



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL CON EL ÍNDICE
NEUTRÓFILOS/LINFCITOS EN MUJERES CON SANGRADO UTERINO
ANORMAL EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4 LUIS
CASTELAZO AYALA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. LILIANA ITZEL FRAGOSO DIAZ

ASESOR

DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA



CIUDAD UNIVERSITARIA

GRADUACIÓN: FEBRERO 2022



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.

CARTA DE ACEPTACION DE TRABAJO DE TESIS

CARTA DE ACEPTACION DE TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que el C. Liliana Itzel Fragoso Diaz residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis **Relación del índice de masa corporal en pacientes con sangrado uterino anormal en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"** con No. de registro del proyecto R-2021-3606-013 por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.



Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Sebastián Carranza Lira
Asesor
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Índice

Agradecimientos	4
Resumen	5
Antecedentes científicos (marco teórico)	7
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	13
Hipótesis del trabajo	14
Objetivos	15
Material y métodos	16
Resultados	24
Discusión	26
Conclusiones	27
Anexos	28
Referencias	35

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes siempre han estado conmigo a lo largo de este camino, brindándome su incondicional apoyo y amor para ser lo que hasta ahora soy. Por la compañía, amor, libertad y dedicación que me brindan día con día y que ha sido clave para cada logro personal y profesional, todos mis logros son suyos también.

A mi compañero de vida, con quien he compartido este sueño desde el inicio, por apoyarme siempre, impulsarme a no darme por vencida y creer en mí. Por amarme tanto y querer lo mejor para nuestra familia. Por seguir creciendo juntos cada vez más, por cuidar siempre de mí y de nuestro hijo cuando no pude estar ahí. Comparto contigo este momento de dicha porque juntos con esfuerzo, amor y paciencia lo logramos.

A Paulo, por cambiarme la vida desde que supe de su existencia, por llenarme de amor incondicional, por llenarme de alegría con sus brazos y sonrisas día a día, porque es el motor que impulsa mi vida. Siempre querré lo mejor para ti. Siempre estaré para ti.

A mi Hermano, sobrinos y familia, agradezco su apoyo incondicional, por esas palabras de aliento y esas porras que siempre me impulsaron a no rendirme. Por amarme y tenerme paciencia en todos estos años de formación, por comprender mi ausencia y aun así quererme y apoyarme.

A mis amigos, que los llevo presente, a cada uno llevo en mi corazón, porque compartimos los mismos logros y sé que un pilar fundamental es la amistad. Se convirtieron en mi familia y siempre podrán contar conmigo.

A mis maestros de ambas casa, agradezco su infinita docencia, paciencia y dedicación por brindarnos los conocimientos y herramientas fundamentales en la obstetricia y la vida. Sin ustedes no sería posible este logro.

A Dios, por darme la dicha de recibir tanto y poder compartirlo.

RESUMEN

Relación del índice de masa corporal con el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres con sangrado uterino anormal en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”

Introducción: El sangrado uterino anormal es una condición patológica frecuente. Entre los factores de riesgo se encuentra un índice de masa corporal (IMC) elevado. La distribución de la grasa corporal se correlaciona con la resistencia a la insulina y lipoinflamación. Así es como el índice neutrófilos/linfocitos (INL), surge como predictor de inflamación vascular en la obesidad.

Objetivo: Determinar la relación que existe entre el INL y el IMC en pacientes con sangrado uterino anormal.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico y comparativo. Se estudiaron 184 pacientes con sangrado uterino anormal y se determinó su IMC y la relación con el INL. Análisis estadístico: Las diferencias entre los grupos se determinaron con U de Mann-Whitney, se realizó análisis de correlación de Spearman entre el IMC y el INL.

Resultados: La edad fue 42 (13- 53) años, peso 69.5 (46-118) Kg, talla 1.56 (1.41-1.75) m, IMC 28.1 (18.1-49.3) kg/m², neutrófilos $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ (2-10), linfocitos $2 \times 10^3/\mu\text{l}$ (1-4), INL 2.3 (0.8-7.8), plaquetas $295 \times 10^3/\mu\text{l}$ (122-626), índice plaquetas /linfocitos 152.7 (53-520) e índice inflamatorio inmuno sistémico (IIIS) 710.8 (191-2984.5). El INL fue mayor en el grupo con IMC > 40 kg/m² al compararlo con el grupo con IMC < 25 kg/m², IMC 25-29 kg/m² e IMC 30-34 kg/m². El INL fue significativamente mayor en aquellas con IMC 30-34 kg/m² al compararlo con el grupo de IMC < 25 kg/m². El IIIS fue mayor en aquellas con IMC 30-34 kg/m² al comparar con aquellas con IMC < 30 kg/m². En el análisis de correlación la hubo entre el IMC con el INL 0.263, p < 0.001 y con IIIS 0.195, p < 0.008, edad con el IMC 0.160, p < 0.030, con el INL 0.233, p < 0.001 e IIIS 0.186 p < 0.011.

