos, separación del hogar y el peligro de infección intrahospitalaria, lo cual disminuye el consumo de recursos del sistema de salud como lo son día de estancia/cama, alimentación, personal de salud, y ha significado ahorro para las pacientes y las instituciones (11).

A pesar de los resultados obtenidos en este estudio se sugiere que estos sean comparados con otras investigaciones similares, así como con otras técnicas para la obtención de biopsia de endometrio con la finalidad de ofrecer alternativas de métodos diagnósticos que presente menos riesgo, complicaciones, beneficio y eficacia.

DISCUSIÓN:

El sangrado uterino anormal es uno de los signos más frecuentes en pacientes peri y postmenopáusicas el cual se debe investigar y evaluar de forma oportuna.

En esta investigación se observó que solo dos pacientes (8%) presentó el diagnóstico histopatológico de cáncer; y este fue en pacientes posmenopáusicas, siendo un porcentaje de hasta 8% lo cual corresponde a parámetros de la presentación en la literatura universal. En donde se reporta que este signo puede significar la presencia de hiperplasia y cáncer endometrial en hasta el 60% de las pacientes con edades superiores a los 80 años. Sin embargo, la mayoría de las pacientes que presentan este signo no tienen estas patologías, por lo tanto es altamente necesario establecer cuál es la mejor vía de diagnóstico y manejo en ellas. Por otro lado, el desafío para los ginecólogos es descartar estas condiciones premalignas y malignas con una alta eficacia y por la vía menos invasiva posible.

Durante la investigación además se evaluó factores potencialmente asociados con la presencia de sangrado uterino anormal, entre ellos se incluyeron edad de inicio de menarca (la cual se presentó en rangos normales), índice de masa corporal y enfermedades cronicodegenerativas Diabetes e Hipertensión arterial; destacándose principalmente el sobrepeso (44%) y la obesidad (47.5%); y en menor porcentaje la diabetes de las cuales solo la presentaron el 13%, y la Hipertensión Arterial sistémica (7%).

Es posible que tal vez previniendo y/o controlando dichos factores, mediante el fomento a programas de educación y orientación de hábitos higiénico-dietéticos, por medio de aplicación y difusión de programas de salud preventiva se logre disminuir la presentación del sangrado, lo que podría ser motivo de nuevas investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (3):381-91.
2. Garg R, Del Carmen M. Endometrial hyperplasia: diagnosis and management. *Postgraduate Obstet Gynecol* 2005;25 (1):1-5.
3. Carranza –Lira S. Atención Integral del Climaterio. México: McGraw Hill-Interamericana, 1998.
4. Pablo Sanhueza R., Luis Oliva P. Eficiencia de los métodos diagnósticos en el estudio del sangrado uterino anormal en la peri y postmenopausia. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2008; 73 (1): 58-62
5. 10. Dijkhuizen F, Mol B, Brojmann H. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. A meta-analysis. *Cáncer* 2000; 89: 1765-72.
6. Guzmán A, Fernando D, Tuesta L. Tratamiento del aborto incompleto: aspiración manual endouterina vs. Legrado uterino, en el Instituto Materno Perinatal de Lima, Perú. *Pathfinder Internacional*. 1995.
7. Gutierrez M. Model for counseling in postabortion care. Presented at the 130th APHA. Philadelphia, USA, 2002.
8. Luís Távora. Atención humanizada del aborto incompleto: Tres técnicas de manejo ambulatorio, reducción de costos y panificación familiar post aborto. *Ginecol Obstet. (Perú)* 1999; 43 (1): 17-26.
9. Sepúlveda González, José, et al. Aspiración manual endouterina en el tratamiento del aborto incompleto del primer trimestre. *RESPYN*. 2-2002
10. F. Paul H. L. J. Dijkhuizen, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia a meta-analysis. *Cancer*. 2000; 89: 1765-1772
11. Critchley H, Warner P, Lee A, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within co-horts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess* 2004;8 (34):iii-iv,1-158.
12. Hatasaka H. The evaluation of abnormal uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):258-73.
13. Calaf J, Guinot M. Biología y endocrinología de la menopausia. En: Vandrell JA, Calaf J, Balash J, Viscasillas P. *Fertilidad y Esterilidad Humanas. Tomo II: Endocrinología ginecológica y anticoncepción*. Barcelona: Masson SA, 2000, pp. 113-128.
14. Speroff L. The perimenopause. Definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002;29: 397-410.

