

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



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



**Utilidad de la biopsia de endometrio como parte del protocolo para
histerectomía total abdominal en pacientes con diagnostico de hemorragia
uterina en el hospital UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

AUTOR: Dra. Ruth María Flores Flores*
Residente de Cuarto Año de la Especialidad de
Ginecología y Obstetricia

ASESOR:
Dr. Leopoldo Pedro Auriolés Sánchez
Jefe De Departamento Clínico De Ginecología

Correspondencia:

*UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS, Residente de Ginecología y Obstetricia 4to año. Tel.55510234805, Correo
Electrónico: estreya_10@hotmail.com

*UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS, Residente de Jefe de Departamento Clínico de Ginecología. Tel.5554088388,
Correo Electrónico: poloaurioles@hotmail.com

México, D.F., 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.

CARTA DE ACEPTACION DEL TRABAJO DE TESIS

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez

Director general de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. IMSS

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Enseñanza e Investigación, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. IMSS

Dr. Leopoldo Pedro Auriolés Sánchez

Tutor de Tesis. Jefe De Departamento Clínico De Ginecología. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala. IMSS.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre por que sin ti, nunca hubiera llegado aquí.

A mi madre quien con paciencia ha estado a mi lado.

Y a todos los que han colaborado y apoyado para llegar aquí.

INDICE

AGRADECIMIENTOS

INDICE

RESUMEN

MARCO TEÓRICO

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

GENERALES

ESPECÍFICOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS NULA

MATERIAL Y MÉTODOS

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

ANÁLISIS DE DATOS

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE:

VARIABLE DEPENDIENTE:

EDAD

HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL

OBESIDAD

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

DIABETES MELLITUS TIPO 2

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

TERAPIA HORMONAL SIN OPOSICIÓN

ECO MEDIO ENDOMETRIAL

BIOPSIA ENDOMETRIAL

PATOLOGÍA ENDOMETRIAL BENIGNA

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

CONSIDERACIONES ÉTICAS

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS.

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

BIBLIOGRAFÍA

Resumen

ANTECEDENTES: Las alteraciones del ciclo menstrual dan cuenta del 30% de las consultas externas en ginecología. En las mujeres perimenopáusicas la biopsia de endometrio tiene una precisión diagnóstica ligeramente inferior, en comparación con las mujeres posmenopáusicas, con tasas de detección de 91 frente al 99%, respectivamente. Aunque son relativamente poco comunes en las mujeres en edad reproductiva, la hiperplasia atípica y la malignidad son importantes causas potenciales y hallazgos relacionados sangrado uterino anormal. La principal manifestación clínica de la hiperplasia endometrial es la hemorragia uterina anormal, y aproximadamente en un 15% de pacientes con historia de hemorragia uterina anormal. En la obesidad y el síndrome de ovario poliquísticos el endometrio se encuentra expuesto a la acción de los estrógeno, la terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial.

OBJETIVO: Conocer si la biopsia de endometrio es útil como parte del protocolo para histerectomía en pacientes con diagnóstico de hemorragia uterina anormal.

METODO: Se seleccionará a 200 pacientes sometidas a protocolo de histerectomía total abdominal por el diagnóstico de hemorragia uterina anormal, del hospital de Ginecoobstericia número 4 “Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de enero 2014 a julio del 2014, que cuenten con resultado de patología de la toma de biopsia de endometrio y definitivo de pieza quirúrgica, pacientes con ultrasonografía con reporte de eco medio endometrial

METODOLOGIA: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia “Luis Castelazo Ayala” en el periodo de 01 de enero de 2014 al 31 de julio de 2014, en 200 pacientes con diagnóstico de hemorragia uterina anormal que cuenten con resultado de biopsia de endometrio y factores de riesgo descritos, registrados en el expediente electrónico, se evaluaron los hallazgos obtenidos en ambos estudios y se compararan para identificar si es necesaria la realización de la toma de biopsia en pacientes sin factores de riesgo y de acuerdo al grupo de edad.

RESULTADOS. Se tomaron 198 pacientes, con edad de entre 30 y 63, media de 43 años, el grupo de menores de 45 años de 121 pacientes, el grupo de ≥ 45 años, el eco medio endometrial se clasificó de acuerdo de la de la paciente, teniendo así que en el grupo menor a 45 años se consideró sin factor de riesgo aquella paciente que contaba con un eco medio por debajo de 15 mm teniendo así 108(54.54%) pacientes, 13(6.5%) pacientes contaron con eco medio por arriba de 15 mm. En las pacientes de 45 años de edad o mayores se tomó un eco medio endometrial de 5 mm, encontrando así que 26(13.13%) contaban con el eco medio menor a 5 mm y 51(25.7%) pacientes ≥ 5 mm.

CONCLUSIONES. Se compararon las variables, sin encontrar resultados estadísticamente significativos No se pudo determinar una factor de riesgo el cual en nuestra población sea determinante para presentar alteración histopatológica, por lo cual no se puede limitar el uso de la biopsia de endometrio en las pacientes de esta unidad mas allá de las recomendaciones ya mencionadas por los organismos internacionales.

