



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

“RELACION ENTRE GROSOR ENDOMETRIAL POR ULTRASONIDO
INTRAVAGINAL Y ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE MUESTRAS DE
HISTERECTOMIA. PACIENTES POSMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
DR. ALEJANDRO LENIN VILLALOBOS RODRIGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. LOURDES GARCIA LOPEZ

2014



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).

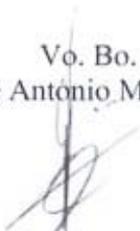
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

“RELACION ENTRE GROSOR ENDOMETRIAL POR ULTRASONIDO
INTRAVAGINAL Y ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE MUESTRAS DE
HISTERECTOMIA, PACIENTES POSMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN”

AUTOR: Alejandro Lenin Villalobos Rodriguez.

Vo. Bo.

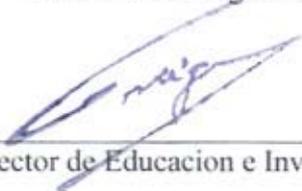
Dr. Jose Antonio Memije Neri



Profesor Titular del Curso de Especializacion en
Ginecologia y Obstetricia

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga-Mouret



Director de Educacion e Investigacion



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

“RELACION ENTRE GROSOR ENDOMETRIAL POR ULTRASONIDO
INTRAVAGINAL Y ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE MUESTRAS DE
HISTERECTOMIA. PACIENTES POSMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN”

AUTOR: Alejandro Lenin Villalobos Rodriguez.

Vo. Bo.
Dra. Lourdes Garcia Lopez



Director de Tesis
Medico adscrito Hospital Materno Infantil Inguaran

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, papá, mamá, Ileana, Laura y Estefi.

A mi esposa Corina por todo su apoyo en este tiempo.

A todas las mujeres, mis pacientes, que atendí en estos cuatro años.

A la Dra. Lourdes García López, por haber apoyado esta tesis.

A la Dra. Carolina Salinas Oviedo, por su asesoría y tiempo.

INDICE:

pagina

CAPITULO 1

INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	4
HIPOTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	5
General.....	5
Específicos.....	5
MARCO TEORICO.....	6

CAPITULO II

MARCO METODOLOGICO.....	13
Tipo de estudio.....	13
Población.....	13
Unidad de análisis.....	13
Recursos.....	16
Ejecución de la investigación.....	16
Plan de recolección de datos.....	16

CAPITULO III

RESULTADOS.....	19
-----------------	----

CAPITULO IV

DISCUSIÓN.....	31
----------------	----

CAPITULO V

CONCLUSIONES.....	34
-------------------	----

CAPITULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	36
---------------------------------	----

RESUMEN

Objetivo: determinar la relación entre el grosor endometrial por ultrasonido intravaginal y los hallazgos histopatológicos de las piezas quirúrgicas de histerectomía, de pacientes que acudieron por presentar hemorragia uterina anormal posmenopáusica en el Hospital General de Ticoman.

Material y métodos: Estudio clínico, observacional, retrospectivo y transversal que se llevo a cabo en el servicio de Ginecología del Hospital General de Ticoman, en el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2012. Se incluyeron en el estudio 80 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: diagnóstico clínico de hemorragia uterina anormal, pacientes en quienes se programó histerectomía total abdominal, pacientes que se realizó ultrasonido intravaginal, quienes contaron con resultado histopatológico de pieza quirúrgica. La recolección de datos se realizó mediante revisión de expedientes , y el procesamiento y análisis estadístico se utilizó Excel 2010 y el programa SPSS Statics 21.

Resultados : La edad promedio de las pacientes fue de $47 \pm 5,0$ años, con un rango entre 40 y 61 años. El sangrado genital se halló en el 71 % de las pacientes estudiadas. El grosor endometrial obtenido por ultrasonido intravaginal, en promedio de $7,8 \pm 8,0$ mm, con valores máximos y mínimos de 9.3 y 7 mm respectivamente. Al comparar los hallazgos histológicos con el grosor endometrial se pudo observar, que para endometrios compatibles con Atrofia el grosor promedio fue de $4,8 \pm 2,57$ mm, para Endometrios en fase Proliferativa de $4,5 \pm 2,39$ y en Endometrios en fase Secretora de $7.7 \pm 3,87$. En relación a los hallazgos histopatológicos la atrofia endometrial fue el diagnóstico más frecuente (35%), seguidos por endometrio proliferativo (19%) y secretor (17%) pudiéndose concluir que en 71% los hallazgos fueron compatibles con benignidad. La hiperplasia endometrial simple sin atípicas estuvo presente en el 14% de las muestras. Al evaluar la relación existente entre la presencia o ausencia de sangrado genital con el grosor endometrial su pudo observar, que en las pacientes con sangrado el grosor endometrial fue mayor ($7.04 \pm 4,2$ mm) que en aquellas que no presentaron dicho síntoma ($5,36 \pm 3,5$ mm). Se concluyó que el valor predictivo positivo y negativo del grosor endometrial para endometrios con punto de corte de 5mm fue del 39.89 % y 91.5% respectivamente, la sensibilidad y especificidad fue del 29% y 94.6%.

Conclusiones: la correlación que existe entre el grosor endometrial por UIV y el resultado histopatológico , de acuerdo a la sensibilidad, especificidad, el VPP y el VPN no hace concluir que el grosor pueda considerarse como un punto de corte que permite sospechar la presencia de un endometrio hiperplásico o patológico que justifique un tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: hemorragia uterina anormal, postmenopáusica, anatomopatológico.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El útero es uno de los órganos con mayor dinamismo del cuerpo humano. Bajo la influencia hormonal en la pubertad, el útero crece, cambia de configuración y posteriormente se atrofia durante la menopausia. La fisiología uterina es mejor conocida hoy en día gracias, en gran medida, al uso del ultrasonido y fundamentalmente al desarrollo de las sondas intravaginales, las cuales permiten un mayor acercamiento al área que se desea investigar y proporcionan una mejor resolución de las imágenes obtenidas. Por todo lo anterior el ultrasonido intravaginal ha permitido un mejor diagnóstico de la patología endometrial convirtiéndose de esta manera en un recurso importante. Durante muchos años ante un sangrado genital en pacientes menopáusicas se imponía siempre la realización de un legrado biopsia, este procedimiento es costoso, tiene sus complicaciones y además no garantiza el diagnóstico. El sangrado genital en la mujer menopáusica constituye un signo temprano de anomalía endometrial, se presenta en el 5% de las pacientes que acuden a las consultas de ginecología.

El ultrasonido intravaginal permite estudiar en forma fidedigna y no invasiva la totalidad de la cavidad endometrial, es bien tolerado por el paciente, fácil de realizar, no doloroso y permite la selección de los casos que necesitan un diagnóstico histológico.

Se ha sugerido que el estudio del endometrio por ultrasonografía intravaginal, debería ser el primer método para excluir las anomalías endometriales en mujeres con sangrado postmenopáusico y que el legrado debe realizarse sólo en aquellas mujeres con endometrio más grueso de lo normal, opinión no compartida por algunos autores, quienes consideran que no debe dejarse de realizar la biopsia de endometrio porque el mismo parezca "Normal".

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hemorragia uterina es uno de los motivos de consulta de las mujeres en la etapa de la menopausia y lo constituyen los sangrados genitales, este tipo de sintomatología no solo causa preocupación a las pacientes, sino también constituye un signo de alarma para el médico ya que alerta sobre la posible existencia de una patología maligna.

Es imperativo el estudio de la hemorragia uterina en mujeres posmenopáusicas, ya que se estima que alrededor de 10 millones de mujeres en México sufren hemorragia uterina y de ellas 6 millones buscan atención médica cada año. (1), en los resultados publicados en el anuario estadístico de Hospital General de México de enero a diciembre de 2012, la hemorragia uterina o vaginal anormal fue un total de 2779 que correspondió al 9.32%, y los trastornos menopáusicos y perimenopásicos fueron 3873 que corresponde al 12.99%, que fueron motivos de consulta (2).

