

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
División de Estudio de Posgrado e Investigación
Hospital Infantil e Integral de la Mujer
Del Estado De Sonora

“RELACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA POLIPOSIS ENDOMETRIAL.”

Que para obtener diploma en la
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta

Dra. Karla Patricia Cázares García

Hermosillo, Sonora, junio de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE
LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA**

**“RELACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA COMO FACTOR DE
RIESGO INDEPENDIENTE PARA POLIPOSIS ENDOMETRIAL.”**

**QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTA**

DRA. KARLA PATRICIA CÁZARES GARCÍA

DR. HOMERO RENDON GARCIA

Jefe del Departamento de Enseñanza,
Investigación, Calidad y Capacitación del
Estado de Sonora

DRA. ALBA ROCIO BARRAZA LEON

Director General
Hospital Infantil del Estado de
Sonora

DR. HUGO VALENZUELA ISLAS

Director de tesis
Gineco-Obstetra
Médico adscrito al servicio de ginecología y Obstetricia y
Clínica de histeroscopia.

JUNIO 2016

ÍNDICE

I. Introducción	5
II. Resumen	7
III. Marco Teórico.....	9
Categorías de la Poliposis.....	9
Estadísticas de Poliposis.....	10
Origen de Poliposis Endometrial	11
Manifestaciones Clínicas de Poliposis.....	13
Factores de Riesgo.....	15
Obesidad	15
Estados de Hiperestrogenismo.....	17
Edad	18
Curso Clínico.....	18
Diagnostico	19
Tratamiento.....	21
IV. Pregunta de Investigación	22
V. Hipotesis	23
Verdadera	23
Nula	23
VI. Objetivos	24
General	24

Específicos.....	24
VII. Planteamiento del Problema.....	25
VIII. Justificación.....	26
IX. Marco Metodológico	28
Descripción general del estudio.....	28
X. Tipo de Estudio	28
Sujetos de estudio.....	28
XI. Tamaño de Muestra	29
XII. Variables	29
Dependientes	29
Independientes.....	29
XIII. Criterios inclusión, exclusión y eliminación	30
Inclusión.....	30
Exclusión.....	30
Eliminación.....	31
XIV. Recolección de Datos	31
XV. Análisis	32
XVI. Consideraciones Bioéticas	33
XVII. Recursos Humanos.....	33
XVIII. Recursos Financieros.....	33
XIX. Cronograma	34

XX. Resultados	35
Estadísticas Generales	35
Glucosa Sérica	38
Índice HOMA.....	40
XXI. Discusión	43
XXII. Conclusión	46
XXIII. Bibliografía	47

I. Introducción

Los pólipos endometriales son definidos como nódulos sésiles o pediculados de características no malignas. Estos nódulos están compuestos de endometrio funcional, endometrio basal o la combinación de ambos (1), estos pueden ser únicos, múltiples, pequeños o lo suficientemente grandes para llenar por completo la cavidad uterina (2). Se considera que la presencia de pólipos endometriales es consecuencia de un sobrecrecimiento focal de las glándulas y el estroma; sin embargo, el estímulo para este fenómeno se desconoce, al igual que desconoce su etiología, patogénesis y la historia natural de la enfermedad (1, 2).

Hasta este momento, los principales factores de riesgo que se han establecido para esta enfermedad son sobre todo, del tipo hormonal; estos están relacionados con el exceso de estrógenos tales como obesidad, menopausia tardía, estrogenoterapia, terapia de reemplazo hormonal, síndrome poliquístico y el uso de tamoxifeno (3).

Los pólipos endometriales se encuentran asociados con diversos síntomas, entre los cuáles se encuentran el sangrado uterino anormal, y subfertilidad en mujeres premenopaúsicas (2, 3); esta patología se considera la lesión más frecuentemente diagnosticada por histeroscopia (3).

En cuanto al edad, el diagnóstico de pólipo endometriales en mujeres debajo de los 30 años es poco común (1% aproximadamente), en mujeres de 30 años de edad se reporta que ocurre aproximadamente en el 5%, y a los 40 años de edad afecta al 10%. (2)

A pesar de que ya se ha relacionado con varios factores de riesgo, a la fecha, no se han encontrado reportes relacionando la resistencia a la insulina con la presencia de pólipos endometriales, por lo que, a través de esta investigación, se busca correlacionar ambas a partir de un estudio estadístico.

II. Resumen

Antecedentes: La poliposis endometrial es una condición caracterizada por nódulos con características malignas o no malignas, cuyos factores de riesgo conocidos incluyen factores hereditarios, inflamatorios y endócrinos, sin embargo, existe nula información de su relación con la insistencia a la insulina.

Objetivo: Establecer una relación estadística entre la presencia de resistencia a la insulina y la poliposis endometrial en pacientes del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora. Las pacientes candidatas al estudio se seleccionaron de entre las pacientes con diagnóstico de poliposis endometrial a las cuáles se les analizó la resistencia a la insulina, de acuerdo a los datos de laboratorio que se encontraron en los expedientes de las pacientes.

Características de las pacientes: Pacientes tratadas en Hospital Integral de la mujer que son enviadas para realización histeroscopia en el periodo de tiempo establecido por diagnóstico de sangrado uterino anormal, con diagnóstico de poliposis endometrial por ultrasonido entre 30 y 55 años de edad.

Resultados: El porcentaje más alto de incidencia se reportó para las pacientes entre 50 y 55 años, con un porcentaje de 32.93%, lo cual se relacionó como factor de riesgo para el desarrollo de poliposis endometrial, sin embargo, el índice de masa corporal (90% de la población con IMC superior al peso normal) y la glucosa (127 ± 78.34

mg/Dl), ambos fuera de los límites recomendados, no pudieron ser establecidos como factores de riesgo. Se presentó resistencia a la insulina, determinado a través del índice HOMA, en el 58.3% de las pacientes.

Conclusiones: La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos endometriales. La mayoría de las pacientes del estudio se encuentran fuera del rango normal de índice de masa corporal. La glucosa sérica no se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de pólipos endometriales. El índice HOMA se presentó fuera de los rangos normales para más de la mitad de la población, sin embargo, se recomienda aumentar el tamaño de la muestra e incluir un control negativo para encontrar una relación

Palabras clave: Resistencia a la Insulina, Poliposis Endometrial, Factores de Riesgo.

III. Marco Teórico

Los pólipos endometriales son definidos como nódulos pediculados o sésiles, con características no malignas, y que se encuentran compuestas de endometrio funcional o basal o la combinación de ambas (1), dichos nódulos pueden encontrarse de forma única o múltiple, pueden ser de tamaño pequeño o grande es decir pueden ser lesiones que van desde medidas milimétricas a centímetros, (4) y que protruyen a la cavidad uterina, e incluso llegando a llenar por completo la misma. (2)

Categorías de la Poliposis

La poliposis se puede categorizar desde el punto de vista histológico de la siguiente manera:

- a) **Pólipos hiperplásicos.** Abarcan desde el plano basal del endometrio, tienen la característica de ser sensibles a estrógenos, y son el resultado de la estimulación estrogénica, pueden ser asociados además a hiperplasia endometrial y pueden tener pocas áreas de atipias, particularmente en la edad postmenopáusica.
- b) **Pólipos atróficos.** Son típicos de la edad postmenopáusica, son generalmente las alteraciones encontradas en el proceso de la regresión de los pólipos hiperplásicos o funcionales.
- c) **Pólipos funcionales:** muestran alteraciones similares a aquellas que se encuentran en el endometrio durante el ciclo menstrual, respondiendo de igual manera al estímulo hormonal.