Marco Teórico

Las alteraciones del ciclo menstrual dan cuenta del 30% de las consultas externas en ginecología. Las anomalías menstruales, generalmente conocidas como «hemorragia uterina anormal» puede clasificarse en diferentes categorías según exista ausencia de flujo menstrual, cantidad anormal o irregularidad del mismo. El diagnóstico diferencial de la hemorragia uterina anormal incluye las alteraciones hormonales, las medicaciones y otras causas iatrogénicas, las enfermedades sistémicas, los tumores benignos o malignos, el embarazo y problemas relacionados, el traumatismo y la hemorragia uterina disfuncional, como diagnóstico de exclusión. En la mayoría de pacientes, la causa es benigna, pero la neoplasia siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial.(1)

Se ha demostrado que el riesgo de patología endometrial maligna es alta en las pacientes con mujeres postmenopáusicas con sangrado transvaginal y con eco medio endometrial mayor o igual a 4mm. Menzies et al, observo el mismo riesgo entre las pacientes asintomáticas con eco medio de 15 mm. Algunos estudios han demostrado el riesgo de 0% en las pacientes con eco medio adelgazado, se ha

reportado además que le 90% de la pacientes con cáncer endometrial experimentan sangrado transvaginal.(2)

En 1925, el ginecólogo Howard Kelly describe un procedimiento en lugar de la dilatación y curetaje que puede ser realizado sin anestesia en el consultorio ambulatorio. Posteriormente en 1935 Novak introduce una nueva cureta delgada la cual puede ser introducida más fácilmente en la cavidad uterina sin necesidad de dilatación cervical. En los últimos años los dispositivos flexibles descartables (Pipelle, Explora, Z- sampler) son los de mayor uso a nivel mundial. Sin embargo en países en vías de desarrollo como el nuestro todavía se utilizan los dispositivos rígidos, principalmente por motivos económicos. (3)

En el caso de los dispositivos flexibles(Pipelle y/o Explora), el principio básico es la creación de una presión negativa al retirar el embolo de dentro de la vaina, estando dentro de la cavidad uterina. En el caso de las curetas rígidas (Novak y/o Randolph) se realiza un curetaje del tejido endometrial. (3)

Históricamente, la dilatación y el legrado se habían considerado el estándar de oro para el diagnóstico, y con frecuencia para el tratamiento de la enfermedad endometrial, pero requiere anestesia general. La biopsia de endometrio se realiza clásicamente como procedimiento ambulatorio, pero obtiene menos cantidad de tejido para el diagnóstico. Surgió la preocupación de que pasasen por alto hiperplasias o carcinomas focales en la biopsia de endometrio. Sin embargo, los estudios han demostrado que la precisión diagnóstica de la biopsia de endometrio oscila entre el 90 y el 98% cuando se compara con la dilatación y el legrado. En las mujeres perimenopáusicas la biopsia de endometrio tiene una precisión diagnóstica ligeramente inferior, en comparación con las mujeres posmenopáusicas, con tasas de detección de 91 frente al 99%, respectivamente. Se ha descrito que la biopsia de endometrio puede pasar por alto el 18% de las

lesiones endometriales focales, y que su sensibilidad para detectar hiperplasia atípica es tan baja como del 81%. El procedimiento de Pipelle utiliza un dispositivo de succión para recoger tejido endometrial que se ha separado del recubrimiento endometrial, resultando altamente efectivo para la detección de cáncer de endometrio tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas (99,6 y 91%, respectivamente), de acuerdo con un metaanálisis. Cuando se comparan diferentes técnicas de biopsia endometrial, las biopsias dirigidas por histeroscopia proporcionan la evaluación más precisa, con la mayor especificidad y sensibilidad.(4)

La adecuada interpretación patológica de la biopsia de endometrio o de la muestra de legrado es esencial para el manejo de las pacientes con hemorragia uterina anormal, especialmente para la detección de lesiones precancerosas o malignas. La mayor parte de las biopsias endometriales de las pacientes con hemorragia uterina anormal son, o bien normales (fase proliferativa o secretora en edad reproductiva, inactivas o atroficas en la posmenopausia) o anormales, pero sin representar un riesgo incrementado de cáncer. Los patrones histológicos anormales habituales no asociados con un riesgo incrementado de cáncer están causados por los cambios hormonales de los ciclos anovulatorios, por los cambios hormonales de la perimenopausia o por el THS. La exposición prolongada a estrógenos sin oposición ocasionada por los ciclos anovulatorios o por los estrógenos exógenos da lugar, clásicamente, a un endometrio proliferativo desordenado. La ovulación retrasada puede sobre imponer cambios relacionados con la progesterona y dar lugar a patrones histológicos con cambios secretores y proliferativos mezclados. El tratamiento gestagénico puede dar lugar a un patrón con pequeñas glándulas inactivas y estroma con cambios similares a la decidua (pseudodecidualización). La exposición prolongada o la disminución de la exposición a los estrógenos suele dar lugar a una destrucción de las glándulas endometriales y de la estroma, con una subsecuente descamación. Las

alteraciones anatómicas que pueden ocasionar hemorragia uterina anormal incluyen los pólipos endometriales o endocervicales benignos y los leiomiomas submucosos. Cuando la hiperplasia endometrial se incluye en el diagnóstico diferencial, el riesgo de cáncer depende del tipo de hiperplasia y de la presencia o ausencia de atipia citológica. La hiperplasia compleja atípica se asocia con un riesgo de cáncer de hasta el 42,6%, en comparación con alrededor del 1% de la hiperplasia simple no atípica. (4)