Conclusiones: Dados los resultados obtenidos en este estudio se concluye que existe relación del IMC con el INL e IIIS. A mayor IMC es mayor el INL y el IIIS como respuesta inmunitaria y proinflamatoria que se presentan en el sobrepeso y obesidad.

Se demostró también que existe relación entre la edad con el IMC, INL e IIIS.

Palabras Clave: Sangrado uterino anormal, obesidad, índice neutrófilos/linfocitos, índice de inflamación sistémica, índice plaquetas/ linfocitos.

ABSTRACT

Relationship of the body mass index with the neutrophil / lymphocyte index in women with abnormal uterine bleeding at the "Luis Castelazo Ayala" Gynecology and Obstetrics Hospital No. 4

Introduction: Abnormal uterine bleeding is a frequent pathological condition. Risk factors include a high body mass index (BMI). Body fat distribution is correlated with insulin resistance and lipo-inflammation. This is how the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) emerges as a predictor of vascular inflammation in obesity.

Objective: To determine the relationship between NLR and BMI in patients with abnormal uterine bleeding.

Material and methods: Retrospective, observational, cross-sectional, analytical and comparative study. 184 patients with abnormal uterine bleeding were studied and their BMI and its relationship with NLR were determined. Statistical analysis: The differences between the groups were determined with se Mann-Whitney U test. Spearman correlation analysis was done between BMI and NLR.

Results: Age was 42 (13-53) years, weight of 69.5 (46-118) Kg, height of 1.56 (1.41-1.75) m, BMI of 28.1 (18.1-49.3) kg/m², neutrophils $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ (2-10), 2 lymphocytes $10^3/\mu\text{l}$ (1-4), NLR of 2.3 (0.8-7.8), platelets of $295 \times 10^3/\mu\text{l}$ (122-626), platelet/lymphocyte ratio of 152.7 (53-520) and systemic immune inflammatory index (SIII) of 710.8 (191-2984.5). The NLR was higher in the group with BMI > 40 kg/m² when compared with the group with BMI < 25 kg/m², BMI 25-29 kg/m² and BMI 30-34 kg/m². The NLR was significantly higher in those with BMI 30-34 kg/m² when compared with the group with BMI < 25 kg/m². The SII was higher in those with BMI 30-34 kg/m² when compared with those with BMI < 30 kg/m². In the correlation analysis there was between BMI with NLR 0.263, $p < 0.001$ and with SIII 0.195, $p < 0.008$, age with BMI 0.160, $p < 0.030$, with NLR 0.233, $p < 0.001$ and SIII 0.186 $p < 0.011$.

Conclusions: Given the results obtained in this study, it is concluded that there is a relationship between BMI and INL and IIIS. The higher the BMI, the higher the INL and the IIIS as an immune and proinflammatory response that occur in overweight and obesity.

It was also shown that there is a relationship between age and BMI, INL and IIIS.

Key Words: Abnormal uterine bleeding, obesity, neutrophil/lymphocyte ratio, systemic inflammatory index, platelet/lymphocyte ratio.

MARCO TEÓRICO.

La obesidad, es considerada como el sexto factor de riesgo de defunción a nivel mundial. Se define según la OMS como aquel índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m^2 , se divide en grado I ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), grado II ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) y obesidad grado III ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$).¹

La obesidad es un problema de salud pública común en todo el mundo que afecta a todos los grupos de edad en niños y adultos como una condición clínica caracterizada por un nivel bajo de activación del sistema inmunológico innato.^{2,3}

En el 80% de las personas con obesidad, se produce un remodelamiento del tejido adiposo, provocando una reacción proinflamatoria.³

Se sabe desde la década de 1970 que la inflamación juega un papel importante en la obesidad. La inflamación en la obesidad es causada principalmente por tejido adiposo y citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), que son secretadas en grandes cantidades por el tejido adiposo, son conocidos por inducir inflamación crónica.⁴

Los estudios han demostrado que las células de sangre periférica, como plaquetas, neutrófilos, linfocitos y monocitos recuentos, están asociados con la progresión de varios tipos de tumores.⁵

El índice inflamatorio inmuno sistémico (IIS) (neutrófilos x plaquetas/linfocitos) derivado de recuentos de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, ha demostrado que está relacionado con el IMC en adultos.⁶

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es definido como el recuento absoluto de neutrófilos % dividido por el recuento de linfocitos %. La obesidad, factor de riesgo presente en las mujeres con sangrado uterino anormal, pueden incrementar el desarrollo de linfopenia, el cual resulta en aumento del índice neutrófilos/linfocitos.^{6,7}

Se presume que el INL refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos).⁸ Los neutrófilos median la respuesta inflamatoria por medio de la liberación de metabolitos de ácido araquidónico y factores agregantes de plaquetas, radicales libres citotóxicos derivados de

oxígeno y enzimas hidrolíticas como mieloperoxidasa, elastasa y fosfatasa ácida.^{8,9}

La obesidad también se considera un estado de mayor estrés oxidativo, como un estado permanente de inflamación crónica.⁹ La acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo recluta macrófagos y conduce a un aumento en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral- α .^{10,11}