- d) **Pólipos adenomiosomatosos:** están caracterizados por cúmulos de células musculares y tejido fibroso, las formas atípicas están caracterizadas por la presencia concomitante de glándulas benignas, con estroma con atipias y se asocia con cáncer de endometrio en el 9 % de los casos.
- e) **Pseudopólipos.** Son pequeñas lesiones sésiles y cuya estructura es idéntica al endometrio, son detectados únicamente en la fase secretora del ciclo menstrual y desaparecen durante la menstruación.(5)

Estadísticas de Poliposis

La poliposis endometrial es una condición poco común en mujeres asintomáticas menores de 30 años de edad, presentándose aproximadamente en menos del 1%, en las mujeres en la década de los 30s se presenta en al menos un 5% y en las mujeres mayores de 40 años se observa un incremento en la incidencia siendo aproximadamente del 10%, sin embargo en las mujeres premenopáusicas que llegan a cursar con sintomatología de sangrado uterino anormal su incidencia varia de entre 13 a 50%; la prevalencia de la poliposis endometrial es amplia (15.6%-32%) en pacientes con infertilidad (2).

La prevalencia de esta patología ha sido directamente relacionada con la edad y con la obesidad (2), cuando incrementa cualquiera de estas dos variables, lo hace también la prevalencia de la enfermedad; esta cursa generalmente de forma asintomática y es diagnosticada frecuentemente en exámenes de rutina, pero también puede ser detectada en pacientes que presentan sangrados uterinos anormales, característica que se presenta con una frecuencia del 13 al 50% (6).

Origen de Poliposis Endometrial

El origen y la patogénesis de esta enfermedad se han debatido por décadas (7) y aun no son del todo conocidos (2, 6) y se ha asociado a múltiples factores (5); algunas hipótesis relacionadas a su origen incluyen las siguientes:

a) **Factores genéticos y hereditarios:** Se han encontrado anomalías en la región cromosómica 6p21-p22; las que comprometían la región 12q13-15 y por último las identificadas en la región 7q22. (14), estos cambios pueden alterar el proceso proliferativo del tejido resultando en un sobrecrecimiento del endometrio por lo tanto generando la formación del pólipo (5).

b) **Factores inflamatorios y proliferativos:**

Se ha sugerido mediante algunos estudios que los mastocitos juegan un papel fundamental en la formación de pólipos nasales e intestinales, y se cree que pudieran de igual manera tener un papel en la iniciación y progresión de los pólipos endometriales.

Hasta ahora se conocen múltiples respuestas biológicas como son angiogénesis, cicatrización de herida, inflamación y remodelación tisular. Además contienen una variedad importante de mediadores como histamina, heparina proteasas, leucotrienos, citosinas y factores de crecimiento (8). Una de las sustancias que se creen más importantes es la triptasa, cuya función es actuar como un mitógeno en las células epiteliales.

Se ha demostrado en estudios, la presencia de metaloproteinasas en pacientes con diagnóstico de poliposis endometrial, además de presentar cantidades elevadas de citosinas comparadas con pacientes control, estos cambios pueden producir procesos patológicos en el endometrio (7), y se cree que en conjunto todas estas sustancias pueden generar no solo cambios morfológicos endometriales, sino también una vez ya establecido el pólipo, modular su progresión (8).

En las pacientes con diagnóstico histológico de poliposis se ha observado también la presencia de células estromales atípicas, estas son células primitivas que provienen de células mesenquimales multipotenciales, por lo que tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier linaje del estroma endometrial o del músculo liso, sin embargo los mecanismos por los cuales se favorece su diferenciación, aun no se aclara. (8)

En la poliposis se ha observado que la apoptosis de células endometriales se encuentra alterado, por lo que se sugiere una proliferación sin control durante las diferentes etapas del ciclo endometrial, sobre todo durante la fase proliferativa. (8)

c) **Factores endocrinos:** la condición principal en esta teoría es el hiperestrogenismo, aquí podemos englobar a las pacientes que presentan obesidad, síndrome de ovario poliquístico, menopausia tardía, tumores gonadales secretores de estrógenos, enfermedades crónicas del hígado (3,5). Sabemos que los estrógenos y progestágenos son conocidos moduladores de la proliferación y la diferenciación endometrial a través de sus receptores. Los receptores estrogénicos (ER) endometriales tienen un papel primordial en la fisiología reproductiva, siendo determinantes en la función del endometrio, dichos receptores se han encontrado aumentados en las pacientes con poliposis, al igual que en dichas pacientes se han observado niveles de aromatasa elevados, estos se encuentran implicados en la producción local de estrógenos.

La exposición a hormonas exógenas también se ha asociado con el riesgo de aparición de pólipos endometriales, ya que se observa mayor incidencia en pacientes que toman moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el tamoxifeno o el raloxifeno. (5,8)

Manifestaciones Clínicas de Poliposis

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pólipos endometriales pueden cursar totalmente de forma asintomática, aunque pueden estar asociados a uno o varios síntomas:

1. **Sangrado uterino anormal.** Este es el síntoma más común de presentación tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas, ocurriendo aproximadamente en el 68% de los casos (5). Se puede presentar como sangrado uterino anormal, sangrado intermensual (spotting) o sangrado postcoital, éste último sobre todo en pacientes en las que coexiste el diagnóstico de pólipos cervicales. La cantidad del sangrado está relacionado con el volumen de endometrio que la masa ocupa y/o la cantidad de pólipos, estos causan ulceración del endometrio generando el síntoma mencionado (5).
2. **Infertilidad.** La poliposis es encontrada en el 15 al 25% de las mujeres infértiles, la relación entre ambas es desconocida, aún está siendo estudiada; las hipótesis consiste en que es imposible la implantación por obstrucción mecánica, o incluso que los pólipos generan efectos bioquímicos que no permiten la implantación o el desarrollo del embrión o que afectan incluso la migración de los espermatozoide (5).
3. **Otros síntomas:** Pueden cursar también con dolor pélvico de intensidad variable, incluso los pólipos de mayor tamaño pueden llegar a presentar necrosis lo cual resulta en una descarga serohemática con un mal olor (5)

Factores de Riesgo.

Obesidad

La obesidad (Índice de masa corporal superior a 30) (9) es bien conocida y aceptada como un factor de riesgo (10,11) para presentar patología endometrial incluyendo la poliposis endometrial, en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. (10)

La obesidad está caracterizada por la disminución de globulina transportadora de hormonas sexuales, incrementando la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos en el sistema circulatorio, lo cual puede referirse como un hiperandrogenismo funcional (12).

Las paciente obesas presentan algunas otras situaciones agregadas como lo es la patología endocrina, una de ellas es la resistencia a la insulina (12), la cual no siempre se precede o se puede valorar de antemano en base al índice de masa corporal (8).