15. Biología de la menopausia. Libro Cabero.qxd 11/1/07 09:57 Página 78-79
16. Purothit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids* 2002;67:979-983.
17. Gosden RG. Follicular satatus at the menopause. *Human Reproduction*. 1987;2(7):617-621.
18. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Naturitas* 1995;21:103-113.
19. Reyes F I, Winter J. Faiman CH. Pituitary – ovarian relationships preceding the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:557-564.
20. McLachlan RL, Robertson DM, et al. Circulating Immunoreactive Inhibin Levels During the normal Human Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 954-961.
21. Hall JE, Gill S. Neuroendocrine aspects of aging in women. *Neuroendocrinology* 2001;30(3):631-645.
22. Canning J, Takai Y, Tilly J. Evidence for Genetic Modifiers of Ovarian Follicular Endowment and Development from Studies of Five Inbred Mouse Strains. *Endocrinology* 2003;144(1):9-12.
23. Zapantis G, Santoro N. The menopausal transition: characteristics and management. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 20003;17(1):33-52.
24. Klein N, Harper A J, Houmard B S, Rt al. Is the Short Follicular Phase in Older Women Secondary to Advanced or Accelerated Dominant Follicle Development? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5746-5750.
25. Bastian L A, Smith CM, Nanda K. Is this Woman Perimenopausal? *JAMA* 2003;289:895-902.
26. Rebar RW, Spitzer IB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156: 1284-8.
27. Grimes, D. A. *Can Oral Contraceptives Counter Cancer? Dialogues in Contraception*, Vol 2 Univ of Southern California, 1985.
28. Jensen, J. Cristianson, C. Rodbro, P. Cigarette Smooking, Serum estrogens, and Bone Loss During hormone Replacement. *Terapy Early After Menopause*. *New Engl. J. Med* 313: 973, 1985.
29. Koss, L. G. Schreinber, K. Oberlander, S. G, y col. Detección of endometrial carcinoma and Hiperplasia in Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol*: 64: 1, 1984
30. L. C Pous-Ivern y co.. Quirón, *Medicina y Cirugía. Cancer y Menopausia*. 2003; 8, 71- 75.
31. Family Planning Logistics Management (FPLM). 2000a. El manual de preparación de pronósticos de anticonceptivos para los programas de planificación familiar y de prevención del VIH/SIDA. Arlington, VA, FPLM y JSI para USAID

32. Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). 2003. Draft discussion document: Essential drugs and other commodities for reproductive health services. Ginebra, UNFPA y OMS.
33. Girvin, S. y J. Ruminjo. 2003. An evaluation of manual vacuum aspiration instruments. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 83.
34. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2003. Aborto sin riesgos: Guía técnica y de políticas para sistemas de salud. Ginebra, OMS.
35. Abernathy, Mariana. 2005. Planificación de un suministro sostenible del instrumental de aspiración manual endouterina: Una guía para administradores de programas. Chapel Hill, Carolina del Norte, Ipas.
36. Adriana Vargas. Exploring the costs and economic consequences of unsafe abortion in Mexico City before legalisation *Reproductive Health Matters*. Volume 17, Issue 33, May 2009, Pages 120-132
37. Adriana Vargas. Cost-effectiveness analysis of alternative first-trimester pregnancy termination strategies in Mexico City *BJOG*. 2009 May;116(6):768-79. Links.
38. Family Planning Logistics Management (FPLM). 2000a. El manual de preparación de pronósticos de anticonceptivos para los programas de planificación familiar y de prevención del VIH/SIDA. Arlington, VA, FPLM y JSI para USAID