El recuento de glóbulos blancos es uno de los biomarcadores inflamatorios útiles en la práctica clínica. Un recuento de leucocitos más alto, incluso dentro de un rango, se ha asociado con aterosclerótica cardiovascular eventos de la enfermedad y también se considera un marcador de infección.¹²

Los glóbulos blancos son compuestos por cinco tipos diferentes de células inmunes, y cada subtipo ejerce sus propios efectos de diferentes formas. Neutrófilos y monocitos pueden producir especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies de óxido nítrico (NOS), siendo moléculas químicamente reactivas, ocasionando daño a las estructuras celulares y posiblemente al ADN.¹³

El sangrado uterino anormal es una entidad clínica significativa, que afecta al 14-25% de mujeres en edad reproductiva y pueden tener un impacto significativo en su calidad de vida física, social, emocional y material. En las adolescentes la prevalencia es de 12.1 a 37% e interfiere con el rendimiento escolar.¹⁴ En el Reino Unido, más de 800 000 mujeres buscan ayuda a causa de Sangrado uterino Anormal anualmente.¹⁵

El sangrado uterino anormal es una condición patológica frecuente, que tiene un impacto social y económico significativo, además de ser la segunda causa de consulta ginecológica después de las infecciones cervicovaginales. En México, del total de las mujeres que cursan con hemorragia uterina anualmente, sólo 6 millones de ellas buscan atención médica.¹⁶

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) clasifica las causas del sangrado uterino anormal según sea su causa ya sea estructural; visualmente por técnicas de imagen o por histopatología, a saber: pólipos, adenomiosis, leiomiomas, e hiperplasias y carcinomas; o no estructural; que no se

definen por imagenología o histopatología: coagulopatías, trastornos anovulatorios, trastornos endometriales, causas iatrogénicas y no clasificadas.¹⁷

El sangrado uterino anormal agudo se define abundante en una paciente no embarazada, con cantidad suficiente que requiere intervención inmediata para prevenir mayor pérdida de sangre,¹⁷ se considera crónico cuando el sangrado uterino es mayor a 6 meses, en duración, volumen, frecuencia o regularidad.

La duración se considera normal cuando es menor de 8 días y prolongado cuando sobrepasa este límite. El volumen se considera normal entre 5 y 80 mL. Abundante si es mayor de 80 mL y escaso si es menor de 5 mL. En cuanto a frecuencia, si es ausente se considera amenorrea, normal entre 24 a 38 días, frecuente menor de 24 días e infrecuente mayor de 38 días. Se considera regular cuando hay variación entre el ciclo más corto y el más largo hasta 9 días, es irregular si es mayor a 10 días.¹⁸

Disfunción ovulatoria.

La ovulación o la anovulación impredecibles provocan una sobreestimulación del endometrio debido a la exposición endógena al estrógeno. Esto es más común cuando los ciclos ovulatorios se establecen por primera vez después de la menarquia o durante el período de perimenopausia.^{19,20}

El síndrome de ovario poliquístico y la obesidad contribuyen significativamente al sangrado uterino anormal. Otros trastornos que pueden interrumpir la ovulación incluyen hipotiroidismo, hiperprolactinemia, estrés mental, anorexia, pérdida de peso y ejercicio extremo.²⁰

Endometrial

Es un trastorno primario, originado en el endometrio, que da lugar a menstruaciones abundantes, deficiencia en la producción local de vasoconstrictores (endotelina 1 y prostaglandina F2 alfa), aumento excesivo en la producción de plasminógeno y sustancias que promueven la vasodilatación (prostaglandina E2) y la prostaciclina.^{21,22}

Hay trastornos que causan menstruaciones prolongadas o manchado intermenstrual, consecuencia de los mecanismos moleculares reparadores endometriales, por lo general consecuencia de infección o inflamación.^{23,24}

La evaluación de una mujer con SUA incluye historia clínica completa, exploración física, estudios de laboratorio, ecografía transvaginal e incluso estudio histopatológico según sea el caso. La historia clínica debe incluir interrogatorio dirigido al patrón menstrual, severidad y/o dolor asociado, estado nutricional, paridad, uso de métodos anticonceptivos, uso de terapia de reemplazo hormonal (especialmente uso de estrógenos sin progestágenos) y antecedentes familiares de otros problemas hemorrágicos.^{25,26}

Sobrepeso y obesidad relacionados con sangrado uterino anormal.

En estudios previos se reporta que la obesidad se relaciona con mayor riesgo de pólipos endometriales, que a su vez ocasionan sangrado uterino anormal. Al analizar la relación entre IMC y pólipos endometriales se encontró mayor prevalencia en mujeres con obesidad 37.9%, sobrepeso 36.6% y peso normal 29.1%, es decir, los pólipos endometriales se encuentran fuertemente asociados con la obesidad.²⁷

La relación entre índice de masa corporal e hiperplasia endometrial reportó 9.1% pacientes con peso normal, 19.4% con sobrepeso y 32.4% con obesidad.