Por otra parte, la resistencia a la insulina es una condición en la cual se produce una respuesta tisular menor a la esperada y por consiguiente condiciona aumento de

la insulina sérica “hiperinsulinemia” para compensar la ineficiencia de la hormona.

La hiperinsulinemia, por sí misma, es capaz de producir efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, afectar procesos de coagulación y reparación y también activar procesos de crecimiento y expresión génica que producen daño orgánico, lo cual se cree es de importancia para la patología endometrial.

La hiperinsulinemia es, de hecho, la forma indirecta más común con la que se sospecha la existencia de resistencia a la insulina. (13)

En los pacientes obesos la producción de ácidos grasos libres aumenta; esto origina que disminuya la utilización como fuente primaria de energía, provocando disminución en su captación periférica, lo que condiciona resistencia a la insulina e hipersinsulinismo secundario.

Para diagnosticar la resistencia a la insulina se requiere de estudios especializados como la pinza euglucémica, modelo mínimo o tolerancia a la insulina e índice de glucosa / insulina (13); este último se recomienda por su simplicidad y buena correlación con mediciones más complejas de sensibilidad a la insulina. El método más utilizado es el cálculo del índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) : $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de ayuno (mg/Dl)} \times \text{insulinemia basal } (\mu\text{U/ml}) / 405$. El punto de corte para definir resistencia insulínica es un índice HOMA de 2.5 (14).

Esta clase de cambios endocrinos contribuyen a que la infertilidad sea una de las características que se asocian a la mujer obesa; estas mujeres presentan menos posibilidades de concepción, mayor riesgo de pérdidas en sus embarazos e incrementan los riesgos obstétricos. A pesar de que aún se están realizando investigaciones, se cree que la obesidad tiene efectos a nivel ovárico y/o a nivel endometrial, ya que estas patologías se presentan con mayor frecuencia en pacientes con obesidad.

Se ha observado además niveles elevados de marcadores tales como proteínas de fase aguda y citosinas, en mujeres obesas que tienen infertilidad, se cree que dichas sustancias ejercen un efecto negativo en la implantación y en los embriones, y se ha observado que en las mujeres con poliposis endometrial, dichas sustancias se encuentran, de igual forma, con niveles elevados (12). Muchas de estas mujeres al contar con resistencia a la insulina ya sea de forma aislada o acompañada de obesidad e hiperandrogenismo, progresan a diabetes mellitus tipo 2.

Estados de Hiperestrogenismo.

Estudios en cuanto a la patogénesis de la poliposis endometrial han apuntado al rol que tienen los receptores de estrógenos y de progesterona, que aparentemente se encuentran desbalanceados en esta condición, en los pólipos endometriales se ha observado que pueden encontrarse sobreexpresados los receptores para estrógenos y disminuidos para los receptores de progesterona. Se conoce la característica de los estrógenos la cual es inducir la proliferación de la mucosa endometrial durante la fase proliferativa del ciclo (12).

Además se conoce que la estimulación estrogénica sin oposición hormonal es causa frecuente de hiperplasia endometrial y cáncer, por lo que se puede asumir de alguna manera su responsabilidad en la formación de pólipos, y se ha observado que la mayoría de las pacientes con pólipos son pre menopaúsicas lo que apunta nuevamente hacia la importancia de los estrógenos (11).

Edad

El diagnóstico de poliposis endometrial se realiza con mayor frecuencia en pacientes premenopáusicas (9) y la edad más frecuente para cursar con esta patología es de los 40-49 años de edad (11).

Curso Clínico

Se ha observado en estudios prospectivos que los pólipos pueden llegar a tener regresión, sobre todo aquellos que miden menos de 1 cm, y se ha observado también que el uso de hormonales no parece tener efecto ni positivo ni negativo en la poliposis, sin embargo los estudios que sean realizado cuentan con muestras pequeñas por lo que no son concluyentes (9).

En cuanto al riesgo de malignidad, la mayor parte de los pólipos son benignos (9), sin embargo, pueden convertirse en hiperplásicos; se ha descubierto transformaciones maligna en el 12.9% de los casos. El riesgo de malignidad se incrementa en mujeres postmenopáusicas con síntomas. La incidencia de carcinoma varía desde 0 al 4.8% y el riesgo se incrementa con la edad, el estado menopáusico, el tamaño de los pólipos (mayores a 1.5%), hipertensión y uso de tamoxifeno (5); en este tipo de pacientes se ha observado que la transformación maligna es más frecuente (9).

Diagnóstico

Un gran porcentaje de pacientes se diagnostican durante un ultrasonido transvaginal durante el chequeo ginecológico (15) lo cual en ocasiones constituye un hallazgo en pacientes asintomáticas (6), y se considera un método confiable de monitoreo (10).

Durante este tipo de estudio los pólipos endometriales pueden observarse con diferentes características, en 2/3 de los casos se manifiestan como lesiones focales, hiperecogénicas y bien definidas, adheridas al endometrio y en ocasiones asociadas a múltiples áreas de hipoecogenicidad. En otras ocasiones el pólipo se puede observar como una línea hipoecogénica bien delimitada en el endometrio, o como una masa focal en la cavidad endometrial (16).

El ultrasonido transvaginal se recomienda realizarse antes del día 10 del ciclo menstrual donde el endometrio es más delgado, minimizando el riesgo de falsos positivos y falsos negativos (10). Agregar al estudio la flujometría doppler incrementa la capacidad diagnóstica (6), ya que permite, en algunos casos, identificar el eje vascular del pólipo (10), e incluso, el realizar ultrasonido 3D también permite generar imágenes reconstruidas en múltiples planos permitiendo valorar los contornos de las lesiones endometriales, sobre todo con el corte coronal, permitiendo la visualización entre endometrio y miometrio.

La sonohisterografía incrementa el contraste de la cavidad endometrial, permitiendo la delimitación de la medida, localización del pólipo endometrial, estos se observan como una masa intracavitaria ecogénica, esta técnica permite una óptima medición y localización. (10,16)

La histeroscopia con biopsia guiada es el estándar de oro para el diagnóstico de pólipos endometriales (10,16); no solo permite el diagnóstico inmediato, si no que provee datos clínicos para el manejo de esta entidad (10,16). La examinación endoscopia de los pólipos incluye la evaluación de los siguientes parámetros.

- a) Número
- b) Medida
- c) Localización y relación con el ostium tubárico.
- d) Textura; generalmente los pólipos son suaves, pero algunas formas pueden ser duras, e incluso pueden ser semimiomatosas (pólipos adenomiomatosos).
- e) Características de la implantación: pediculados o sésiles.
- f) Adherencia a la mucosa: evalúa las características como la similitud al endometrio adyacente, inflamación, necrosis.
- g) Vascularización: una marcada vascularización con tortuosidad es sugestiva de cambios atípicos en estas lesiones.
- h) Coexistencia de patologías adicionales: miomas, adenomatosis, anomalías Mullerinas. (16)

Tratamiento

En el tratamiento de esta patología, el primer objetivo es resolver la sintomatología del grupo de pacientes a través de la remoción de pólipos (15) en su totalidad y en segundo lugar es excluir con certeza absoluta la presencia de una transformación neoplásica potencial (16). Hasta el momento no existen guías, ni datos para el manejo de la poliposis asintomática (9).