Cuando el sangrado uterino anormal sobreviene en el contexto de menstruaciones predecibles y cíclicas, sugerentes de ovulación normal y ausencia de otras causas definibles, el mecanismo es probablemente un trastorno primario que reside en el endometrio. Si el síntoma es sangrado menstrual abundante, puede existir un trastorno primario de los mecanismos reguladores *locales* de la “hemostasia” endometrial misma, secundario a deficiencias en la producción local de vasoconstrictores –como la endotelina 1 y la prostaglandina F_{2α}–, a lisis acelerada del coágulo endometrial por una producción excesiva de activador de plasminógeno(o a ambas) y a mayor producción local de sustancias que promueven la vasodilatación, como la prostaglandina E₂ y prostaciclina (I₂). (4)

Puede haber otros trastornos endometriales primarios que no manifiestan sangrado uterino abundante en sí, pero pueden, por ejemplo, causar sangrado intermenstrual, como la inflamación o infección endometrial, anomalías en la respuesta inflamatoria local o aberraciones de la vasculogénesis endometrial. En este momento no existen pruebas específicas de estos trastornos, así que el diagnóstico de sangrado uterino anormal de categoría E debe determinarse por exclusión de otras anomalías identificables en mujeres en edad reproductiva que parecen tener una función ovulatoria normal. (4)

Aunque son relativamente poco comunes en las mujeres en edad reproductiva, la hiperplasia atípica y la malignidad son importantes causas potenciales y hallazgos relacionados con el sangrado uterino anormal. Este diagnóstico debe considerarse en cualquier mujer en edad reproductiva y especialmente en quienes puede haber factores predisponentes, como obesidad o un antecedente de anovulación crónica. En consecuencia, cuando la evaluación de una mujer en edad reproductiva con sangrado uterino anormal identifica un proceso hiperplásico premaligno o maligno, se clasificaría como categoría M y luego se subclasificaría por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el sistema FIGO. (4)

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con un aumento de la razón glándula/estroma, que se desarrolla a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos, sin que exista oposición a su efecto proliferativo, tal y como ocurre en los ciclos anovulatorios, o cuando se administran en terapia exógena (tratamiento de reposición estrogénica), o en un aumento de la producción de los mismos en entidades clínicas como tumores ováricos funcionantes de células de la granulosa, síndrome de ovario poliquísticos y tecoma ovárico. (5)

En la actualidad son conocidas más de veinte clasificaciones de hiperplasia endometrial que intentan evaluar y establecer una correspondencia entre la morfología de la lesión y su capacidad de progresión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente clasificarlas en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, pero en 1992 la International Society of Gynecological Pathologist y el comité de tumores endometriales de la OMS, deciden adoptar la clasificación de hiperplasia simple, compleja y atípica, con base en la apariencia, aglomeración y la presencia de atipia en el epitelio glandular, como originalmente fue definida por Kurman y cols, en 1985. Diversos factores se han descrito en el aumento de lesiones precursoras de endometrio, al igual que del adenocarcinoma

endometrial. La terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial. En el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) quedó claramente demostrado el riesgo de los estrógenos sin progestágenos al igual que en otros estudios. Durante tres años de tratamiento estrogénico continuado, el 62% de las mujeres desarrollaron una hiperplasia frente a sólo el 2% de las que se les administró placebo. Unfer y cols, reportan un leve aumento de la incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes con terapia hormonal con fitoestrógenos. (5)

La obesidad, es un problema de salud pública en el mundo occidental que se asocia a un incremento de hasta 5 veces más riesgo de padecer una neoplasia endometrial. En mujeres premenopáusicas, la obesidad y el síndrome de ovario poliquísticos están asociados a ciclos anovulatorios, y como consecuencia de ello, el endometrio se encuentra expuesto a la acción de los estrógenos en ausencia de la acción reguladora de la progesterona. En la posmenopausia, la obesidad conlleva a exposición del endometrio a cantidades elevadas de estrógenos provenientes de la transformación periférica de la androstendiona (A4) a estrona (E1) y estradiol (E2), los cuales en ausencia del efecto regulador de la progesterona, estimulan la proliferación endometrial que puede progresar a hiperplasia endometrial. (5)

La principal manifestación clínica de la hiperplasia endometrial es la hemorragia uterina anormal, y aproximadamente en un 15% de pacientes con historia de hemorragia uterina anormal, se hace diagnóstico de alguna forma de hiperplasia por lo cual conlleva a hacer diagnósticos diferenciales de acuerdo al grupo etario de la paciente. (5)

La relación de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio ha quedado demostrada: la mayoría de los adenocarcinomas tienen hiperplasia de

endometrio previas entre un 33 y 75% de los casos. En un estudio clásico de Kurman y cols, el 2% de las pacientes con diagnóstico inicial de hiperplasia sin atipia progresan a carcinoma, el 23% de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia (simple y compleja) con atipia progresan a adenocarcinoma. Dentro de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia el 29% de ellas progresan en último término a adenocarcinoma endometrial. Sin embargo en una reciente publicación la evolución de la hiperplasia atípica a carcinoma ocurrió en el 52% de los casos; cuando el estudio histopatológico del espécimen de biopsia endometrial diagnóstica hiperplasia atípica, el riesgo de carcinoma concomitante ha sido reportado entre el 17 y el 25% de las veces; sin embargo en otras publicaciones este porcentaje asciende hasta un 40-42%. (5)

Justificación

El adenocarcinoma endometrial es la neoplasia ginecológica más frecuente en Estados Unidos, con, aproximadamente, 36.000 nuevos casos y 7.350 muertes al año. El cáncer endometrial es la octava causa de muerte por cáncer en las mujeres americanas, y es más frecuente en la sexta o séptima décadas de la vida, con una media a los 60 años. (4)