El sobrepeso y la obesidad en México han aumentado dramáticamente en los últimos 20 años. México se encuentra en el segundo lugar del mundo con mayor prevalencia de esta enfermedad sólo después de los Estados Unidos. De acuerdo con la encuesta nacional de salud y nutrición (Ensanut) el 72.5% de la población tienen sobre peso y obesidad siendo las mujeres en un 38.6% las que mayor grado de obesidad padecen seguidos por el 37.5 % de los hombres.^{22,28.}

JUSTIFICACIÓN

Resulta de gran trascendencia conocer la relación que existe entre el INL y el IMC en mujeres con sangrado uterino anormal, debido a que esta enfermedad va en aumento en nuestro país, generando impacto personal, laboral y económico.

En nuestro hospital no se cuenta con estudios semejantes, que pudiesen valorar el impacto del índice neutrófilos/linfocitos y el índice de masa corporal en mujeres con sangrado uterino anormal.

Actualmente existe poca información del valor del INL, en enfermedades como sangrado uterino anormal.

La presente investigación permite evaluar el grado de asociación entre el INL y el IMC en mujeres con sangrado uterino anormal, con el fin de identificar a pacientes en grupos con IMC normal e IMC elevado (con sobrepeso y obesidad). Una mayor comprensión de la relación que existe conduciría a mejores vías clínicas de atención primaria y secundaria con tratamiento efectivo y mejoría en el entorno biopsicosocial de las pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sangrado uterino anormal continúa siendo la segunda causa de consulta ginecológica. Afecta al 14-25% de mujeres en edad reproductiva, anualmente sólo 6 millones de mujeres buscan atención médica en México, de las cuales un alto porcentaje presentan un Índice de masa corporal elevado al momento diagnóstico. Es conocido que la relación neutrófilos linfocitos funciona como indicadores de pronóstico asociados con la progresión del cáncer, proliferación celular vascular, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y DM2.

Actualmente no se cuenta con evidencia, de la relación del sangrado uterino anormal y el índice neutrófilos/linfocitos en las pacientes que presentan un IMC normal $< 25 \text{ kg/m}^2$, de las pacientes que presentan un IMC con sobrepeso u obesidad $> 25 \text{ kg/m}^2$.

El equipo de investigadores del presente estudio considera necesario evaluar esta asociación debido al aumento de pacientes con sobrepeso y obesidad en nuestro país, con el objetivo de poder identificar la relación que guarda el índice neutrófilos/linfocitos en las pacientes con sangrado uterino anormal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación que existe entre el índice neutrófilos/linfocitos y el IMC, en las pacientes que presentan sangrado uterino anormal en el HGO 4 “Luis Castelazo Ayala”?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se presume que las mujeres con sobrepeso y obesidad tendrán más probabilidades de tener sangrado uterino anormal en comparación con mujeres de peso normal. Asimismo, tendrán un mayor índice neutrófilos linfocitos, como respuesta a una inflamación sistémica, a consecuencia del incremento de inflamación vascular. Por lo cual una medida efectiva como parte del tratamiento para el sangrado uterino anormal de origen no anatómico será dirigida a tratar el sobrepeso y obesidad con la consecuente disminución del índice de masa corporal en las mujeres, y a su vez poder prevenir enfermedades relacionadas como resistencia a la insulina, enfermedades vasculares y cáncer.

OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo del presente estudio fue determinar la relación que existe entre el INL y el IMC en las pacientes con sangrado uterino anormal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Fue un estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico y comparativo. Se estudiaron 184 mujeres con sangrado uterino anormal.

Población

Mujeres mexicanas con sangrado uterino anormal atendidas en la consulta externa del HGO 4 del periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

Sitio de realización del estudio (ámbito geográfico)

El presente estudio se llevó a cabo en México, Ciudad de México, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" ubicado en Río de la Magdalena 289, Tizapán San Ángel, Progreso Tizapán, Alcaldía Álvaro Obregón, Código Postal 01090. Delegación Sur de la Ciudad de México. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tamaño muestral

Se reclutaron las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo de tiempo de enero 2020 a diciembre 2020, siendo un total de 184 pacientes con sangrado uterino anormal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes con sangrado uterino anormal
2. Pacientes de edad de 13 a 53 años.
3. Pacientes con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

1. Pacientes posmenopáusicas.
2. Pacientes previamente sometidas a tratamiento hormonal.
3. Pacientes con incumplimiento de tratamiento médico o falta de seguimiento en consulta externa.
4. Pacientes con antecedente de neoplasia.
5. Pacientes con sangrado uterino de origen anatómico.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
<u>Independiente</u> Índice de masa corporal (IMC)	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2), es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.	Insuficiencia ponderal <18.5 Intervalo normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25.0-29.9 Obesidad clase I 30.0-34.9 Obesidad Clase II 35.0-39.9 Obesidad Clase III ≥ 40	Cualitativa Nominal	1. normal 2. sobrepeso 3. obesidad
<u>Dependiente</u> Índice neutrófilos/ linfocitos	Marcador inflamatorio de valor pronóstico.	INL = neutrófilos/ linfocitos	cuantitativa	numérico
Índice de inflamatorio inmuno sistémico	Marcador inflamatorio de valor pronóstico	IIIS = plaquetas x neutrófilos/linfocitos	cuantitativa	numérico