De acuerdo a la literatura, la polipectomía por histeroscopia es una opción terapéutica que puede resolver efectivamente el sangrado asociado a pólipos endometriales, ya que el curetaje es un procedimiento a ciegas por lo que no permite la completa remoción de los pólipos y no permite valorar otras anomalías estructurales (9).

La polipectomía mediante histeroscopia es un método efectivo y seguro permitiendo la pronta recuperación y permitiendo el regreso rápido a las actividades normales de la paciente; en caso de llevarse a cabo el procedimiento de forma no ambulatoria permite una estancia intrahospitalaria corta. Las complicaciones mediante este procedimiento son infrecuentes y el riesgo es el mismo que para otros procedimientos histeroscópicos (9)

IV. Pregunta de Investigación

¿Existe relación entre la resistencia a insulina y la presencia de poliposis endometrial en las mujeres atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el período comprendido del 1 de marzo del 2013 al 1ero de marzo del 2016?

V. Hipótesis

Verdadera

No existe relación entre la presencia de resistencia a la insulina y de poliposis endometrial.

Nula

Existe una relación entre la presencia de resistencia a la insulina y de poliposis endometrial.

VI. Objetivos

General

Establecer una relación estadística entre la presencia de resistencia a la insulina y la poliposis endometrial en pacientes del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

Específicos

1. Identificar pacientes de consulta de ginecología a las que se les realizó histeroscopia por diagnóstico de sangrado uterino anormal.
2. Identificar las pacientes con diagnóstico histopatológico de poliposis endometrial
3. Establecer la relación entre la resistencia a la insulina y la presencia de poliposis endometrial

VII. Planteamiento del Problema

A pesar de que en estudios previos se ha hecho mención de algunos factores de riesgo para que una paciente presente poliposis endometrial, incluyendo sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico, no se cuenta estudios que se determine la presencia de esta enfermedad con la resistencia a insulina, a pesar de que es conocido que los padecimientos considerados factores de riesgo, tienen en común la resistencia a la insulina.

En caso de que se encontrara una correlación entre la variable independiente y la dependiente, se establecerían las bases para nuevos estudios donde se relacionen ambas a nivel molecular.

VIII. Justificación

Los pólipos endometriales pueden ser identificados durante la evaluación del sangrado uterino anormal (4), ya sea mediante ultrasonido o durante la realización de una histeroscopia (3); estos cuentan con una prevalencia en la población general de 8% (5), y se ha reportado su presencia entre el 13 y el 50% de las mujeres con sangrado uterino anormal (6), por lo que suelen ser un hallazgo frecuente, incluso en algunas otras patologías, como el síndrome de ovario poliquístico, el índice de masa corporal elevado, sobre todo en pacientes con índice de masa corporal mayor a 30 (3).

Esto es de suma importancia ya que a nivel mundial la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas, siendo incluso considerada como la epidemia del siglo XXI (18). México no es la excepción en estas estadísticas, este ocupa los primeros lugares de prevalencia a nivel mundial (30%) (18); desde 1980 a la fecha, la prevalencia de obesidad y sobrepeso en México se ha triplicado, la prevalencia de obesidad en la población adulta es del 30%. En la actualidad, más del 70 % de la población adulta (mujeres, 71.9 %; hombres, 66.7 %), entre los 30 y los 60 años, tiene sobrepeso. (18)

La resistencia a la insulina es una condición en la cual, por diferentes factores, la insulina produce una respuesta tisular menor a la esperada y, por consiguiente,

condiciona aumento de la insulina sérica “hiperinsulinemia” para compensar la ineficiencia de la hormona.

La hiperinsulinemia, por sí misma, es capaz de producir efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, activar procesos de crecimiento y expresión génica que producen daño orgánico, o bien, afectar procesos de coagulación y reparación (14).

En la actualidad, a pesar de que se conoce que la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la poliposis endometrial, no se han encontrado estudios donde se relacione la misma con la resistencia a la insulina; signo que se presenta en las personas con sobrepeso y obesidad.

IX. Marco Metodológico

Descripción general del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Este trabajo se llevó a cabo en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora. Las pacientes candidatas al estudio se seleccionaron de entre las pacientes con diagnóstico de poliposis endometrial a las cuáles se les analizó la resistencia a la insulina, de acuerdo a los datos de laboratorio que se encontraron en los expedientes de las pacientes.

X. Tipo de Estudio

Observacional, retrospectivo, analítico, transversal

Sujetos de estudio

- Pacientes atendidas en el servicio de Histeroscopia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora con diagnóstico de poliposis endometrial del 1 de septiembre del 2013 al 1 de marzo del 2016.
- Mujeres entre 30 y 55 años de edad que cuentan con diagnóstico histopatológico de pólipos endometriales.

XI. Tamaño de Muestra

- Todas las pacientes que se recaben en el periodo de tiempo establecido para el estudio que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el mismo.

XII. Variables

Para llevar a cabo el estudio se analizaron las siguientes variables:

Dependientes

- Presencia de poliposis endometrial

Independientes

- Resistencia a la insulina
- Glucosa Sérica
- Edad
- Índice de Masa Corporal

XIII. Criterios inclusión, exclusión y eliminación

Los siguientes criterios se tomaron en cuenta para la selección de los casos a analizar en esta investigación:

Inclusión

- Pacientes tratadas en Hospital Integral de la mujer que son enviadas para realización histeroscopia en el periodo de tiempo establecido por diagnóstico de sangrado uterino anormal.
- Pacientes que cuentan con diagnóstico de poliposis endometrial por ultrasonido y son enviadas a servicio de histeroscopia para confirmación diagnóstica.
- Pacientes femeninas de 30-55 años de edad
- Pacientes que se realicen toma de muestra de insulina sérica y de glucosa sérica en ayunas.

Exclusión

- Pacientes no tratadas en Hospital Integral de la Mujer.
- Paciente que no cuente con diagnóstico de sangrado uterino anormal / diagnóstico de poliposis endometrial por ultrasonido.
- Pacientes menores de 30 años y mayores de 55 años.

- Pacientes que no cuenten con resultado histopatológico de poliposis endometrial.
- Pacientes con resultados de laboratorio incompletos (insulina sérica y glucosa sérica en ayuno)
- Expedientes incompletos

Eliminación

- Pacientes que no se realicen histeroscopia diagnostica.
- Pacientes no cuenten con diagnostico histopatológico.
- Pacientes que no se realicen el estudio de laboratorio solicitado.

XIV. Recolección de Datos

Los datos de las pacientes se recolectaron en una base de datos, como se muestra en la figura 1.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Facultad de Medicina División de Estudio de Posgrado e Investigación Hospital Integral De La Mujer Del Estado De Sonora												
	Fecha: _____												
Nombre: _____ Expediente _____	Diagnóstico: _____ Síntomas: _____ _____ _____												
<table border="1"> <tr><td>Edad</td><td></td></tr> <tr><td>Gestas</td><td></td></tr> <tr><td>Partos</td><td></td></tr> <tr><td>Abortos</td><td></td></tr> <tr><td>Cesáreas</td><td></td></tr> </table>	Edad		Gestas		Partos		Abortos		Cesáreas		Insulina: _____ Glucosa: _____ Talla: _____ Peso: _____ IMC: _____		
Edad													
Gestas													
Partos													
Abortos													
Cesáreas													

Figura 1. Formato de recolección de datos de pacientes incluidas en estudio.