La hemorragia uterina anormal en la mujer posmenopáusica siempre es preocupante, y debería considerarse de origen maligno hasta no probarse lo contrario. Sin embargo, el cáncer endometrial sólo es el motivo de los síntomas de HUA en alrededor del 10% de mujeres posmenopáusicas. Las causas más frecuentes de hemorragia vaginal posmenopáusica son la atrofia endometrial (60-80%), el tratamiento estrogénico de sustitución (15-25%), los pólipos endometriales (2-12%) y la hiperplasia endometrial (5-10%). (4)

El riesgo global a lo largo de la vida de desarrollar este cáncer es del 2 al 3%. Las mujeres más jóvenes tienen un riesgo mucho menor de cáncer de endometrio, con sólo el 8% de casos por debajo de los 45 años y el 25% en las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, estos últimos casos son mucho más difíciles de diagnosticar, dada la gran cantidad de patología ginecológica benigna en la paciente premenopáusica. (6)

La edad de corte para realizar la toma de muestra para pacientes con hemorragia uterina anormal para descartar hiperplasia endometrial y carcinoma se ha dado de acuerdo a la recomendación de realizarse por encima de los 35 años, mientras que otros autores recomiendan que se realice a aquellas pacientes con sangrado menstrual irregular que no se resuelve con manejo médico o con factores de riesgo asociadas independientemente de la edad.(6)

El Colegio Americano de Ginecoobstetricia (ACOG) propone que se realice en la paciente de mas de 35 años y a aquellas pacientes que no presentan mejoría de la hemorragia uterina anormal posterior a manejo médico.(7)

Las guías de el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) recomienda que la toma de la muestra se debe de realizar en mujeres con hemorragia abundante persistente, mujeres mayor de 45 años o falla en el tratamiento.(7)

Objetivos

GENERALES

Conocer si la biopsia de endometrio es útil como parte del protocolo para histerectomía en pacientes con diagnóstico de hemorragia uterina anormal.

ESPECÍFICOS

- Valorar si hay presencia de patología endometrial maligna en pacientes con diagnóstico de hemorragia uterina anormal sometidas a histerectomía con factores de riesgo: obesidad, hipertension, síndrome de ovario poliquísticos, diabetes mellitus y el uso de terapia hormonal sin oposición.
- Valorar si hay presencia de patología endometrial maligna en pacientes con diagnóstico de hemorragia uterina anormal sometidas a histerectomía con eco medio endometrial mayor a 4 mm en pacientes mayores de 45 años y de 15 mm en menores de 45 años..
- Valorar la correlación entre la biopsia endometrial y el reporte definitivo de patología en la pieza quirúrgica de histerectomía

Planteamiento Del Problema

¿Es útil la toma de biopsia de endometrio como parte del protocolo para histerectomía en paciente con diagnóstico de hemorragia uterina anormal?

Hipótesis de Trabajo

La toma de biopsia endometrial no es útil como parte del protocolo para histerectomía total abdominal en paciente con hemorragia uterina anormal.

Hipótesis Nula

La toma de biopsia endometrial es útil como parte del protocolo para histerectomía total abdominal en paciente con hemorragia uterina anormal.

Material Y Métodos

- Características del lugar donde se realizará el estudio: en el servicio de Tracto Genital Superior, del hospital de Ginecoobstericia número 4 “Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de enero 2014 a **julio** del 2014.
- Diseño: Se seleccionará a 200 pacientes sometidas a protocolo de histerectomía total abdominal por el diagnóstico de hemorragia uterina anormal, del hospital de Ginecoobstericia número 4 “Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de enero 2014 a **julio** del 2014, que cuenten con resultado de patología de la toma de biopsia y definitivo de la pieza quirúrgica, pacientes con ultrasonografía y datos en el expediente.
- Se realizarán dos grupos de acuerdo a la edad de las pacientes, 18 a 39 años y 40 o más años, a su vez estos se dividirán de acuerdo a si cuentan con factores o no de riesgo, una vez tomando esta división observaremos los resultados de patología.
- Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Criterios de selección:

- Mujeres mayores de 18 años.
- Mujeres con diagnóstico de hemorragia uterina anormal
- Mujeres que cuenten con resultado de patología de biopsia de endometrio a patología endometrial
- Mujeres con reporte de eco medio endometrial por ultrasonografía.
- Mujeres sometidas a histerectomía total abdominal.

Criterios de exclusión.

- Mujeres menores de 18 años.
- Mujeres que no cuenten con estudio de biopsia de endometrio.

- Pacientes con patología endometrial con diagnóstico previo a biopsia de endometrio.
- Pacientes que cuenten con expediente incompleto.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que solo cuenten con un resultado de patología de biopsia de endometrio o eco medio endometrial por ultrasonografía
- Paciente que presenten resultado de muestra endometrial obtenido por legrado hemostático.