Índice plaquetas/linfocitos (IPL)	Marcador inflamatorio de valor pronóstico	IPL = plaquetas/linfocitos	cuantitativa	numérico
Sangrado uterino anormal	Variación del ciclo menstrual e incluye cambios en la regularidad y frecuencia del ciclo, duración del flujo y/o cambios en la cantidad del flujo menstrual perdido.	Se consideran los hallazgos obtenidos por medio de historia clínica, valoraciones ecográficas.	Cualitativa Nominal.	1. Presente 2. No presente
Edad	Es el tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Se considerará para este estudio la edad que refiere el paciente medida en años	Cuantitativa, numérica, discontinua.	Años
Comorbilidades	Presencia de una o más enfermedades, además de la primaria.	Se considerará en este estudio lo referido por el paciente o escrito en el expediente clínico.	Cualitativa, nominal	Nombre de la patología agregada

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL

Se determinaron las pacientes a estudiar con base en los criterios de inclusión, se realizó búsqueda de su expediente físico o electrónico de cada paciente y se realizó la búsqueda intencionada de paraclínicos de las pacientes, se vació la información en las hojas de datos para llevar a cabo el análisis estadístico con el programa SPSS.

Instrumentos de recolección de datos

La hoja de recolección de datos reúne las variables de acuerdo con los objetivos del estudio, las cuales se especifican en la Tabla 2.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

El registro de datos fue consignado en las correspondientes hojas de recolección y procesados utilizando el paquete estadístico SPSS.

Estadística Descriptiva

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencia esto para las variables cualitativas.

Estadística Analítica

Los resultados se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión.

Las diferencias entre los grupos se determinaron con U de Mann Whitney, se realizó análisis de correlación de Spearman entre el IMC y el INL, IPL e IIS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos de estudio.
2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en investigación y el Comité local de Investigación en Salud de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.
 - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.

4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont

RESULTADOS

El estudio estuvo conformado por 184 pacientes con sangrado uterino anormal de origen no anatómico, las cuales fueron valoradas en la consulta externa.

La mediana de edad fue de 42 años con una edad mínima de 13 años y edad máxima de 53 años, el peso fue de 69.5 (46-118) kilogramos, la talla fue de 1.56 (1.41-1.75 m). El IMC fue 28.1 (18.1-49.3) kg/m². La hemoglobina fue de 12 (7-16) g/dl, neutrófilos 4 (2-10) 10³/μl, linfocitos 2 (1-4) 10³/μl, INL de 2.3 (0.8-7.8), plaquetas de 295 (122-626) 10³/μl, IPL de 152.7 (53-520) e IIS de 710.8 (191-2984.5). Tabla 1.

Al dividir a las pacientes por grupo de edad, se obtuvieron 3 grupos: menores de 20 años, de 20 a 40 años y mayores de 41 años, se encontró que el INL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes mayores de 41 años. Tabla 2.

Al dividir a las pacientes por IMC se obtuvieron 5 grupos: < 25 kg/m² peso normal, 25- 29 kg/m², sobrepeso, 30-34 kg/m², obesidad grado I, 35-40 kg/m² obesidad grado II y > 40 kg/m² obesidad grado III. Se encontró que el INL fue significativamente mayor en el grupo con IMC > 40 kg/m² al compararlo con el grupo con IMC < 25 kg/m², IMC 25-29 kg/m² e IMC 30-34 kg/m².

Asimismo, el INL fue significativamente mayor en aquellas con IMC 30-34 al compararlo con aquellas con IMC < 25 kg/m². Tabla 3.

La edad fue mayor en aquellas con IMC > 27 kg/m² e IMC > 30 kg/m².

Al hacer el corte entre IMC ≤ 27 kg/m² y > 27 kg/m² el INL fue significativamente mayor en este último grupo.

De igual forma el INL fue significativamente mayor en aquellas con IMC > 30 kg/m² al comparar con aquellas con IMC ≤ 30 kg/m².

El IIS fue significativamente mayor en aquellas con IMC > 30 kg/m al comparar con aquellas con IMC ≤ 30 kg/m².

En el análisis de correlación la hubo entre el IMC con el INL 0.263, $p < 0.001$ y con el IIS 0.195, $p < 0.008$. También hubo correlación entre la edad con el IMC 0.160, $p < 0.030$, con el INL 0.233, $p < 0.001$ y edad con el IIS 0.186, $p < 0.011$.

No se observó que las patologías agregadas influyeran en el resultado del estudio.

DISCUSIÓN

El sangrado uterino anormal continúa siendo la segunda causa de consulta ginecológica. Afecta al 14-25% de mujeres en edad reproductiva, anualmente sólo 6 millones de mujeres buscan atención médica en México, de las cuales un alto porcentaje presentan un Índice de masa corporal elevado al momento diagnóstico.²⁹

En el presente estudio se encontró que la mediana de la población a estudiar fue de 42 años, con peso de 69.5 kilogramos e IMC de 28.1 kg/m² con el INL de 2.3 e IIS de 710.8.