XV. Análisis

Los datos de las pacientes se analizarán siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

1. Se seleccionara a pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
2. Se determinará si existe la presencia de hiperglucemia y de hiperinsulinemia en la muestra de sangre examinada en el laboratorio.
3. Se sacara el índice de resistencia de a la insulina mediante la fórmula de HOMA, siendo positivo con un índice mayor a 2.5
4. Se determinar IMC

Una vez que se hayan procesado los datos, se realizará un análisis estadístico ANOVA utilizando el software JMP 9.0.1

XVI. Consideraciones Bioéticas

Este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- a) Este es solo un estudio de recolección de datos, por lo que las pacientes no se sometieron a ningún tratamiento experimental; solo se obtendrán los resultados del seguimiento de las mismas después de un tratamiento quirúrgico.
- b) La información obtenida se utilizará exclusivamente para generar información acerca de la relación de la resistencia a la insulina con la presencia de pólipos endometriales.
- c) En la revisión bibliográfica no se encontraron reportes previos a este.

XVII. Recursos Humanos

Los datos fueron recabados por el investigador responsable

XVIII. Recursos Financieros

Los recursos utilizados en esta investigación fueron proporcionados por el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora

XIX. Cronograma

Las actividades realizadas durante la elaboración de este trabajo de investigación se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Cronograma de actividades durante el desarrollo de la tesis Relación de Resistencia a la Insulina como Factor de Riesgo Independiente para Poliposis Endometrial.

Actividad	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Revisión Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X
Recolección de datos	X	X	X					
Captura de datos			X	X				
Análisis de datos					X	X		
Conclusiones y Recomendaciones							X	X
Escritura de Tesis					X	X	X	X
Entrega de Tesis								X

XX. RESULTADOS

Se capturaron los datos de los expedientes de las pacientes diagnosticadas con poliposis endometrial del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el período del primero de septiembre del 2013 al primero de abril del 2016 para establecer una relación entre la resistencia a la insulina y la presencia de esta enfermedad en las pacientes.

Estadísticas Generales

En el período que comprende este estudio se registraron 82 pacientes dentro del rango de edad de inclusión que fueron diagnosticadas con poliposis endometrial. Las pacientes fueron categorizadas por edad de acuerdo a la Tabla 2.

Tabla 2. Categoría de edad de las pacientes diagnosticadas con poliposis endometrial en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

EDAD
30-34 años
35-39 años
40-44 años
45-49 años
≥50 años

De acuerdo a estas categorías, se analizó la frecuencia del diagnóstico de poliposis endometrial de acuerdo (Figura 2) y se observa que la frecuencia del diagnóstico incrementa con la edad de la paciente; el porcentaje más alto de incidencia se reportó para las pacientes entre 50 y 55 años, las cuales representan el 32.93 % de los casos de poliposis endometrial, seguido del grupo de 45 a 49 años, los cuáles representaron el 19.51 % de los casos.

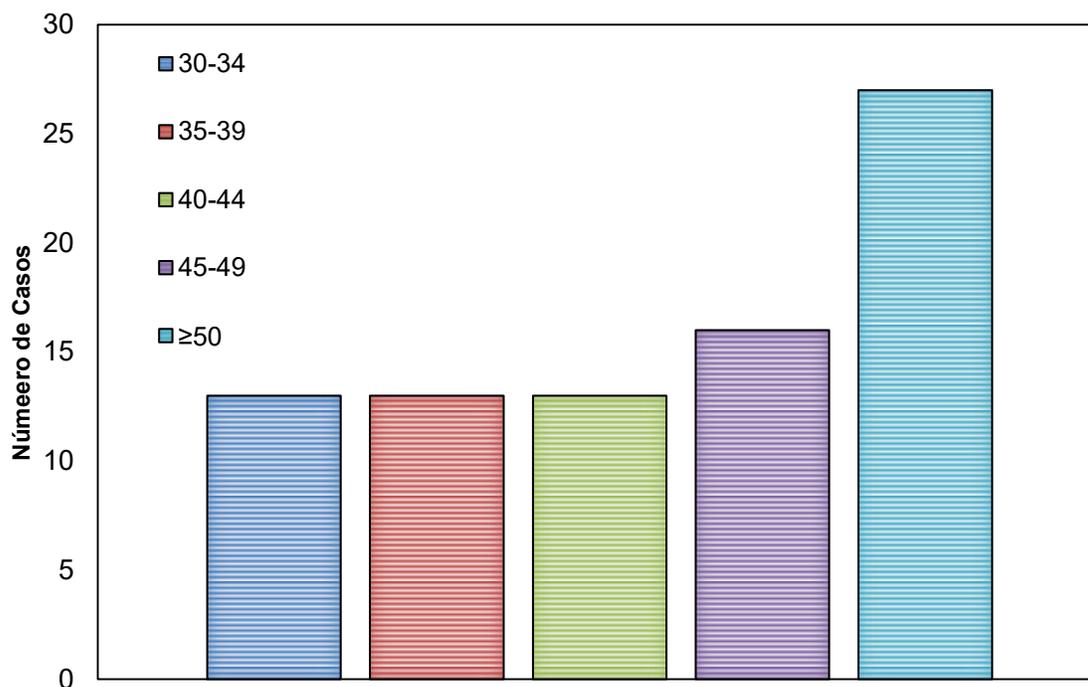


Figura 2. Frecuencia de diagnóstico de poliposis endometrial en mujeres atendidas en el servicio de Histeroscopia del Hospital Integral de la Mujer del estado de Sonora.

Se analizó además el índice de masa corporal (IMC) de las pacientes, de acuerdo a las categorías establecidas donde un IMC entre 20 y 25 es para personas en peso normal, mayor de 25 y menor de 30 presentan sobrepeso y mayor de 30 se encuentran en estado de obesidad (Figura 3). Se observó que solamente el 10% de las pacientes se encuentran dentro de un peso normal para la estatura, mientras que el 90% de la población analizada se encuentra con sobrepeso o algún grado de obesidad.

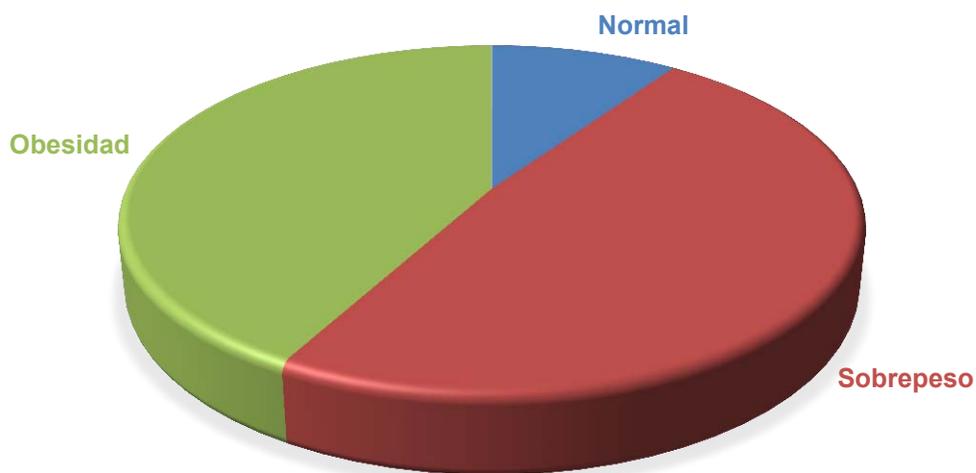


Figura 3. Categoría de IMC de las pacientes diagnosticadas con poliposis endometrial del Hospital Integral de la Mujer del estado de Sonora.