Descripción General Del Estudio

1.- Se obtendrán el nombre y número de afiliación de las pacientes sometidas a toma de biopsia de endometrio como parte del protocolo para histerectomía total abdominal por diagnóstico de hemorragia uterina anormal en el servicio de Tracto Genital Superior, del hospital de Ginecoobstericia número 4 “Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de enero 2014 a julio del 2014

2.- Se revisarán los expedientes clínicos de 200 pacientes del servicio de Tracto Genital Superior sometidas a histerectomía total abdominal por diagnóstico de hemorragia uterina anormal, del hospital de Ginecoobstericia número 4 “Dr. Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de enero 2014 a julio del 2014, se buscará el reporte histopatológico de biopsia de endometrio y de pieza quirúrgica, y registrara el resultado

3.- Se recabarán los siguientes datos: nombre del paciente, numero de afiliación, edad, presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, obesidad, síndrome de ovario poliquísticos, resultado del reporte de patología de biopsia de endometrio preoperatoria, grosor de eco medio endometrial por ultrasonografía.

4.- Se anotarán los datos ya referidos en una hoja de recolección de datos (Anexo 1) se captarán en tabla de cálculo de Excel.

5.- Se aplicará herramienta software estadístico.

Análisis De Datos

1.- Se diseñará una base de datos, con codificación de las variables en Excel.

Se realizara la asignación de grupos para la comparación de las variables de acuerdo a la edad y presencia de factores de riesgo.

2.- Para la descripción de datos se emplearán frecuencias y porcentajes, e intensidad, o positivo y negativo en su caso.

3.- Las pruebas estadísticas a utilizar serán descriptivas, medias y medianas asi como la prueba de chi cuadrada

4.- La presentación de los datos será en tablas y gráficas.

Variables De Estudio

Variable Independiente:

- Edad
- Hemorragia uterina anormal
- Obesidad
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial crónica
- Síndrome de ovario poliquísticos
- Terapia hormonal sin oposición
- Eco medio endometrial
- Biopsia de endometrio

Variable dependiente:

- Patología endometrial benigna
- Hiperplasia endometrial
- Carcinoma de endometrio

Edad

- Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la época actual.
- Definición operacional: Será el número de años que refiera la paciente y que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: Cuantitativa.
- Unidad de medición: Años.

Hemorragia uterina anormal

- Definición: El sangrado uterino anormal se define como sangrado del cuerpo uterino que es anormal en volumen, regularidad, temporalidad (o los tres) que ha estado presente durante la mayor parte de los últimos seis meses.
- Definición operacional: Alteraciones del ciclo menstrual en volumen, regularidad o temporalidad que refiera la paciente y que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Obesidad

- Definición: Acumulación anormal o excesiva de grasa, clasificada fundamental con base en el índice de masa corporal por encima o igual a 30 kg/m².

- Definición operacional: Índice de masa corporal (peso corporal Kg / Talla M al cuadrado) ≥ 30 kg/m² que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Hipertensión arterial crónica

- Definición: Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mm/Hg
- Definición operacional: Presencia de la patología referida por la paciente y que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Diabetes Mellitus Tipo 2

- Definición: Trastorno que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina
- Definición operacional: Presencia de la patología referida por la paciente y que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Síndrome de ovarios poliquísticos

- Definición: Trastorno endocrino y metabólico heterogéneo, de probable origen genético, influido por factores ambientales como la nutrición y la actividad física.
- Definición operacional: Presencia de uno o más criterios de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH): exceso de andrógenos clínicos o por laboratorio y disfunción ovárica (oligo/anovulación o

poliquistosis ovarica morfológicamente referidas por la paciente y/o que está registrada en el expediente.

- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Terapia hormonal sin oposición

- Definición: Uso de estrógenos sin uso de progestágenos para la sintomatología de la menopausia.
- Definición operacional: Uso de estrógenos sin progestágenos referidos por la paciente con más de 3 meses de uso y/o que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Eco medio endometrial

- Definición: Toma ultrasonográfica de el grosor endometrial realizada en una vista longitudinal del útero y expresada en milímetros
- Definición operacional: La medición en milímetros referida en ultrasonografía vaginal/abdominal y que está registrada en el expediente
- Tipo de variable: cuantitativa
- Unidad de medición: milímetros

Biopsia endometrial

- Definición: Toma de muestra de endometrio con cánula de Novak
- Definición operacional: Toma de muestra y que está registrada en el expediente como biopsia de endometrio
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no

Patología endometrial benigna

- Definición: Alteración benigna de la capa interna del cuerpo uterino (endometrio)
- Definición operacional: La referencia de endometrio secretor/proliferativo/atrófico en el resultado de patología y que está registrada en el expediente
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si/no.

Hiperplasia endometrial

- Definición: La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con un aumento de la razón glándula/estroma
- Definición operacional: La referencia de hiperplasia endometrial en el resultado de patología y que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: simple/compleja/con atipias/ sin atipias.

Carcinoma de endometrio

- Definición: Neoplasia maligna que se origina en la capa interna del cuerpo uterino (endometrio).
- Definición operacional: La referencia de cáncer de endometrio en el resultado de patología y que está registrada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa
- Unidad de medición: si / no.

Consideraciones Éticas

Este protocolo ha sido diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. No es necesario el consentimiento informado por el tipo y características de la muestra.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado

Recursos Humanos, Físicos Y Financieros.

En el presente protocolo se cuenta con factibilidad técnica ya que existe personal capacitado para la revisión y análisis de expedientes. Por la cuestión económica se cuenta con todos los insumos necesarios dentro del departamento lo cual ayuda a la organización y realización del presente estudio.

Humanos:

Investigador: Dra. Ruth Maria Flores Flores Residente de 4to año de Ginecoobstetricia.

Actividad asignada: Realización y presentación del protocolo. Recolección, captura y análisis de datos, redacción del informe final.