Se encontró que el INL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes mayores de 41 años semejante a lo reportado en otros estudios en que a mayor edad mayor INL.³⁰

Se encontró que el INL fue significativamente mayor en el grupo con IMC > 40 kg/m². Asimismo, el INL fue significativamente mayor en aquellas con IMC 30-34 al compararlo con el grupo de IMC < 25, como ya ha sido reportado.³⁰ El IIS fue significativamente mayor en aquellas con IMC > 30 al comparar con aquellas con IMC ≤ 30. Situando a la mayoría de las pacientes en grado de sobrepeso y obesidad, a favor de la evidencia que sugiere un IMC elevado en las pacientes que presentan sangrado uterino anormal.

Actualmente no se cuenta con evidencia mundial de la relación del sangrado uterino anormal con el INL en las pacientes que presentan un IMC normal < 25 kg/m², de las pacientes que presentan un IMC con sobrepeso u obesidad > 25 kg/m².

En el presente estudio se evidenció que la proporción INL está relacionada con la adiposidad y se correlaciona con mediadores proinflamatorios, adiponectina y marcadores que reflejan la adiposidad. Por lo que se considera como una herramienta disponible y razonable para predecir inflamaciones agudas y crónicas como en las pacientes que se estudiaron por sangrado uterino anormal.³⁰

CONCLUSIONES

Dados los resultados obtenidos en este estudio se concluye que existe relación del IMC con el INL e IIS. A mayor IMC es mayor el INL y el IIS como respuesta inmunitaria y proinflamatoria que se presentan en el sobrepeso y obesidad.

Se demostró también que existe relación entre la edad con el IMC, INL e IIS.

ANEXOS

Tabla 1. Datos generales en una población de 184 pacientes con sangrado uterino anormal

	Mediana	(Mínimo-Máximo)
Edad (años)	42	(13-53)
Peso (kg)	69.5	(46-118)
Talla (m)	1.56	(1.41-1.75)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.1	(18.1-49.3)
Hemoglobina(g/dl)	12	(7-16)
Neutrófilos (10 ³ /μl)	4	(2-10)
Linfocitos (10 ³ /μl)	2	(1-4)
Índice neutrófilos/ linfocitos	2.3	(0.8-7.8)
Plaquetas (10 ³ /μl)	295	(122-623)
Índice plaquetas/linfocitos	152.7	(53-520)
Índice inflamatorio inmuno sistémico	710.8	(191-2984.5)

Tabla 2. Variables demográficas en una población de 184 pacientes con sangrado uterino anormal divididas por grupo de edad.

	Edad < 20 años	Edad 20-40 años	Edad > 41 años
Edad (años)	17 (13-19) ^{a,c}	35 (20-40) ^{a,g}	45 (41-53) ^{c,g}
Peso (kg)	62 (49-102)	68 (47-118)	70 (46-105)
Talla (m)	1.6 (1.5-1.7)	1.58 (1.4-1.7) ^h	1.55 (1.46-1.75) ^h
IMC (kg/m ²)	25.7 (19.1-35.3)	27.2 (18.4-49.3)	28.8 (18.1-42.2)
Hb (g/dl)	14 (12-15) ^d	12 (7-16) ^{i,j}	12 (7-16) ^{d,j}
NEU (10 ³ /μl)	4 (2-5)	4 (2-9) ⁱ	4 (2-10) ⁱ
LIN (10 ³ /μl)	3 (1-4) ^{b,e}	2 (1-4) ^b	2 (1-4) ^e
INL	1.6 (1.3-3) ^f	2.2 (0.9-5.9)	2.5 (0.8-7.8) ^f
PLT (10 ³ /μl)	294.5 (221-470)	289 (145-498)	295 (122-623)
IPL	93.8 (69.1-481.4)	149.2 (61.9-520)	161 (53-426.4)
IIIS	451.2 (283.2-1011)	681.5 (216.5-2330.5)	737.5 (191-2984.5)

a = p < 0.001, b = p < 0.026, c = p < 0.001, d = p < 0.022, e = p < 0.020, f = p < 0.027,

g = p < 0.001, h = p < 0.037, i = p < 0.018, j = p < 0.054

IMC: Índice de masa corporal

Hb: Hemoglobina

NEU: Neutrófilos

LIN: Linfocitos

INL: Índice neutrófilos/linfocitos

PLT: Plaquetas

IPL: Índice plaquetas/linfocitos

IIIS: Índice inflamatorio inmuno sistémico

Tabla 3. Variables demográficas en una población de 184 pacientes con sangrado uterino anormal divididas por índice de masa corporal.