Se realizó además un análisis de comparación de medias entre los diferentes grupos de edad, y a pesar de que no se observó diferencia significativa entre los grupos, los grupos de 35 a 39 y de 30 a 34 son los que presentaron los IMC más elevados con valores de 32.25 a 31.39 respectivamente; el promedio más bajo se presentó en el grupo de 40 a 44 años con una media de 28.35.

Glucosa Sérica

Una de las variables analizadas en las pacientes fue la glucosa sérica. El promedio de todas las pacientes fue de 127.22 ± 78.34 mg/dL; el promedio por sí mismo está por arriba del máximo recomendado, y como se puede observar en el histograma de estas variables (Figura 4) hay valores para la glucosa muy por arriba de los límites máximos.

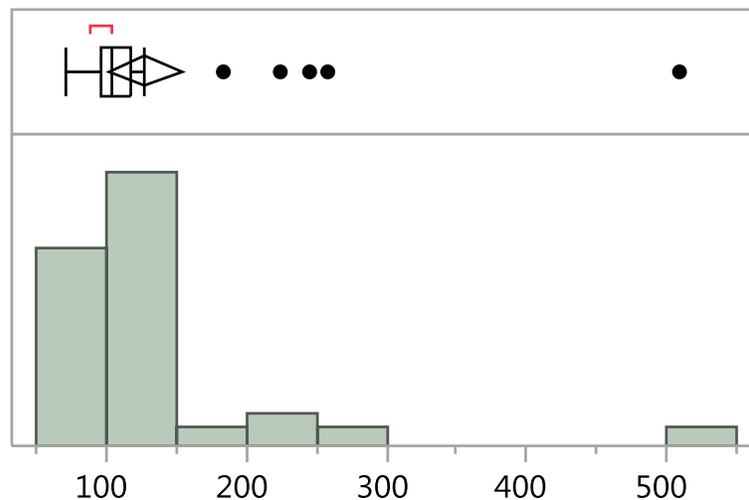


Figura 4. Histograma de los valores de glucosa sérica de las pacientes con poliposis endometrial atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del estado de Sonora.

Los resultados se muestran en la Figura 5 donde se muestra que el 22% de las pacientes presentaron concentraciones de glucosa por arriba del límite máximo recomendado; el resto de las pacientes presentaron valores dentro de los límites.

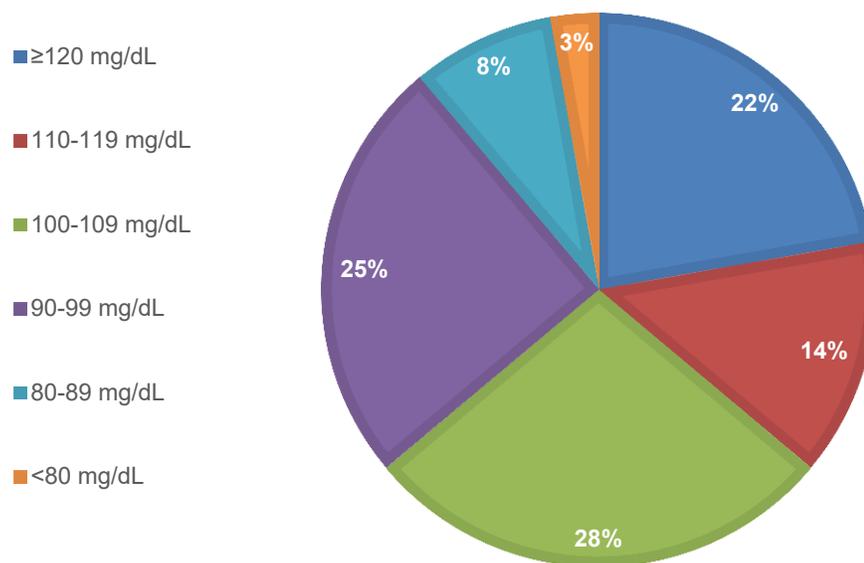


Figura 5. Niveles de glucosa sérica de las pacientes diagnosticadas con poliposis endometrial del Hospital Integral de la Mujer del estado de Sonora.

A pesar de lo anterior se observó una relación entre el grupo de edad en las pacientes y el nivel de glucosa sérica (Figura 6); entre mayor sea la edad de las pacientes, el valor promedio de la glucosa sérica también aumenta, y aun cuando no hay diferencia significativa entre los valores ($\alpha \geq 0.05$) se ve una clara tendencia de aumento de esta variable, subiendo desde 98.17 en el grupo más joven hasta 160.58 en el de mayor edad.

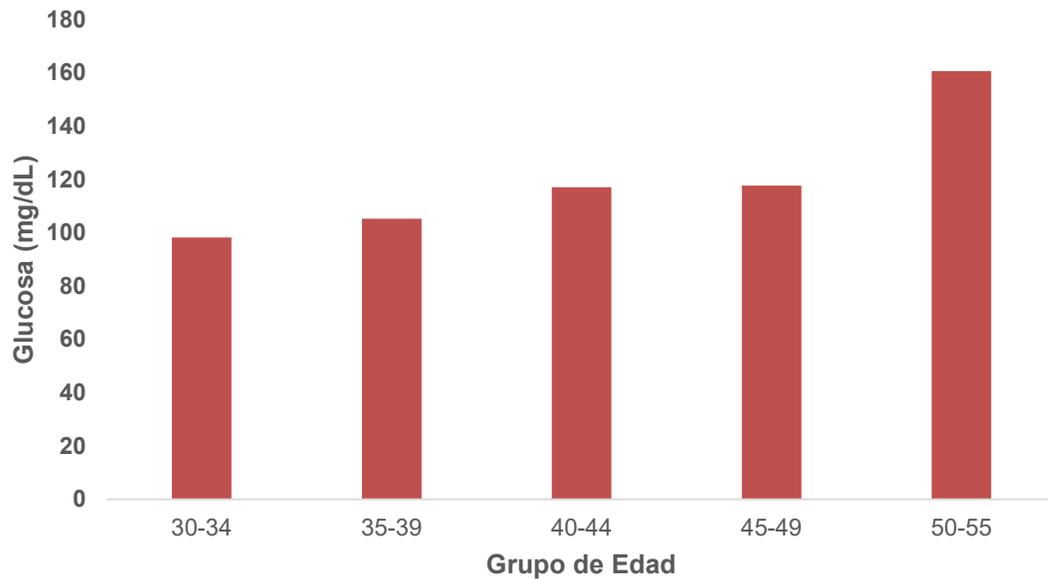


Figura 6. Niveles de glucosa sérica promedio por grupo de edad de las pacientes diagnosticadas con poliposis endometrial del Hospital Integral de la Mujer del estado de Sonora.