Número de horas por semana que dedicará a la investigación: 8 horas

Investigadores responsables:

- Dr. Leopoldo Pedro Auriolés Sánchez

Jefe de Servicio de el Servicio de Tracto Genital Superior.

Actividad asignada: Supervisión, corrección, recolección de datos y análisis de datos, correcciones del informe final.

Número de horas por semana dedicadas a la investigación: 5 horas

Materiales :

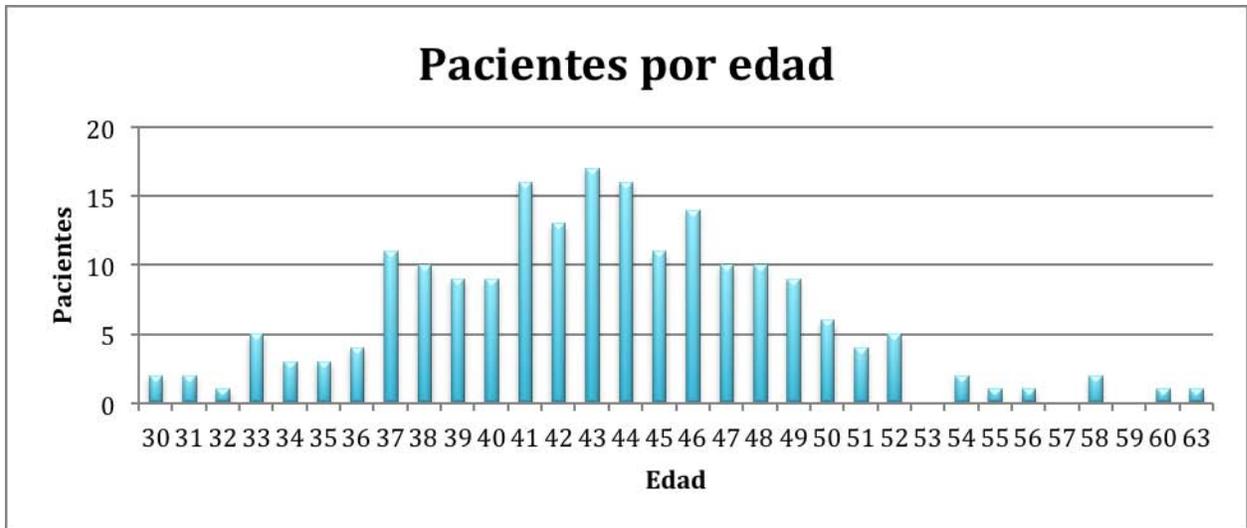
- Computadora

- Hojas
- Lápices

Resultados

Se tomaron los resultados de 200 pacientes sometidas a histerectomía total abdominal por el diagnóstico de hemorragia uterina anormal, del hospital de Ginecoobstericia número 4 “Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de enero 2014 a julio del 2014, dos de las pacientes contaban con el consumo de tratamiento hormonal por antecedente de cáncer de mama por lo que se decidió eliminarlas del estudio así como la variable, de igual manera cinco se encontró que únicamente una de las pacientes tenía referido en su expediente que contaba con síndrome de ovario poliquístico por lo que se decidió eliminar la variable ya que no sería representativa.

n=198	No.	%
<i>≥ 45 años</i>	77	38.88
<i>IMC* ≥ 25</i>	31	15.66
<i>Diabetes Mellitus 2</i>	21	10.61
<i>Hipertension Arterial</i>	30	15.15
<i>BE** Alterada</i>	9	4.55
<i>RHPD*** Alterado</i>	3	1.52



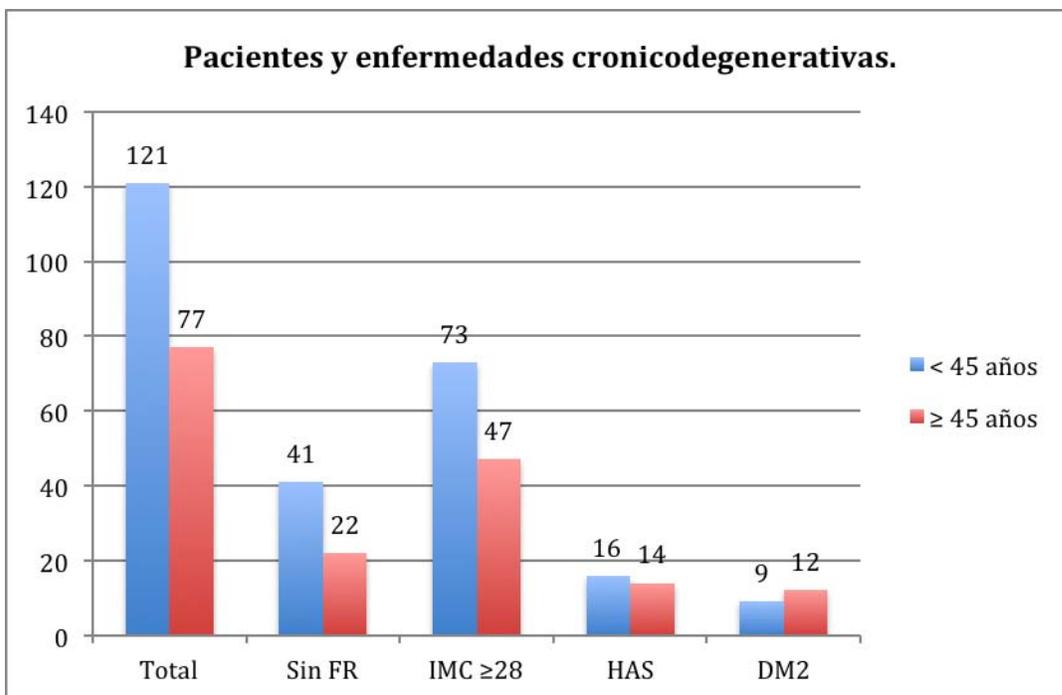
Por lo siguiente la población quedó conformada con 198 pacientes, con un rango de edad de entre 30 y 63, con una media de 43 años, la edad mas reportada fue de 44 años, con 121 pacientes menores de 45 años, que representaban el 61.1% de la muestra, las 77 restantes fueron ≥ 45 años, siendo el 38.8%, el 63.1% de la población se encontraba en el rango de edad de loa 40-49 años.