Entre los métodos de diagnóstico de la hemorragia uterina se encuentra el uso del ultrasonido endovaginal; en un estudio de Hernandez-Marin et al. (2008) retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal, con una población de 125 pacientes, los cuales 96 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, con un rango de edad de 43 y 67 años. En donde se determinó la incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes sin tratamiento hormonal de reemplazo y con engrosamiento endometrial diagnosticado por ultrasonido intravaginal, concluyendo que el uso rutinario del ultrasonido en mujeres posmenopáusicas, es un método simple, no invasor y bien aceptado por las pacientes, para detectar engrosamiento endometrial. En la mujer con patología del endometrio, la

detección del incremento del grosor del mismo tiene un porcentaje de 99% de sensibilidad, con un rango de falso positivo de 2.6% (3). Varios estudios han sido publicados mostrando una buena relación entre los hallazgos ultrasonográficos y los histológicos, especialmente en mujeres menopáusicas.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología publicó un boletín en agosto de 2009 sobre el rol de la ultrasonografía transvaginal en la evaluación de la hemorragia postmenopáusica, donde se argumentan los límites del grosor endometrial en mujeres menopáusicas con sangrado genital, para encontrar anomalías endometriales significativas, llegando a la conclusión de que el grosor del endometrio de menos o igual a 4-5 mm en pacientes con sangrado posmenopáusico es factible la exclusión de cáncer de endometrio, ya que tiene un muy alto valor predictivo negativo (4).

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación.
¿existe relación entre el diagnostico ultrasonografico y el histopatológico en mujeres menopáusica que acudieron al Hospital General de Ticomán.

JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigacion se realiza con el fin de determinar si existe relación entre el grosor endometrial determinado por ultrasonografía vaginal y el diagnostico histopatológico de piezas quirúrgicas de histerectomía.

Se estima que alrededor de 10 millones de mujeres en México sufren hemorragia uterina y de ellas 6 millones buscan atención médica cada año.

Varios estudios han sido publicados mostrando una buena relación entre los hallazgos ultrasonográficos y los histológicos, especialmente en mujeres menopáusicas.

HIPOTESIS

Existe relación entre el grosor endometrial por ultrasonido intravaginal y el diagnóstico histopatológico.

OBJETIVOS

General:

Determinar la relación existente entre el grosor endometrial por ultrasonido intravaginal y los hallazgos histopatológicos de las piezas quirúrgicas de histerectomías de pacientes que acudieron por presentar hemorragia uterina disfuncional en el Hospital General de Ticomán en el periodo de enero de 2010 a enero de 2012.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la relación que existe entre el grosor endometrial determinado por ultrasonido vaginal y los hallazgos histopatológicos de las piezas quirúrgicas de histerectomía de las pacientes menopáusicas.
2. Determinar la frecuencia de Patología Endometrial en pacientes menopáusicas.
3. Conocer el grosor endometrial por ultrasonido intravaginal en pacientes menopáusicas.
4. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del ultrasonido intravaginal en la evaluación de la patología endometrial en pacientes menopáusicas.

MARCO TEORICO

El endometrio tiene dos capas principales: 1) la transitoria o funcional que contiene una zona compacta que incluye al estroma subyacente al epitelio luminal y una zona esponjosa intermedia, que contiene glándulas tortuosas empaquetadas con mayor densidad. 2) La capa basal se ubica por debajo de la zona esponjosa y adyacente al miometrio, y contiene el fondo de las glándulas y la vasculatura de sostén. La capa funcional experimenta una progresión notable de cambios histológicos durante el ciclo menstrual, mientras que la capa basal sólo tiene alteraciones leves.

Cuando las células glandulares se estimulan, producen receptores de estrógeno en el cito-plasma y prolifera el número y tamaño de las glándulas durante los años reproductivos; sin embargo, el efecto de la progesterona contrarresta la influencia de los estrógenos madurando su epitelio. Cuando no hay embarazo, el revestimiento se desprende durante la menstruación y se inicia un nuevo ciclo. En la posmenopausia, el endometrio basal se interdigita con el miometrio y ello favorece cierto grado de adenomiosis superficial, que es un hallazgo normal en el útero de mujeres en la quinta década de la vida.

La hiperplasia de endometrio se relaciona con un ambiente hormonal estrogénico frecuente en ciclos anovulatorios crónicos, tumores funcionales de ovario productores de estrógeno y terapia hormonal de reemplazo sin oposición; también puede aparecer en mujeres posmenopáusicas obesas, consecutiva a la aromatización de andrógenos a estrógenos.

Un factor importante en la aparición de hiperplasia y carcinoma endometrial es el metabolismo y síntesis intratumoral estrogénica, porque existe producción *in situ* endometrial de estrógenos que se relaciona con la aparición de esta enfermedad. La

isoenzima 17- beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1 y 2 cataliza la interconversión de estrona y estriol, y modula la concentración tisular de estradiol bioactivo, que puede estar relacionada con la génesis de hiperplasia y carcinoma. La manifestación clínica más frecuente de la hiperplasia endometrial se expresa como sangrado uterino anormal de abundancia variable, aunque también puede ser por entero asintomática.

Entendemos por hemorragia uterina anormal, como sangrado del cuerpo uterino que es anormal en volumen, regularidad, temporalidad (o los tres) que ha estado presente durante la mayor parte de los últimos seis meses. (5)

Hemorragia posmenopáusica se puede definir como sangrado vaginal recurrente en la mujer con menopausia de al menos 1 año después de la interrupción de los ciclos, en este caso cualquier hemorragia uterina debe considerarse anormal y estudiarse de manera inmediata, porque una de cada 8 pacientes tendrá cáncer de endometrio. (6, 7). También puede ocurrir como sangrado no programado en las mujeres con terapia de reemplazo hormonal.

La hemorragia uterina anormal (HUA) ha sido estudiada desde hace décadas, observando a través del tiempo que las causas que la producen han requerido cada vez de diagnósticos más precisos y precoces para evitar la evolución natural del proceso morboso. El conocimiento precoz de la causa de la HUA ha permitido al clínico hacer más efectiva su conducta médica y prevenir las posibles consecuencias.

Esta condición ocurre en el 11 – 13% de la población general femenina y la incidencia aumenta por arriba de 24% en mujeres en edad de 40 – 50 años. (8)

Se estima que alrededor de 10 millones de mujeres en México sufren hemorragia uterina y de ellas 6 millones buscan atención médica cada año. (1)

Diversas causas pueden predisponer a esta alta frecuencia, relacionada incluso con la edad de la mujer, y que de acuerdo a la aparición de este signo, hace sospechar de alguna patología causal estadística, pero que en muchas ocasiones se observan hallazgos que salen del patrón estadístico, que es válido para el conocimiento del médico y que a través del método experimental científico permite su descubrimiento y mayor comprensión.

Recientemente, la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) desarrollo un nuevo sistema de clasificación para la hemorragia uterina anormal en los años reproductivos, esto por la nomenclatura confusa e inconsistente que dificultaba su investigación y categorización de varias causas potenciales. (9)

La HUA es un término general que se combina con términos descriptivos que denotan patrones de sangrado asociados con HUA, como el sangrado menstrual abundante (en lugar de la menorragia) y sangrado intermenstrual (en lugar de metrorragia). (10)

Las nueve principales patologías están basados alrededor del acrónimo PALM-COEIN, pólipos (P), adenomiosis (A), leiomiomas uterinos (L), y la hiperplasia endometrial o carcinoma (M).

Otras causas posibles incluyen condiciones sistémica, tales como coagulopatías, tanto hereditarias (por ejemplo, enfermedad de von Willebrand) y adquirida (C), y disfunción ovulatoria (O).

Si tomamos en cuenta que el cáncer de endometrio se puede detectar en el 10% de las mujeres con sangrado posmenopáusico inesperado y que la hemorragia uterina se produce en 80% a 90% de las mujeres con cáncer de endometrio, y la prevalencia del cáncer de endometrio en mujeres que se presentan con sangrado posmenopáusico se ha observado de 1% a 60% (4), es importante entonces, la evaluación de estas pacientes de manera rápida y

eficaz.

También hay que tener en cuenta que las causas de sangrado posmenopáusico que no sea cáncer de endometrio incluyen la atrofia del endometrio (la causa más común, que se estima representan al menos el 50% de los casos de sangrado después de la menopausia), hiperplasia endometrial, pólipos endometriales, miomas submucosos (11).