Índice HOMA

En cuanto al análisis del índice HOMA, se observó que el 58.3 % de las pacientes presentaron niveles por arriba de los límites (2.5) mientras que el resto se encontraban por debajo del mismo (Figura 7); a pesar de la ligera diferencia en los porcentajes, en este estudio no se puede establecer que exista una relación entre el índice HOMA y el desarrollo de pólipos endometriales.

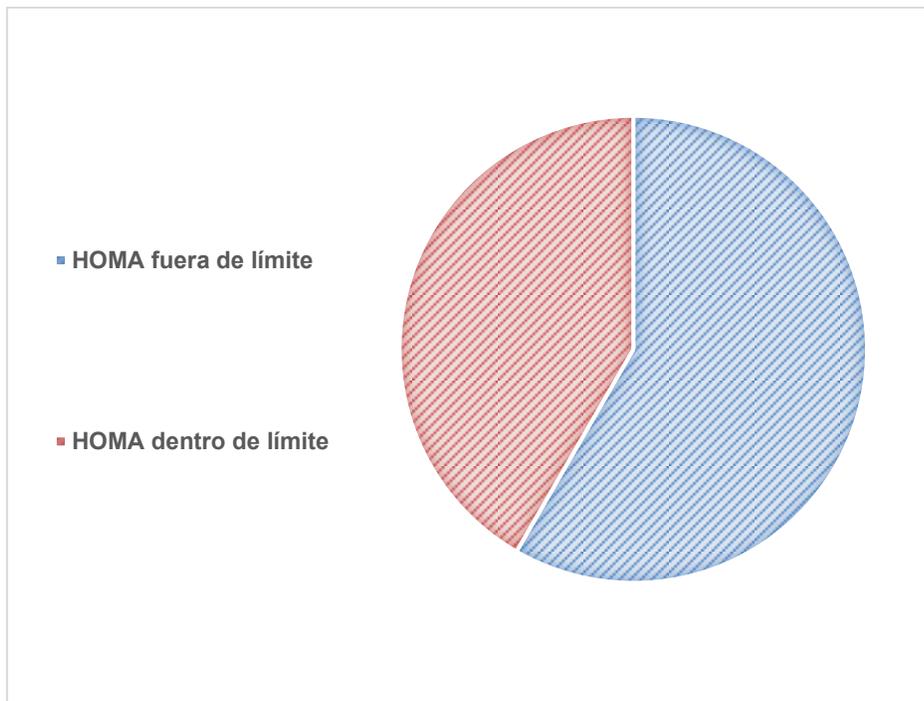


Figura 5. Porcentaje de pacientes con el índice HOMA dentro del límite de las pacientes con poliposis endometrial del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora

Se analizó el mismo índice por grupo de edad y se observó que no hay una relación con la edad de las pacientes (Figura 8), y el análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre los grupos.

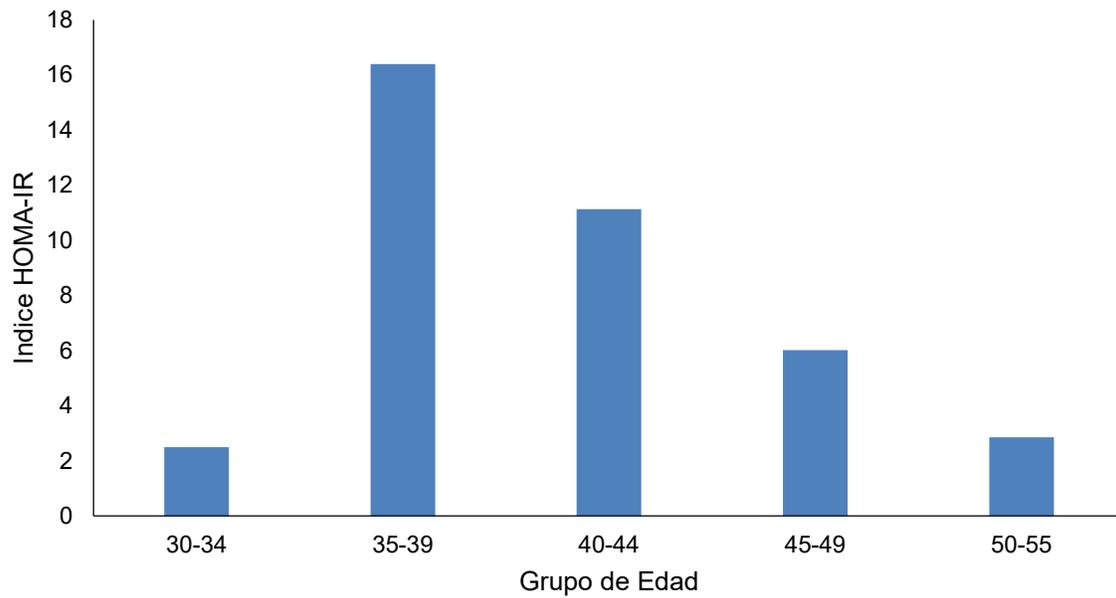


Figura 8. Índice HOMA por grupo de edad de las pacientes con poliposis endometrial del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora

XXI. Discusión

La incidencia de pólipos endometriales en mujeres premenopáusicas asintomáticas mayores de 30 años se ha reportado en alrededor del 10% de la población (18). Y es muy raro que se presenten en mujeres menores de 20 años (19)

El porcentaje de casos de pólipos endometriales en los resultados de este estudio se vio incrementado con la edad; se ha reportado que la incidencia de este padecimiento tiene un pico en la quinta década y declina gradualmente después de la menopausia (19), también asociado con la aparición de la menopausia, sin embargo se sugiere seguir investigando este aspecto (20). Estos resultados concuerdan con los reportados por Hileeto y Cols. quienes encontraron en un estudio realizado en que el grupo de edad entre 25 a 35 años presenta el menor número de casos de pólipos, tanto malignos como no malignos, además de lo anterior, entre los 45 y 55 años de edad se encuentra el mayor número de casos de este padecimiento (21).

Por otra parte, en este estudio se observó que la mayoría de las pacientes se encontraban con un índice de masa corporal superior al recomendado. El 41.94% de las pacientes intervenidas presentaba condiciones de obesidad; esta es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una condición en donde se presenta un exceso de tejido adiposa; y se ha relacionado que cada año fallecen por

lo menos 2.8 millones de personas como consecuencia del sobre peso y la obesidad (22).

México ocupa el segundo lugar en prevalencia de obesidad, antecedido únicamente por los Estados Unidos; de hecho en el período de 1988 a 2012 el sobrepeso en mujeres de 20 a 49 años de edad incrementó de 25 a 35.3% y la obesidad de 9.5 a 35.2%, colocando como cifras alarmantes para nuestro país; y las cifras para nuestro estado no son muy alentadoras puesto que resultados de la ENSANUT 2012 muestran una prevalencia del 73.7% de sobrepeso y Obesidad en la población sonorenses mayor a los 20 años (23); estadísticas que coinciden con la población intervenida por histerectomía vía laparoscópica de este estudio.