	IMC < 25	IMC 25- 29	IMC 30-34	IMC 35-39	IMC > 40
Edad (años)	40 (16-51) ^c	41 (13-53) ^m	43 (20-50) ^{c,m}	44 (19-49)	39 (35-50)
Peso (kg)	55.5 (46-70) ^{a,d,g,h}	67 (57-80) ^{a,n,t,v}	79 (60-96) ^{d,n,bb,dd}	88 (79-105) ^{g,t,bb,ii}	104 (88-118) ^{h,v,dd,ii}
Talla (m)	1.58 (1.43-1.75)	1.56 (1.46-1.70)	1.56 (1.41-1.69)	1.55 (1.48-1.7)	1.55 (1.46-1.58)
IMC (kg/m ²)	23.2 (18.1-25) ^{b,e,i}	27.5 (25.1-30) ^{b,o,u,w}	31.9 (30.2-34.7) ^{e,o,cc,ee}	35.7 (35-38.3) ^{u,cc,jj}	42.1 (41.2-49.3) ^{i,w,ee,jj}
Hb (g/dl)	12 (9-16)	12 (7-16)	12.6 (7-16)	12 (9-15)	13 (12-14)
NEU (10 ³ /μl)	4 (2-10) ^j	4 (2-7) ^x	4 (3-9) ^h	4 (2-7)	6 (5-6) ^{i,x,h}
LIN (10 ³ /μl)	2 (1-4)	2 (1-4) ^p	2 (1-3) ^p	2 (1-3)	1 (1-3)
INL	2.2 (1.2-5.8) ^{f,k}	2.1 (0.8-5.8) ^{q,y}	2.7 (1.5-5.5) ^{f,q,gg}	2.2 (1.2-7.8)	4.7 (1.9-6.7) ^{k,y,gg}
PLT (10 ³ /μl)	318 (122-498)	287 (145-498)	290 (145-623)	322 (174-469)	321 (205-395)
IPL	161 (53-390)	138.8 (60.3-426.4) ^{r,z}	161.1 (64.3-520) ^r	178.5 (58-481.4)	227.8 (124.4-395) ^z
IIIS	699.3 (191-1857.2) ^l	617.3 (205.4-2197.3) ^{s,aa}	780.8 (289.3-1985.8) ^{s,hh}	703 (214.6-2984.5)	1366.7 (634.7-2330.5) ^{l,aa,hh}

a = p < 0.001, b = p < 0.001, c = p < 0.025, d = p < 0.001, e = p < 0.001, f = p < 0.047, g = p < 0.001, h = p < 0.001, i = p < 0.001, j = p < 0.013, k = p < 0.008, l = p < 0.016, m = p < 0.035, n = p < 0.001, o = p < 0.001, p = p < 0.031, q = p < 0.001, r = p < 0.043, s = p < 0.004, t = p < 0.001, u = p < 0.001, v = p < 0.001, w = p < 0.001, x = p < 0.009, y = p < 0.002, z = p < 0.031, aa = p < 0.003, bb = p < 0.001, cc = p < 0.001, dd = p < 0.001, ee = p < 0.001, ff = p < 0.052, gg = p < 0.015, hh = p < 0.016, ii = p < 0.026, jj = p < 0.001

IMC: Índice de masa corporal

Hb: Hemoglobina

NEU: Neutrófilos

LIN: Linfocitos

INL: Índice neutrófilos/linfocitos

PLT: Plaquetas

IPL: Índice plaquetas/linfocitos

IIIS: Índice inflamatorio inmuno sistémico

Tabla 4. Variables demográficas en una población de 184 pacientes con sangrado uterino anormal divididas por índice de masa corporal distribuidas en 4 grupos.

	IMC ≤ 27	IMC > 27	IMC ≤ 30	IMC > 30
Edad (años)	35.5(16-49) ^a	42 (13-53) ^a	36 (16-49) ^d	43 (13-53) ^d
Peso (kg)	59 (47-70) ^b	71 (46-118) ^b	63 (47-78) ^e	72 (46-118) ^e
Talla (m)	1.58 (1.47-1.70)	1.56 (1.41-1.75)	1.58 (1.46-1.7)	1.55(1.41-1.75)
IMC (kg/m ²)	23.8 (18.4-26.8) ^c	28.9 (18.1-49.3) ^c	26.1(18.4-29.7) ^f	29.2 (18.1-49.3) ^f
Hb (g/dl)	12 (10-16)	12 (7-16)	12 (10-16)	12 (7-16)
NEU (10 ³ /μl)	4 (3-6)	4 (2-10)	4(3-6)	4 (2-10)
LIN (10 ³ /μl)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4) ^g	2 (1-4) ^g
INL	1.9 (1.1-4.4)	2.4 (0.8-7.8)	1.9 (1-4.4) ^h	2.5 (0.8-7.8) ^h
PLT (10 ³ /μl)	300 (208-498)	290 (122-623)	295 (189-498)	295 (122-623)
IPL	149.6 (69.1-390)	152.7 (53-520)	138.3 (60.3-390)	156.7 (53-520)
IIIS	590.7 (283.2-1443)	724.3 (191-2984.5)	586.3 (241.2-1443) ^f	735 (191-2984.5) ^f

a = p < 0.018, b = p < 0.001, c = p < 0.001, d = p < 0.001, e = p < 0.001, f = p < 0.001, g = p < 0.020, h = p < 0.00

IMC: Índice de masa corporal

Hb: Hemoglobina

NEU: Neutrófilos

LIN: Linfocitos

INL: Índice neutrófilos/linfocitos

PLT: Plaquetas

IPL: Índice plaquetas/linfocitos

IIIS: Índice inflamatorio inmuno sistémico

Anexo 1. Declaración de Autenticidad y no plagio.