Cabe entonces hacer una pregunta, ¿qué papel juega el ultrasonido transvaginal en la hemorragia uterina en pacientes postmenopáusicas?

El papel principal de ultrasonido en la evaluación de la hemorragia uterina anormal, que no sea la que se produce durante el embarazo, es en las mujeres posmenopáusicas. Aproximadamente el 10% de las mujeres con sangrado posmenopáusico demuestran tener cáncer de endometrio como la causa de su sangrado (11)

Se han realizado estudios sobre patología endometrial y el uso de estudios de imagen entre los que destacan los estudios de Tsuda, (1995) que comparó la ecografía intravaginal y la transabdominal en el estudio de la patología endometrial encontrando que la ecografía transabdominal y la intravaginal tenían una sensibilidad y una especificidad de 83,3 %, 58,8% y 100%, 54 % respectivamente, concluyendo que la ecografía intravaginal era superior especialmente en pacientes con úteros en retroversoflexión (12) .

Diversos estudios entre los que se destacan los realizados por Nasri (1989), Goldstin (1990); Osmer , (1990); Smith , (1991) en los que valorando la morfología y el grosor del endometrio en pacientes menopáusicas a las que se iba a realizar una biopsia endometrial ambulatoria por metrorragia, se observó que un grosor endometrial igual o inferior a 5 mm no se asociaba a ninguna patología significativa y en la mayoría de los casos se extraía material insuficiente para el estudio anatomopatológico o bien un endometrio atrófico (13, 14,15,16).

En 1995 Conoscenti et al, comparó el ultrasonido intravaginal con los hallazgos histopatológicos de la biopsia de endometrio tomada por dilatación y curetaje en 149 pacientes con sangrado posmenopáusico, encontró que el ultrasonido intravaginal tenía una sensibilidad del 69,3 % y 82,7 % respectivamente para la detección de patología benigna y maligna y que el parámetro que mejor se correlacionaba con los hallazgos histopatológicos era el grosor endometrial, consiguiendo sólo un caso de patología maligna cuando éste medía menos de 4 mm. Determinó que este parámetro evaluado en forma aislada tiene una sensibilidad de 95,2 % y una especificidad de 49,5 % (17).

En 2005 Kelekci et al, comparó la ecografía transvaginal, la ecografía de infusión y la histeroscopia en 26 mujeres con HUA, y 24 mujeres sin HUA. Determinó que la ecografía transvaginal es útil como prueba de detección para evaluar la cavidad endometrial por leiomiomas y pólipos. Su sensibilidad y especificidad para la evaluación de la patología intracavitaria son sólo 56% y 73%, respectivamente (18).

Es una modalidad segura, de diagnóstico fácilmente disponible para formación de imágenes no invasiva de la cavidad endometrial (19).

El grosor endometrial de 4 a 5 mm o menos ha sido demostrado ser altamente asociada con la falta de patología significativa endometrial. Sin embargo, una desventaja de la ecografía es la incapacidad para recoger tejido para la evaluación histopatológica (19). Con base en estos estudios, en un consenso patrocinado por la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido en el 2000 llegó a la conclusión de que no es necesaria la biopsia de endometrio en las mujeres con sangrado posmenopáusico si su endometrio es delgado (11). A una conclusión similar fue propuesta en un dictamen del Comité de ACOG que se publicó en el año 2009 (20). Los dos documentos difieren en el criterio de un endometrio delgado, con la Sociedad de Radiólogos en el documento de consenso de ultrasonido utilizando un criterio

de 5 mm o menos y el panel del ACOG utilizando un criterio de 4 mm o menos. Un enfoque alternativo es considerar el endometrio como delgado si mide 4 mm o menos, en el límite si mide 4 a 5 mm, y grueso si mide más de 5 mm.

Otro estudio fue realizado por El-Khayat et al, en 2011, con un análisis descriptivo con un total de 50 pacientes con sangrado peri menopáusico programadas para ultrasonografía transvaginal 2D, histeroscopia comparado con histopatología de lesiones de cavidad uterina. Con una edad promedio de 40-55 años

Concluyeron que la precisión del UST 2D para el diagnóstico de hiperplasia endometrial, pólipo endometrial y adenomiosis, fueron las siguientes, sensibilidad (60%, 76.92% 68.18% respectivamente), especificidad (84%, 91.89%, 98.78% respectivamente), VPP (78.94%, 76.92%, 93.75% respectivamente), VPN (67.74%, 91.89%, 92.04% respectivamente), precisión de 72%, 88%, 94% respectivamente. Determinando que ultrasonido era más sensible y más preciso que histeroscopia para la detección de lesiones uterinas pero histeroscopia muestran mayor especificidad (20).

En las mujeres posmenopáusicas, con una ecografía transvaginal endometrial el espesor inferior a 5 mm es un método común de excluir mujeres con hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.(22)

En un meta-análisis de Gupta et al concluyeron que cuando se utiliza un máximo de 5-mm del valor de corte para ambas capas de endometrio, UST se puede usar solo para descartar hiperplasia endometrial o carcinoma porque esto parece reducir la probabilidad posprueba de enfermedad endometrial a 2,5% (21-22).

En un estudio de Skasnik-Wikiel et al. Con un total de 1,097 mujeres, todas las mujeres se sometieron a ecografía transvaginal con medición endometrial seguido de ecografía por infusión salina (SIS). Se concluyó que con un grosor endometrial de corte de 5

mm una cantidad considerable de patología benigna endometrial en mujeres postmenopáusicas con sangrado se pierde, y el SIS o histeroscopia puede estar justificada (19) .

En vista de la alta incidencia que presenta la HUA en México y en Hospital General de Ticoman , aunado a la escasez de estudios locales referentes a este tema, se planteó la necesidad de realizar un estudio para determinar la frecuencia de los hallazgos morfológicos en la HUA, y la correlación histopatológica, con el fin de poder establecer pautas que orienten al Ginecoobstetra en el manejo de esta enfermedad y así disminuir la morbimortalidad relacionada con dicha patología.

Con la finalidad de determinar los hallazgos Morfológicos en la hemorragia uterina anormal a través de la ultrasonografía se realizará un estudio observacional, descriptivo y transversal, cuya población estuvo conformada por las pacientes que ingresaron al servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General de Ticoman, con diagnóstico de HUA y que fueron sometidas a histerectomía por esta patología.

CAPITULO II

MARCO METODOLOGICO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico, observacional, retrospectivo y transversal.

Descriptivo: porque se limitó a plasmar los hechos tal y como ocurren en la naturaleza en un tiempo determinado.

POBLACION

Se trabajó con un registro de pacientes con diagnóstico de hemorragia uterina anormal en la postmenopausia sometidas a histerectomía, en un tiempo comprendido de enero de 2010 a enero de 2012 en el Hospital General de Ticoman, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

UNIDAD DE ANALISIS

Los expedientes clínicos de las pacientes atendidas en el hospital general de ticoman, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal de enero de 2010 a enero de 2012 con diagnóstico clínico de hemorragia uterina anormal postmenopausica , sometidas a histerectomía.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico clínico de hemorragia uterina anormal
- Pacientes en quienes se realizara histerectomía
- Pacientes que se realizó ultrasonografía intravaginal
- Reporte de estudio histopatológico

Criterios de exclusión

- Expediente clínico incompleto
- Reporte histopatológico no reportado
- Pacientes que se realizó ultrasonografía abdominal

Criterios de eliminación e interrupción

- No aplica

VARIABLES A ESTUDIAR

VARIABLE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CALIFICACION
edad	control	Años de vida	Cuantitativa ordinal	1.-40-44 años 2.-45-49 años 3.-50-54 años 4.-55-59 años 5.-60 y más años
síntomas	control	Manifestación de una alteración orgánica o funcional apreciable por el médico o el enfermo	Cualitativa nominal	Sin síntomas Con síntomas
Endometrio	control	Mucosa que tapiza la cavidad uterina	Cuantitativa nominal	1.-atrofico 2.-proliferativo 3.-secretor 4.-hiperplasia simple sin atipia 5.-insuficiente
Mioma	control	Son tumores uterinos benignos más frecuentes del aparato genital femenino	Cualitativa nominal	1.-mioma 2.-sin alteraciones
Ultrasonido	control	Ondas cuya frecuencia rebasa el límite de los sonidos audibles	Cuantitativa ordinal	1.-menor-igual 4mm 2.-de 5-7mm 3.-de 8 a 12mm 4.-mayor a 13mm

RECURSOS

- **ECONOMICOS:** los gastos corrieron por parte del investigadores
- **FISICOS:** Hospital General de Ticoman, de la Secretaria de Salud del Distrito Federal
- **HUMANOS :** Personal de archivo de Hospital General de Ticoman, de la Secretaria de Salud del Distrito Federal

EJECUCION DE LA INVESTIGACION

Se revisó el archivo clínico del Hospital General de Ticoman, de la Secretaria de Salud del Distrito Federal de enero de 2010 a enero de 2012.