Las estadísticas del IMC coinciden las del estado, no como factor de riesgo en sí de la incidencia de pólipos endometriales, sin embargo, se ha reportado que por cada dígito que aumenta el IMC, el riesgo de probabilidad de displasia o malignidad de la biopsia incrementa en 6.2% (24); de hecho el estudio de Dreisler E y Cols. lo reporta como factor de riesgo (25)

En los resultados de este estudio se observó que la media de glucosa se encuentra por arriba del máximo recomendado, en estudios previos se reporta que la glucosa elevada por sí misma no es un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos endometriales (26, 27), y el promedio de glucosa sérica en pacientes de otros países se encuentra dentro de los límites normales (103.32 mg/dL) (28). Los resultados

obtenidos en este estudio se puede deber al problema actual que está atravesando el país.

De acuerdo a la OMS se estima que en el Continente Americano hay aproximadamente 62.8 millones de personas con diabetes; y en México se reporta una incidencia más alta en mujeres (28). En Sonora, específicamente, se ha observado un incremento en la tasa de mortalidad por esta enfermedad de 32.67 a 61.99 del año 1990 al 2008 (29).

Como se había mencionado previamente, la resistencia a la insulina representa un mecanismo patogénico importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y es observado de manera frecuente años mejor su manifestación (30). La obesidad y la inactividad física llevan a la resistencia a la insulina (31). En este estudio, la resistencia a la insulina, medida a través del índice HOMA, se presentó en el 58.3 % de las pacientes, resultado comparable con el reportado por Kacalska-Janssen A y cols., quien encontró que este índice se encontraba por medio del en el 55.5% de las pacientes con pólipos endometriales (31); sin embargo en la búsqueda de referencias realizadas, no se encontraron más estudios donde se relacionen estas dos variables.

XXII. Conclusión

- La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos endometriales, presentándose un máximo entre los 50 y 55 años
- La mayoría de las pacientes del estudio se encuentran fuera del rango normal de índice de masa corporal.
- La glucosa promedio de las pacientes se registró por arriba del límite máximo, sin embargo, no se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de pólipos endometriales.
- El índice HOMA se presentó fuera de los rangos normales para más de la mitad de la población, sin embargo, se recomienda aumentar el tamaño de la muestra e incluir un control negativo para encontrar una relación
- Esta investigación sienta las bases para próximos estudios donde se puedan relacionar la resistencia a la Insulina y el riesgo de desarrollar pólipos endometriales.

XXIII. Bibliografia

1. McGurgan, Taylor L, Duffy S, O'Donovan P. 2006 Are endometrial polyps from pre-menopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre- and post-menopausal women. *Maturitas* 54 (2006) 277–284.
2. Hamarneh T, Hey-Cunningha A, Berbic M, Al-Jefourt M, Fraser I, et al. 2013. Cellular immune environment in endometrial polyps. Original Article: gynecology and menopause, American Society for Reproductive Medicine.
3. Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. 2009 Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility Vol. 91, No. 4, April 2009 0015-0282/09*.
4. Rackow B, Jorgensen E, Taylor H. 2011 Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertility and Sterility Vol. 95, No. 8, June 30, 2011*.
5. Di Spiezio A, Calagna G, Guida M, et al, Hysteroscopy and treatment of uterine polyps. A. Di Spiezio Sardo et 2 al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology (2015) 1e12.
6. Dresiler E, Stampe S, Lose G. 2009 Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74 years. *February 2009 American Journal of Obstetrics & Gynecology 147.e1*.

7. Lasmar B, Lasmar R. 2013 Endometrial polyp size and polyp hyperplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 123 (2013) 236–239
8. Vivas C, Ríos J, Romero H, Pólipos endometriales, fisiopatología y factores de riesgo. *Rev. CES Med* 2012; 26(2): 175-184
9. Stewart E, Endometrial polyps. Up to date Mar 2016.
10. Lubian D, Orihuela F, Garcia-Berbel L, Boza P, et. Al. Endometrial polyps in obese asymptomatic pre and postmenopausal patients with breast cancer: Is screening necessary? *Gynecologic Oncology* 133 (2014) 56–62.
11. Hassa H, Korkmazer E, Tokgoz Y, Oge Tufan, et al. Independent risk factors for endometrial polyps: diabetes, hypertension, and obesity. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2012; 1(4): 312-314
12. Onalan R, Onalan G, Tonguc e, et al. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients. *Fertil Steril* 2009;91:1056–60
13. Alexánderson E, Alvarado R, Ayub M, Camacho J, Et al. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999; 10 (1): 3-19.
14. Carrasco F, Galgani J, Reyes M, Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes* volumen 24, Issue 5, september 2013, pág. 827-837.
15. Ricciardi E, Vecchioni A, Marci R, Schimberni M, et. al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 183 (2014) 121–124.

16. Barrera-Cruz A, Rodríguez-González A, Molina-Ayala M, Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):292-99
17. Crespo I, Crespo-Preda P, Crespo-Pareda M, 2011. Resistencia a la insulina y acción insulínica. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, vol. 57, núm. 4, 2011, pp. 227-23.
18. Silberstein T, Saphier O, van Voorhis B y Plosker S. Endometrial Polyps in Reproductive-Age Fertile and Infertile Women. *IMAJ.* 2006; 8:192-195.
19. Annan JJ, Aquilina J y Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. *The obstetrician & Gynecologist.* 2012; 14:33-38.
20. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E., Campbell N y Abbot J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A critical Review of the Literature. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2011; 18(5): 569-581.
21. Hileeto D, Fadare O, Martel M y Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World Journal of Surgical Oncology.* 2005; 3:8
22. OMS. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación. Ginebra, Suiza. 2011:10
23. Secretaría de Salud de Sonora. Estrategia Estatal para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Sonora 2013;Pp 1-15
24. Zacharias S y Löfgren M. Endometrial Polyps: Which Patients Should Be Selected for Hysteroscopic Surgery?. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005; 5:529-599.

25. Dreisler E, Stampe Sorensen S y Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74. *Gynecology*. 2009; 200(2):147.e1-147.e6.
26. Hassa H, Korkmaz E, Tokgöz VY y Öge T. Independent risk factors for endometrial polyps: diabetes, hypertension, and obesity. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2012; 1(4):312-314.
27. Nappi L, Indraccolo U, Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, Spinelli M y Greo P. Are Diabetes, Hypertension, and Obesity Independent Risk Factors for Endometrial Polyps?. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2009; 16(2):157-162.
28. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. 2012. INEGI. México. 2012.
29. INEGI. Tasa de Mortalidad por Diabetes Mellitus. Banco de Información INEGI. Recuperado el 2 de Junio de 2016. <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/biinegi/>
30. Beineke M. Marker for the diagnosis of an insulin resistance. *Bioscientia*. 2008; 1:1-4
31. Kacalska-Janssen A, Rajtar-Ciosek A, Zmackzynski A, Wyroba J, Milewicz T, Krzyczkowska-Sendrakowska M y Krzysiek J. Markers of insulin resistance in perimenopausal women with endometrial pathology. *Ginekol Pol*. 2013; 84:922-929.

1. Datos del Alumno	
Autor	Karla Patricia Cázares García
Teléfono	6621552194 /6461784751
Universidad	Universidad Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de Cuenta	513210644
2. Datos del Director	Dr. Hugo Valenzuela Islas
3. Datos de la Tesis	
Título	RELACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA POLIPOSIS ENDOMETRIAL
Número de Páginas	46