	Total	Sin ECD*	IMC ≥ 25 **	HAS***	DM2****
< 45 años	121	18	99	16	9
≥ 45 años	77	6	69	14	12

Al distribuir la población en grupos de edad de acuerdo a la edad, encontramos que en el grupo de menores de 45 años que se formo de 121 pacientes, 18 de ellas no contaban con enfermedades cronicodegenerativas registradas en el expediente electrónico el 14.8%, con índice de masa corporal ≥ 25 encontramos

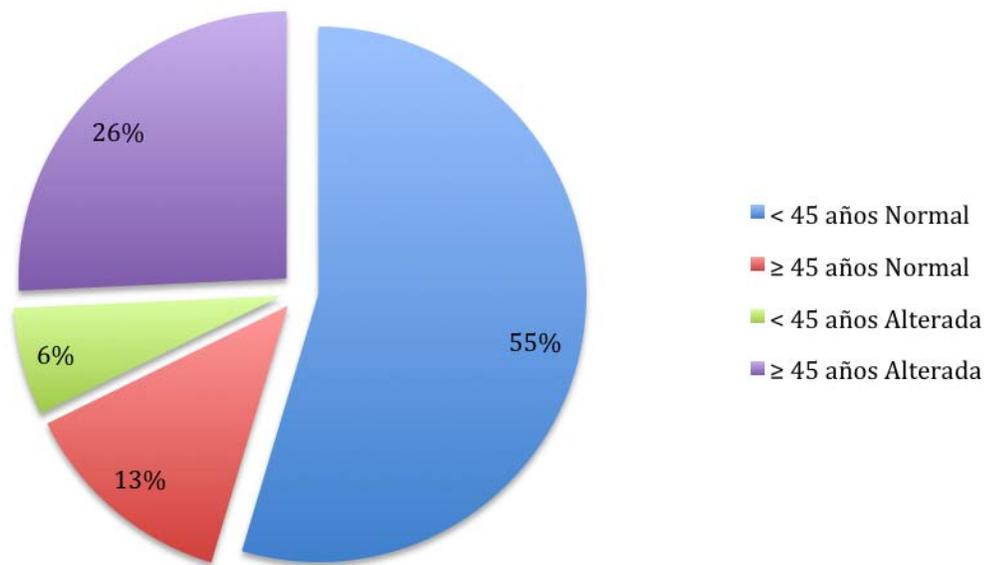
99(81.7%), hipertensión arterial sistémica 16(13.2%) paciente, y con diabetes mellitus tipo 2 9(7.43%) pacientes.

En el grupo de ≥ 45 años, se encontraron 6(7.74%) pacientes sin enfermedades cronicodegenerativas anotadas en expediente electrónico, con sobrepeso u obesidad 69(89.0%), 14(18.06) pacientes con hipertensión arterial y 12(15.48%) con diabetes mellitus tipo 2, al comparar estos factores en los grupos encontramos que se encuentran de características similares en su composición y prevalencia de enfermedades cronicodegenerativas.



El eco medio endometrial se clasificó de acuerdo de la de la paciente, teniendo así que en el grupo menor a 45 años se consideró sin factor de riesgo aquella paciente que contaba con un eco medio por debajo de 15 mm teniendo así 108(54.54%) pacientes, 13(6.5%) pacientes contaron con eco medio por arriba de 15 mm. En las pacientes de 45 años de edad o mayores se tomó un eco medio endometrial de 5 mm, encontrando así que 26(13.13%) contaban con el eco medio menor a 5 mm y 51(25.7%) pacientes ≥ 5 mm.

Resultados de biopsia de endometrio por grupos de edad



Se analizaron las pacientes que presentaron alteraciones histopatológicas en la biopsia de endometrio o el resultado definitivo, encontrando 9 pacientes con biopsia de endometrio alterada y 3 con el resultado definitivo, de las pacientes con el resultado alterado en la biopsia de endometrio 4 de ellas fueron mayores de 45 años, 8 con sobrepeso y obesidad, 2 con hipertensión arterial sistémica, 4 con eco medio alterado de acuerdo a la edad, 8 de las pacientes tuvieron reporte de hiperplasia simple sin atipias y solo 1 con hiperplasia compleja sin atipia.

	Biopsia de endometrio Alterada	Resultado histopatologico alterado
Total	9	3
≥45 años	4	1
IMC ≥ 25	8	2
Hipertension arterial Sistemica	2	0
Diabetes Mellitus 2	0	0
Eco medio endometrial alterado	4	2
Hiperplasia Simple Sin Atipias	8	2
Hiperplasia Compleja sin	1	1

De las 3 pacientes con resultado histopatológico definitivo alterado, 1 fue mayor de 45 años, 2 con sobrepeso u obesidad, no hubo pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, 2 de ellas presentaron alteraciones del eco medio alterado, una paciente presento hiperplasia compleja sin atipias y las otras dos fueron hiperplasias simples sin atipias.