Se revisaron los expedientes de las pacientes encontradas, llenado de hoja de recolección de datos.

Los datos fueron recopilados personalmente por el investigador, además se tabularon los datos y se analizaron estadísticamente para luego ser interpretados.

PLAN PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se tomaron los expedientes clínicos de todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión, se llenó la hoja de recolección de datos que incluyó las variables a estudiar, durante el periodo comprendido de 1 de enero de 2010 a 1 de enero de 2012, cuyo diagnóstico fue hemorragia uterina anormal.

La población la constituyó el total de los casos encontrados en los registros de departamento de ginecología del Hospital General de Ticoman, de la Secretaria de Salud del Distrito Federal, con el diagnóstico de hemorragia uterina anormal

Con base en la lista anterior se solicitó los expedientes clínicos al archivo clínico .

En el expediente clínico se buscaron los datos que fueron anotados en la hoja de recolección de datos.

Los datos fueron recabados por el investigador.

Posterior a la recolección de información, se elaboró una base de datos, en la paquetería *office 2010*, con el programa *Excel 2010* y el paquete estadístico *SPSS Statics 21*, los cuales permitieron realizar el análisis estadístico y la presentación de cuadros y graficos.

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN: DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA ENERO 2010 – ENERO 2012

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA _____

EXPEDIENTE _____

GEBERALES

EDAD _____

1.-USG ENDOVAGINAL

GROSOR DEL ENDOMETRIO MENOR O IGUAL A 4 MM _____

DE 5 A 7 MM _____

DE 8 A 12 MM _____

MAYOR QUE 13 MM _____

2.-SINTOMATOLOGIA AL INGRESO

SANGRADO _____

SIN SANGRADO _____

3.-HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

ENDOMETRIO ATRÓFICO _____

ENDOMETRIO PROLIFERATIVO _____

ENDOMETRIO SECRETOR _____

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL SIMPLE SIN ATÍPIA _____

MATERIAL INSUFICIENTE PARA EL DIAGNÓSTICO _____

4.-OTROS HALLAZGOS _____

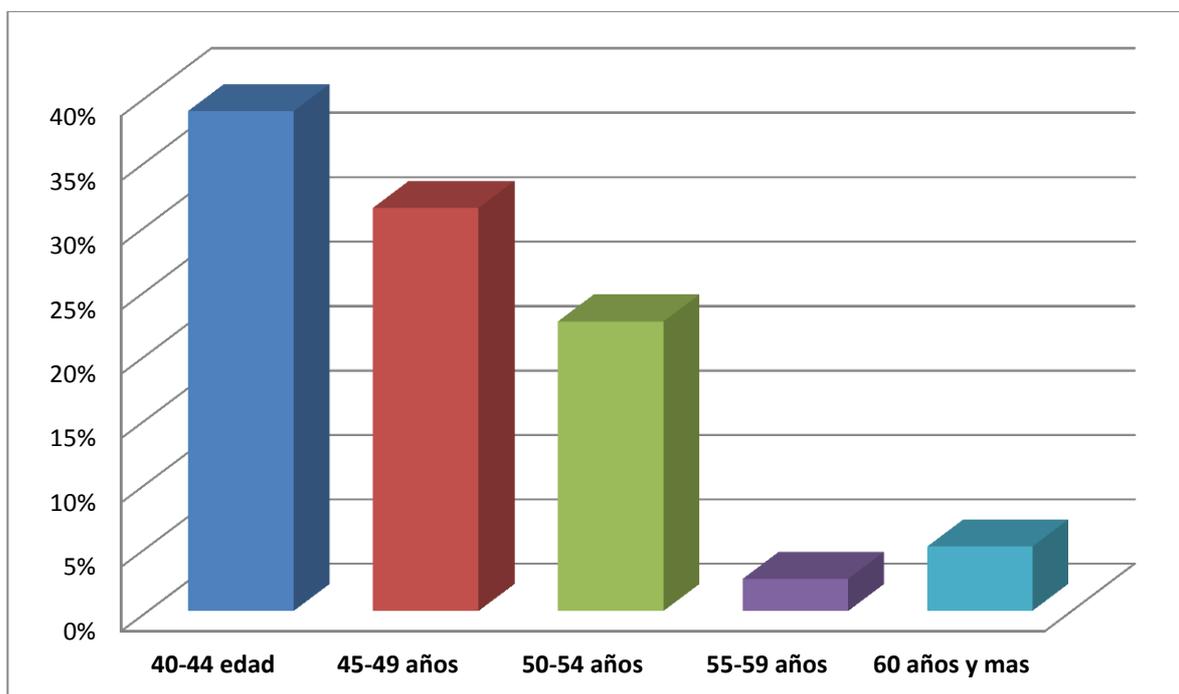
CAPITULO III

RESULTADOS

DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR GRUPO ETARIO.

ENERO 2010-ENERO 2012

Grafica No. 1

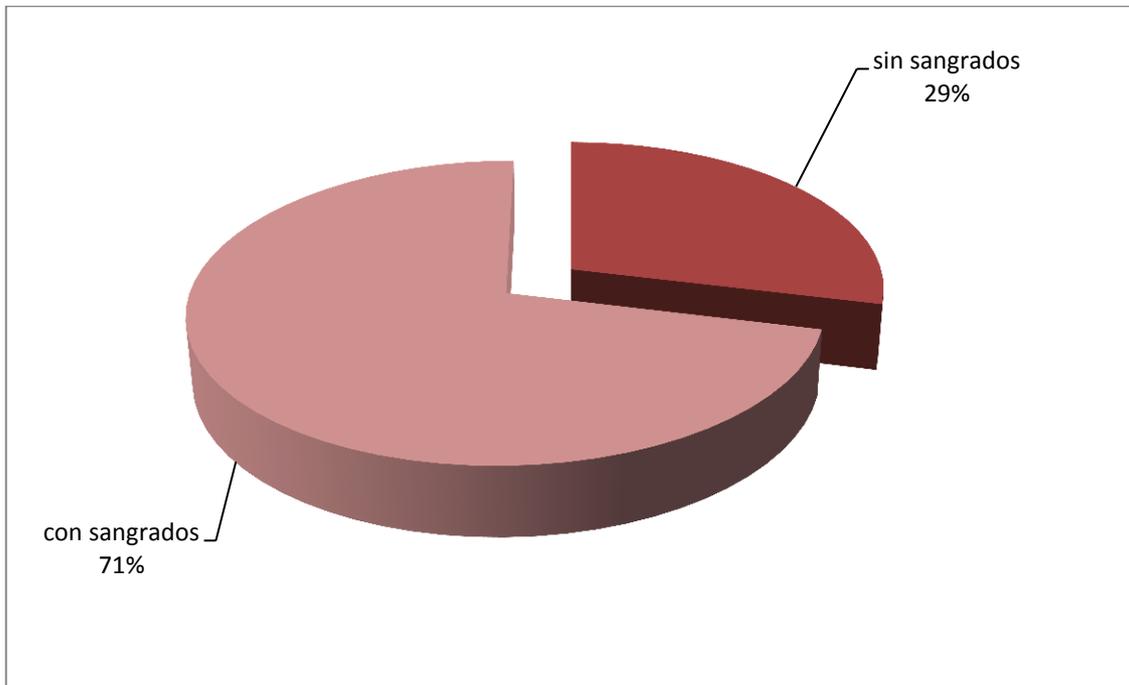


FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Cuando analizamos la edad de las 80 pacientes incluidas en el estudio, se observó que la media fue en promedio de $47 \pm 5,0$ años, siendo el grupo de edad predominante el comprendido entre los 40 a 44 años, seguido por el grupo de 45 y 49 años.