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4
"Luis Castelazo Ayala"

Declaración de Autenticidad y no plagio

Por el presente documento, yo Lilliana Itzel Fragoso Díaz, alumna de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", del IMSS. Informo que he elaborado el trabajo de investigación, tema denominado Relación del índice de masa corporal con el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres con sangrado uterino anormal en el hospital de gineco obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas ni citas completas, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo memoria, etc.
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas y otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo como autor las consecuencias ante cualquier falta error u omisión de referencias en el documento sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la normatividad que implique al programa

Lilliana Itzel Fragoso Díaz

Ciudad de México a 22 de diciembre del 2021



Anexo 2:

Hoja de recolección de datos del protocolo de investigación titulado

**RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL CON EL ÍNDICE
NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN MUJERES CON SANGRADO UTERINO ANORMAL
EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"**

Edad de la paciente en años _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Insuficiencia Ponderal: _____ Normal: _____

Sobrepeso: _____ Obesidad I: _____ Obesidad II: _____

Obesidad III: _____

Hb _____ Neu: _____ Ln: _____ INL: _____

Plt: _____

Factores de Riesgo Asociados: _____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 29 de marzo de 2021**

M.E. Sebastian Carranza Lira

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación del índice de masa corporal con el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres con sangrado uterino anormal en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3606-013

De acuerdo a la ~~normativa vigente~~, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2014.
2. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. ¿Es la relación neutrófilos a linfocitos indicativa de estado inflamatorio en pacientes con obesidad y síndrome metabólico? *Anatol J Cardiol* . 2015;15(10):816-822.
3. Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:327-343.
4. Spitzer JA, Kovach AG, Rosell S, Sandor P, Spitzer JJ, Storck R. Influence of endotoxin on adipose tissue metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 1972;33(0):337-344.
5. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):971-978.
6. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1300-1306.
7. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277-285.
8. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e112361. doi: 10.1371/journal.pone.0112361.
9. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):378-400.
10. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med*. 2009;8(41):55-60.
11. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*. 2012;249(1):218-238.

12. Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1062-1069.
13. Ohshima H, Tazawa H, Sylla BS, Sawa T. Prevention of human cancer by modulation of chronic inflammatory processes. *Mutat Res.* 2005;591(1-2):110-122.
14. Sepúlveda-Agudelo J, Sepúlveda-Sanguino AJ. Sangrado uterino anormal y PALM COEIN. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88(1):59-67.
15. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65.
16. Daryl Haydeé Colín Mejía, Catalina Romo Aguirre. Correlación entre el diagnóstico clínico de un sangrado uterino anormal y el resultado anatomopatológico. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2020;18(1):7-10.
17. Consenso SOGIBA 2017: Sangrado Uterino Anómalo (S.U.A.). *Soc Obs y Ginecol. Bs As.* 2017;5(10). [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fwww.fasgo.org.ar%2Fimages%2FConsenso_Sangrado_uterino_anomalo.pdf&clen=1062456&chunk=true](http://www.fasgo.org.ar/images/Consenso_Sangrado_uterino_anomalo.pdf)
18. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:3-22.
19. Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (aub-a)-pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81.
20. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial polyps and abnormal uterine bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:89-104.
21. Bacon JL. Abnormal uterine bleeding: current classification and clinical management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):179-193.
22. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):598.e1-598.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.

23. Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:147-155.
24. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine fibroids: Burden and unmet medical need. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):473-480.
25. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, Lakshman R. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2017;124(3):404-411.
26. Rodríguez C, Mera J, Chaquiriand V. Rendimiento Diagnóstico de la visualización histeroscópica de la cavidad endometrial. *Archivos de Ginecología y Obstetricia.* 2016;54(2):80-86.
27. Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4(4):449-452.
28. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):e391-e415.
29. Ibarra Chavarría V, Lira Plascencia, J. Diagnóstico y tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C, 2013,215-233. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fwww.comego.org.mx%2FGPC_TextoCompleto%2F9-Diagnostico%2520y%2520tratamiento%2520de%2520la%2520hemorragia%2520uterina%2520disfuncional.pdf&clen=908642&chunk=true](http://www.comego.org.mx/2FGPC_TextoCompleto%2F9-Diagnostico%2520y%2520tratamiento%2520de%2520la%2520hemorragia%2520uterina%2520disfuncional.pdf&clen=908642&chunk=true)
30. Parisa Hashemi Moghanjoughi, Sina Neshat, Abbas Rezaei, Kiyani Heshmat-Ghahdarijani. Is the Neutrophil-to-lymphocyte ratio an exceptional indicator for metabolic syndrome disease and outcomes? *Endocrine Practice*, 2021, ISSN 1530-891X, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.11.083>.