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE
SANGRADO AL INGRESO ENERO 2010-ENERO 2012

Grafica No. 2



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

En relación a la presencia o ausencia de sangrado genital se pudo identificar que 57 pacientes (71 %) presentaban sangrado genital a su ingreso y 23 (29 %) se encontraban asintomáticas.

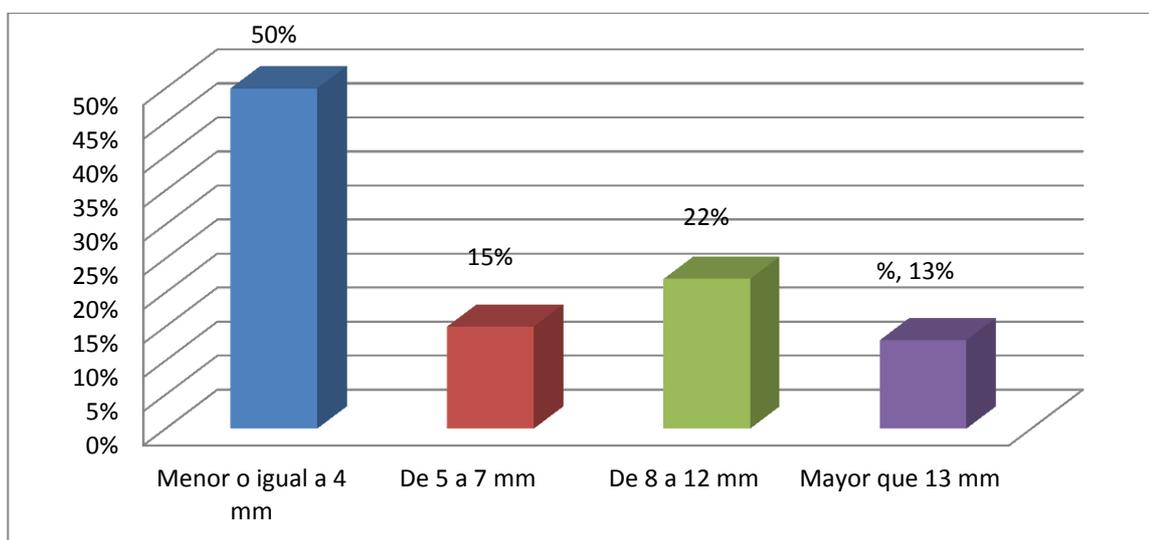
PACIENTES SEGÚN EL GROSOR ENDOMETRIAL POR ULTRASONIDO
INTRAVAGINAL. ENERO 2010-ENERO 2012

Tabla No. 1

Grosor Endometrial	N	%	PRO	MX	MIN	DE
Menor o igual a 4 mm	40	50%	3.125	4	2	0.8
De 5 a 7 mm	12	15%	5.92	7	5	0.8
De 8 a 12 mm	17	22%	8.94	12	8	1.4
Mayor que 13 mm	11	13%	13.3	14	13	0.5
TOTAL	80	100%	7.8	9.3	7	8.0

FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Grafica No. 3



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

El grosor endometrial promedio fue de $7,8 \pm 8,0$ m, con valores máximos de 9.3 y mínimos de 7 mm. El 50 % de las pacientes estudiadas tenían un endometrio menor o igual a los 4 mm.

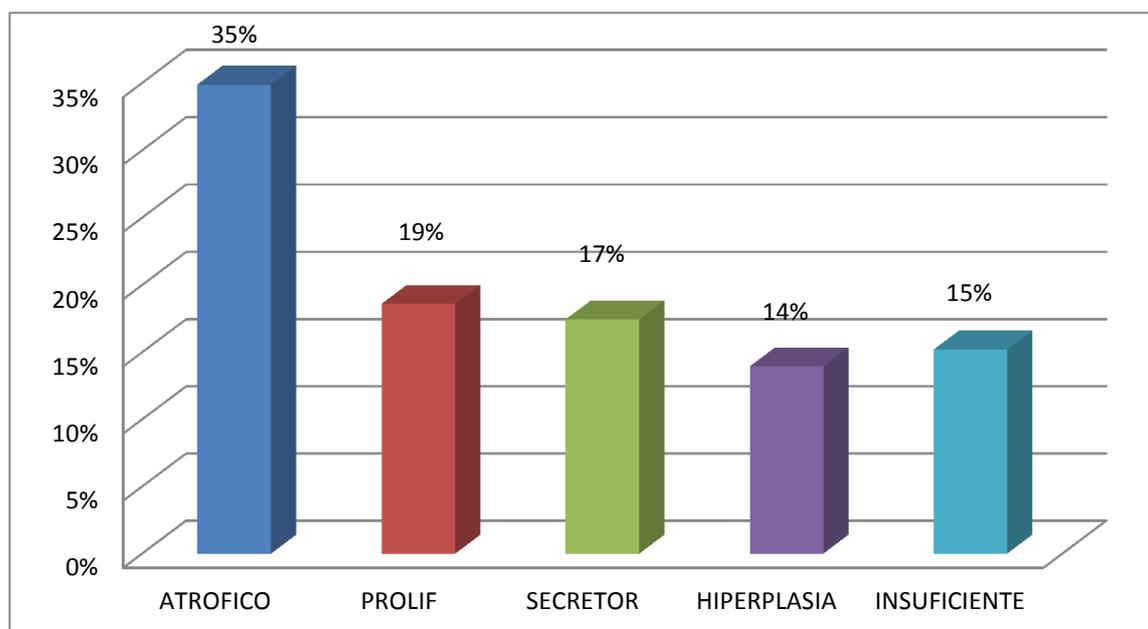
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN HALLAZGOS HISTOPALÓGICOS

Tabla No. 2

Hallazgos histopatológicos	N	%
Endometrio Atrófico	28	35%
Endometrio Proliferativo	15	19%
Endometrio Secretor	14	17%
Hiperplasia Endometrial Simple sin Atípicas	11	14%
Material Insuficiente para el Diagnóstico	12	15%
TOTAL	100%	80

FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Grafica No. 4

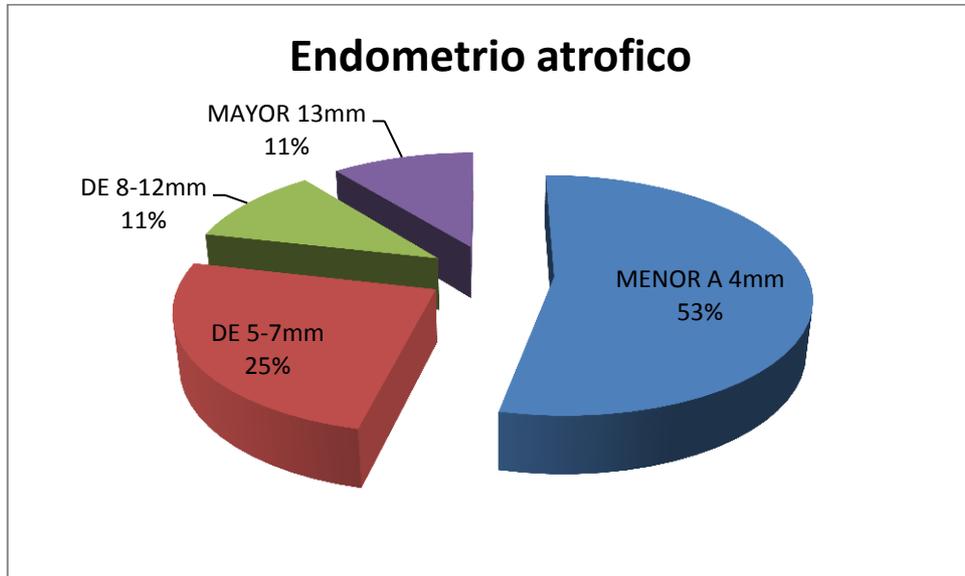


FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Según los hallazgos histopatológicos reportados en las piezas quirúrgicas de histerectomías, se pudo observar que el 35 % de las pacientes presentaban un Endometrio Atrófico, 14 % Hiperplasia Endometrial Simple sin Atípicas y que además en un 15 % de los reportes se reportaron como insuficiente para el diagnóstico. Es de hacer notar que aunque las pacientes tenían por lo menos un año sin menstruar persistía cierto grado de estímulo hormonal ya que en el 19 % se encontró un endometrio proliferativo y en un 17 % Endometrio Secreto.

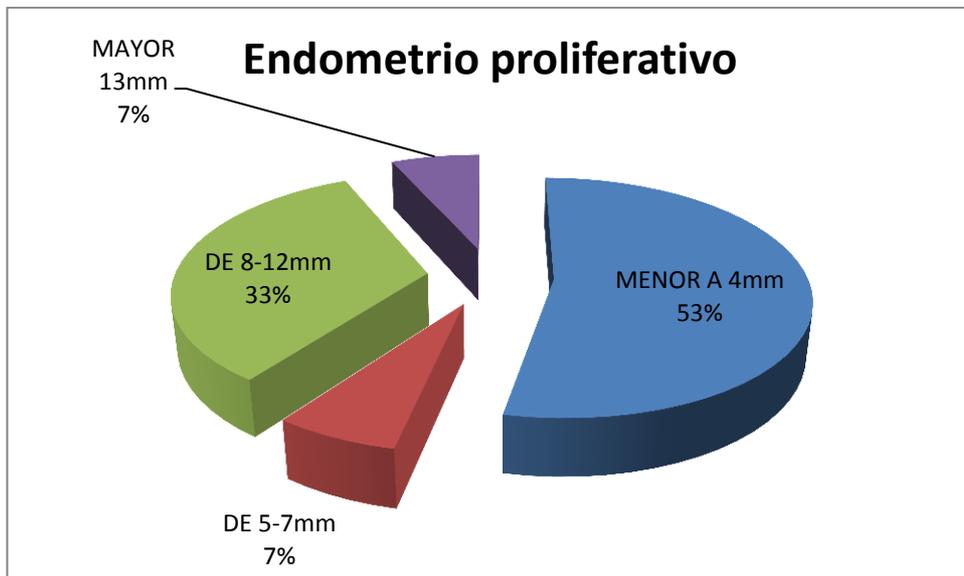
RELACION ENTRE EL GROSOR ENDOMETRIAL Y LOS HALLASGOZ
HISTOPATOLOGICOS.

Grafica No. 5



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

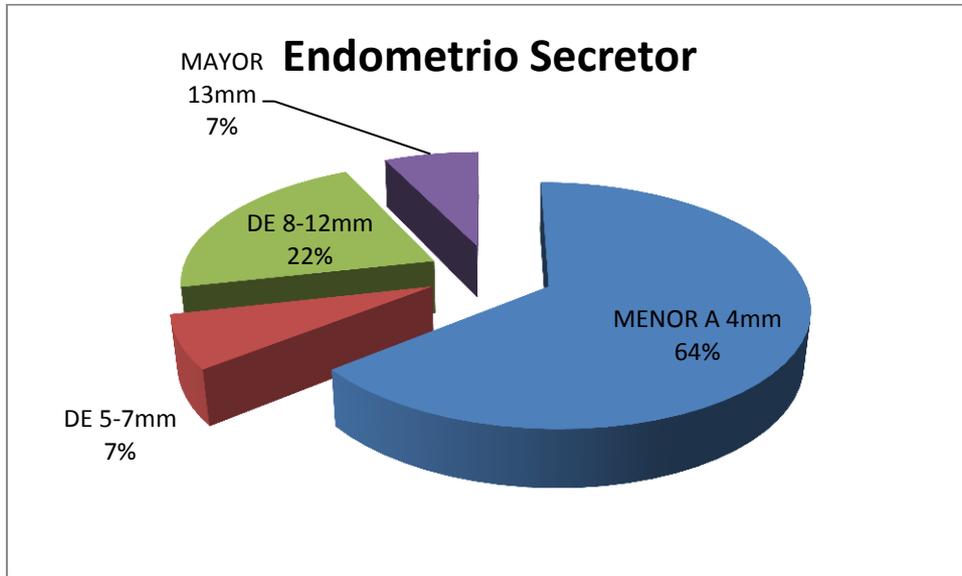
Grafica No. 6



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

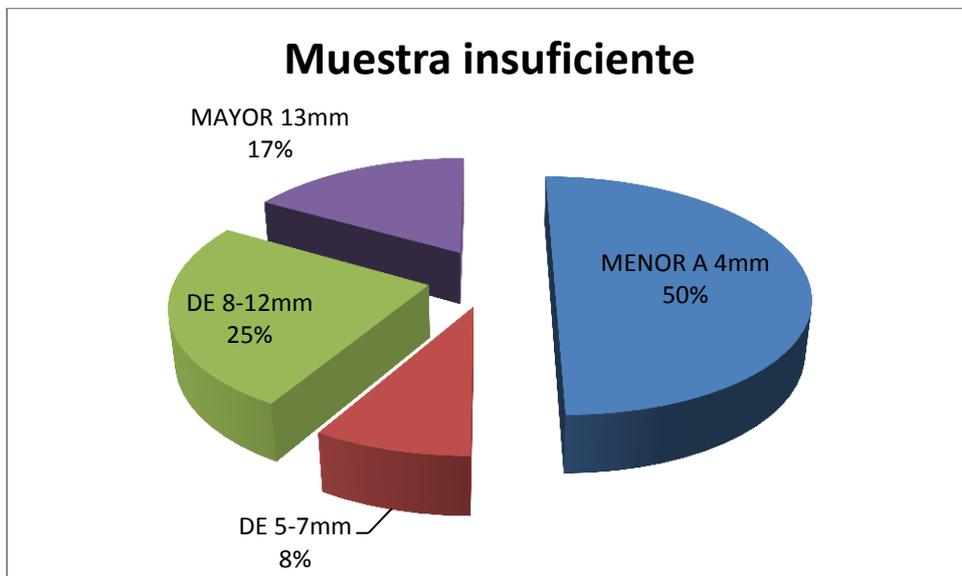
RELACION ENTRE EL GROSOR ENDOMETRIAL Y LOS HALLASGOZ
HISTOPATOLOGICOS.

Grafica No. 7



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman

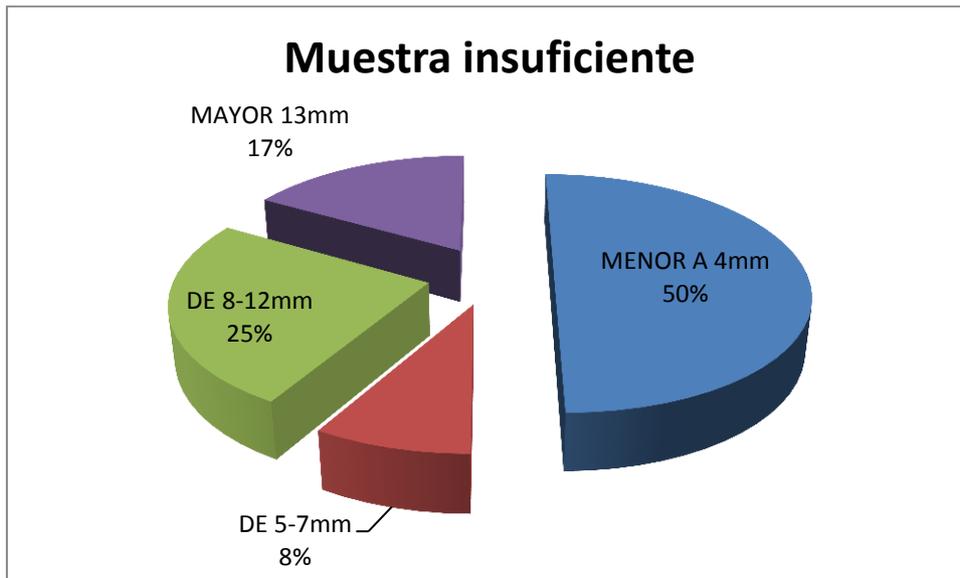
Grafica No. 8.



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

RELACION ENTRE EL GROSOR ENDOMETRIAL Y LOS HALLAZGOS
HISTOPATOLOGICOS.

Grafica No. 9



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Al comparar los hallazgos histológicos con el grosor endometrial se pudo observar, que para endometrios compatibles con atrofia el grosor promedio fue de $4,8 \pm 2,57$ mm, para endometrios en fase proliferativa de $4,5 \pm 2,39$ y en endometrios en fase secretora de $7.7 \pm 3,87$. Cuando la muestra fue Insuficiente para realizar el estudio histológico el grosor promedio fue de $8,75 \pm 4,73$ mm y para endometrios con hiperplasia endometrial simple sin atípicas $10,64 \pm 4,52$ mm.

RELACION ENTRE EL GROSOR ENDOMETRIAL Y LA PRESENCIA O
AUSENCIA DE SANGRADO GENITAL AL INGRESO

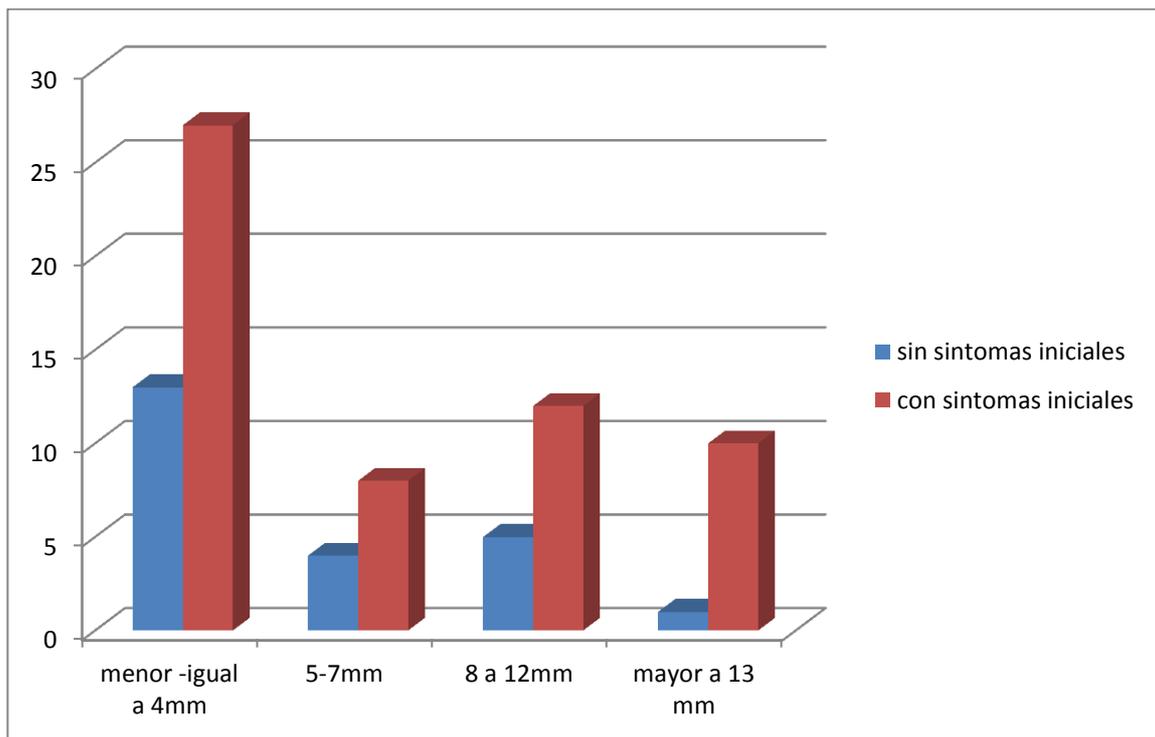
ENERO 2010-ENERO 2012

Tabla No. 3

Sangrado genital	N	Grosor endometrial (mm) promedio	DE
Presente	57	7.04	4.2
Ausente	23	5.36	3.5
Total	80	6.20	3.85

FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Grafica No. 10



FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

Del total de pacientes incluidas en el estudio 57 estaban sangrando, el grosor endometrial promedio en dichas pacientes fue de $7,04 \pm 4,2$ mm, si se lo compara con el grosor endometrial de las 23 pacientes que no estaban sangrando el grosor endometrial

promedio en dichas pacientes fue de $5,36 \pm 3,85$ mm, se observa que existe una diferencia de 1,68 mm por lo que se puede deducir que a mayor grosor endometrial mayor posibilidad de sangrado.

En la grafica se puede observar que 27 (33,7 %) de las pacientes con sangrado genital para el momento del estudio, tenían un grosor endometrial menor o igual a los 4 mm. El sangrado genital estuvo presente en todos los grupos de pacientes.

DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES MENOPAUSICAS SEGÚN OTROS
HALLAZGOS ECOGRÁFICOS.
ENERO 2010-ENERO 2012

Tabla No. 4

Otros Hallazgos Ecográficos	N	%
Miomas	47	59%
Adenomiosis	23	28.5%
Sin alteraciones	10	12.5%
TOTAL	80	100%

FUENTE: Expedientes de archivo clínico del Hospital General de Ticoman.

En cuanto a otros hallazgos ecográficos encontrados en la población estudiada se pudo evidenciar que 87.5% pacientes (N=70) presentaban patología asociada, como miomas en el (N=47) , adenomiosis en el 28.5% (N=23). En el 12.5% (N=10) se encontraron sin alteraciones.

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP y VPN DEL GROSOR ENDOMETRIAL
POR ULTRASONIDO INTRAVAGINAL

Tabla No. 5

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
valor de corte 5mm	29%	94.60%	91.50%	39.89%

Se calculó los valores predictivos positivos y valor predictivo negativo de 39.89 % y 91.5% respectivamente. Basado solamente en las pacientes para las cuales se contaba con diagnóstico definido por histopatología (n=68), sin biopsia previa.

Se pudo observar que cuando el grosor endometrial determinado por ultrasonido intravaginal se encontraba por debajo de los 5mm, los valores predictivo negativo fue del 91.5%, es decir el 91.5 % de las pacientes tuvieron resultados en la histopatología compatibles con cambios histológicos benignos. Cuando el grosor endometrial fue mayor de 5 mm el 39.89 % de los reportes de histopatología presentaron cambios compatibles con hiperplasia endometrial en el 11.3% (N=9), y normal en el 31.3% (N=25).

Se calculó la sensibilidad y especificidad del grosor endometrial determinado por ultrasonido intravaginal, con una especificidad del 94.6 % para los puntos de corte inferiores a 5 mm y una Sensibilidad del 29 % para grosores endometriales superiores a dicho valor.

CAPITULO IV

DISCUSION

El empleo de la ultrasonografía intravaginal en el estudio de la mujer menopáusica se ha incrementado en el curso de los últimos años, estando orientado, en la mayoría de los casos, al diagnóstico precoz de las anomalías del endometrio, y en especial a la detección del cáncer endometrial.

En el presente estudio la edad promedio de las pacientes fue de $47 \pm 5,0$ años, con un rango entre 40 y 61 años. El sangrado genital se halló en el 71 % de las pacientes estudiadas.

Tsuda (1995) encontró que la edad promedio fue de 60 ± 8 años en su estudio que incluía a 150 pacientes, presentándose el sangrado genital posmenopáusico en 31,3 % de ellas.

En cuanto al grosor endometrial obtenido por ultrasonido intravaginal se obtuvo que el mismo fue en promedio de $7,8 \pm 8,0$ mm, con valores máximos y mínimos de 9.3 y 7 mm respectivamente. Al comparar los hallazgos histológicos con el grosor endometrial se pudo observar, que para endometrios compatibles con Atrofia el grosor promedio fue de $4,8 \pm 2,57$ mm, para Endometrios en fase Proliferativa de $4,5 \pm 2,39$ y en Endometrios en fase Secretora de $7.7 \pm 3,87$. Cuando la muestra fue Insuficiente para realizar el estudio histológico el grosor promedio fue de $8,75 \pm 4,73$ mm y para endometrios con Hiperplasia Endometrial simple sin Atípicas $10,64 \pm 4,52$ mm.

En relación a los hallazgos histopatológicos la atrofia endometrial fue el diagnóstico más frecuente (35%), seguidos por Endometrio Proliferativo (19%) y Secretor (17%) pudiéndose concluir que en 71% los hallazgos fueron compatibles con benignidad. La Hiperplasia Endometrial Simple sin atípicas estuvo presente en el 14% de las muestras.

Al evaluar la relación existente entre la presencia o ausencia de sangrado genital con el grosor endometrial se pudo observar, que en las pacientes con sangrado el grosor endometrial fue mayor ($7.04 \pm 4,2$ mm) que en aquellas que no presentaron dicho síntoma ($5,36 \pm 3,5$ mm).

En cuanto a otros hallazgos encontrados en las pacientes durante la evaluación ecográfica se pudo observar la presencia de Leiomiomatosis Uterina en el 59 % y sin alteraciones en el 41%.

El valor predictivo positivo y negativo del grosor endometrial para endometrios con un punto de corte de 5mm fue de 39.89 % y 91.5% respectivamente, por lo que este grosor puede considerarse como un punto de corte que permite sospechar la presencia de un endometrio anormal.

La sensibilidad y especificidad fue del 29% y 94.6% respectivamente cuando se tomaron en cuenta grosores endometriales mayores y menores a 5 mm.

Se han realizado estudios sobre patología endometrial y el uso de estudios de imagen entre los que destacan los estudios de Tsuda, (1995) que comparó la ecografía intravaginal y la transabdominal en el estudio de la patología endometrial encontrando que la ecografía transabdominal y la intravaginal tenían una sensibilidad y una especificidad de 83,3 %, 58,8% y 100%, 54 % respectivamente, concluyendo que la ecografía intravaginal era

superior especialmente en pacientes con úteros en retroversoflexión (12) .

Diversos estudios entre los que se destacan los realizados por , Goldstein (1990); Osmer , (1990); Smith , (1991); Gumpta, (2002) en los que valorando la morfología y el grosor del endometrio en pacientes menopáusicas a las que se iba a realizar una biopsia endometrial ambulatoria por metrorragia, se observó que un grosor endometrial igual o inferior a 5 mm no se asociaba a ninguna patología significativa y en la mayoría de los casos se extraía material insuficiente para el estudio anatomopatológico o bien un endometrio atrófico (14, 15,16,21).

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), (2009) argumentan que el grosor del endometrio de menos o igual a 4-5 mm en pacientes con sangrado posmenopáusico es factible la exclusión de cáncer de endometrio, ya que tiene un muy alto valor predictivo negativo (4).

CAPITULO V

CONCLUSIONES

El papel del ultrasonido es determinar que pacientes tienen que someterse a una biopsia endometrial para monitorizar los cambios endometriales, siendo un método simple, no invasor y bien aceptado.

Sin embargo tiene un rango elevado de falsos positivos, esto es resultados positivos que no fueron interpretados.

En el presente estudio basándose en una población de 80 pacientes quienes fueron seleccionadas de acuerdo a criterios de inclusión: diagnóstico clínico de hemorragia uterina anormal, pacientes en quienes se programó histerectomía total abdominal, pacientes que se realizó ultrasonido intravaginal, quienes contaron con resultado histopatológico de pieza quirúrgica, sin biopsia de endometrio previa. Para el estudio se utilizó un valor de corte de 5mm de grosor endometrial, de acuerdo a estándares publicados.

El ultrasonido intravaginal tiene una alta especificidad de 94.6% y una sensibilidad de 29%.

Se agregan las siguientes recomendaciones,

Siendo el ultrasonido intravaginal un método, de bajo costo, disponible en nuestros hospitales, no invasivo y aceptado, las pacientes con hemorragia anormal posmenopáusica se beneficiaran de este método diagnóstico. Sin embargo debido a su alto falsos positivos, no se excluye endometrio anormal.

La correlación entre hallazgos histopatológicos con el grosor endometrial no fue significativa con una chi cuadrada =1, probablemente por el tamaño de la muestra.

En necesario el uso de otras pruebas diagnósticas, como el la biopsia de endometrio,

siendo una técnica sencilla, relativamente simple, y que puede realizarse en el consultorio, la cual detecta patología endometrial en el 67 a 96% de los casos.

Por lo cual se recomienda la individualización del estudio de la paciente con hemorragia uterina anormal en la postmenopausia, previo al tratamiento quirúrgico.

En el presente estudio se observó que el 15% (N=12) era un material insuficiente para el diagnóstico histopatológico por lo que se recomienda el manejo adecuado de las piezas quirúrgicas, de este porcentaje de pacientes el 13% (N=2) tenían un endometrio mayor a 13mm, por lo que se evidencia su importancia.

Así mismo, es necesario ampliar la muestra e identificar factores de riesgo , para la detección oportuna de patología endometrial y su tratamiento.

CAPITULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Guías de práctica clínica 2008, Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia A.C (COMEGO) Diagnostico y Tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional, pag. 215-23. Editorial COMEGO.
- 2.-anuario estadístico del Hospital General de México Enero- Diciembre 2012.
- 3.-Marín I, Roman JM, García RA, Valenzuela A, Olvera SF, Engrosamiento endometrial en mujeres posmenopáusicas: correlación clínica, por ultrasonido e histopatología. Ginecol Obstet Mex 2008; 1 (2): 61-69.
- 4.- American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG. Committee Opinion: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. Number 440, August 2009.
- 5.-Munro M, La clasificación FIGO de causas de sangrado uterino anormal en los años reproductivos., pag 9-16, revista de climaterio 2011; 15 (85): 9-17
- 6.-Arias HJ, Lozano FME, Bulnes MDP, Bocanegra BY, Fores EA, Evaluación de la hemorragia uterina posmenopáusica mediante biopsia de endometrio por histeroscopia en consultorio vs biopsia de endometrio por aspiración manual endouterina en el consultorio. Reporte preliminar. Ginecol Obstet Mex 2009;77 (11):504-7
- 7.-Mihmanli I, Kantarci F, Postmenopausal bleeding. Ultrasound Clin 2008 (3), 391-397.

- 8.-Donnez Jaques; Menometrorrhagia during the premenopause: an overview. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (S(1)): 1114-1119.
- 9.-Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, for the FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95 (7):2204-2208
- 10.- American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG. Technical Bulletin: *Gynecologic Ultrasonography*. Number 218, november 2012.
- 11.-Peter M, Symposium Paper: Diagnosis of abnormal uterine bleeding whit imaging. *Menopause* 2011; 18 (4); 421-424.
- 12.- Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K. Comparison between transabdominal and transvaginal ultrasonography for identifying endometrial malignancies. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40 (4): 271-3.
- 13.-Gale A, Dey P., Postmenopausal bleeding. *Menopause International* 2009; 15: 160-164.
- 14.- Goldstein SR, Nachtigall M, Zinder JR, et al. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 119.
- 15.- Osmers R, Volksen M, Schunauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990; 335:1569.
- 16.-Smith P, Bakos O, Heimer G, et al .Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:591.
- 17.- Conoscenti G, Meir YJ. Endometrial assessment by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 6 (2): 108-15, 1995

- 18.-Keleckci S, Kaya E, Alan M, Alan Y, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Comparason of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office Hysteroscopy in reproductive-age woman with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005; 84: 682-6.
- 19.-Malgorzata E. Skaznik-Wikiel, Eric J, Andrews B. Accuracy of endometrial thickness in detecting benign endometrial pathology in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(1) ; 104-108.
- 20.-El-Khayat. W. et al., comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathological endometrial lesi3n in women with perimenopausal bleeding. *Middle East Fertil Soc J.* 2011; 16: 77-82.
- 21.-Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosig endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799-816.
- 22.-Linda D. Diagnosis of abnormal uterine bleeding whith biopsy of hysteroscopy. 2011 *Menopause*; 18.4: 425-433.
- 23.-Jonathan S. Berek, Eli Y. Adashi, y Paula A. Hillard. *Tratado de ginecolog3a de Novak.* 12th ed. McGraw-Hill Interamericana editores, 1997: 331-51; 1057-110.
- 24.-Speroff L, Fritz MA, *Endocrinologia ginecol3gica cl3nica y esterilidad.* 8va edici3n. Wolters Kluwer; 2011. P. 511-620