Discusión

Se compararon las variables de edad, índice de masa corporal, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, eco medio endometrial y los resultados histopatológicos de la biopsia de endometrio y pieza quirúrgico, sin encontrar resultados estadísticamente significativos, por lo cual en este estudio no se pudo determinar un factor de riesgo el cual en nuestra población sea determinante para presentar alteración histopatológica, por lo cual hasta este momento no se puede limitar el uso de la biopsia de endometrio en las pacientes de esta unidad mas allá de las recomendaciones ya mencionadas por los organismos internacionales.

Es necesario mencionar que de las 9 pacientes a las cuales se les encontró alteración de la biopsia de endometrio, solo una presentó alteración en el reporte histopatológico definitivo, mientras que de las 189 sin alteración en la misma 2 presentaron alteración en el resultado definitivo por lo cual se deberá considerar que a pesar de contar con una paciente ya con resultado de biopsia de endometrio no se puede excluir la posibilidad de alteraciones endometriales, aunque en ninguna de las pacientes se encontró cáncer de endometrio si una de ellas presentó hiperplasia compleja sin atipia, de igual manera un resultado alterado de biopsia de endometrio no es concluyente de patología endometrial, esto tomando en cuenta lo previamente referido de la sensibilidad de la biopsia de endometrio que puede verse tan baja hasta el 81%, tomando en cuenta que las lesiones pueden encontrarse localizadas, y que es dependiente de la técnica al realizarse y la cánula que se usa.

La paciente la cual presento biopsia de endometrio y resultado histopatológico alterado no presentaba patologías crónico degenerativas, únicamente la alteración del eco medio endometrial

En la literatura que se comenta como Menzies et al, ellos refieren que el eco medio endometrial se debe de tomar en cuenta en pacientes asintomáticas como corte de 15 mm, en las pacientes en nuestro estudio puede observarse que se encuentran sintomáticas y que dos de ellas permanecían con ecos medios menores a 15 mm, únicamente una de ellas con eco medio endometrial de 20 mm. Si seguimos las recomendaciones de el Colegio Americano de Ginecoobstetricia (ACOG) que propone que se realice en la paciente de mas de 35 años, se habría limitado este estudio únicamente en 16 pacientes, la mayoría de la población sometida a histerectomía se encuentra por encima de este rango de edad, lo que resulta en que la mayor parte de las pacientes deben de ser sometidas a este procedimiento previo a la realización del evento quirúrgico, y aunque el riesgo de cáncer de endometrio es bajo por debajo de los 45 años, la mayor parte de las guías lo recomiendan, si consideramos que en este estudio de las 200 pacientes que se consideraron no se encontró ninguna paciente con carcinoma endometrial lo que coincide con la literatura a nivel mundial que reporta la incidencia de cáncer de endometrio de 24.1/100,000 mujeres.

Debemos de tomar en cuenta que la mujer postmenopáusica presenta hiperplasia endometrial como causa de sangrado uterino anormal hasta en un 5% a 10 % de los casos sin embargo en nuestra casuística solo una de las 77 pacientes mayores de 45 años que podíamos considerar peri y postmenopáusicas presento alteraciones endometriales que se englobaron dentro de este grupo.

Conclusiones

Los resultados en este estudio no nos permiten hacer un tamizaje de que paciente contara con una alteración de la biopsia de endometrio por lo cual es necesario continuar realizándola como parte del protocolo a todas las pacientes que se someterán a histerectomía, sin embargo si seria necesario considerar a los organismos internacionales como la ACOG quien considera que a menores de 35 años no se realice ya que en este estudio no se presentaron alteraciones en pacientes de esa edad.

Debe considerarse lo ya mencionado en la sensibilidad y especificidad de la biopsia de endometrio, ya que aunque puede ser alta (91 y 99%) esta no es absoluta por lo que debe considerarse que debemos de revisar siempre el estudio definitivo y valorar de acuerdo a la edad, factores de riesgo y sintomatología de la paciente.

Se deberá considerar en estudios posteriores si la realización de esta toma esta justificada en las pacientes valorando costo y eficiencia de la misma, tomando en cuenta que es un procedimiento doloroso para la paciente y que en este estudio se encontró que no hay un factor de riesgo que nos limite la toma del mismo, y aunque la incidencia de cáncer de endometrio es baja es necesario el diagnostico de esta patología para su adecuado manejo y el de el diagnostico de hiperplasia endometrial que pudiera progresar de igual manera a carcinoma.

Hoja De Recolección De Datos

Cronograma De Actividades

Mes	Actividad
No. 1	Selección del tema
No. 2	Recolección y selección de bibliografía
No. 3	Elaboración de protocolo de investigación
No. 4	Registro de protocolo
No. 5	Revisión y corrección de protocolo
No. 6	Revisión de expedientes clínicos
No. 7	Captura de información
No. 8	Procesamiento de información, análisis estadístico y elaboración de reporte de información.
No. 9	Discusión de los resultados obtenidos
No. 10	Corrección, aprobación e impresión.



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 14/07/2015

DR. LEOPOLDO AURIOLES SÁNCHEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Utilidad de la biopsia de endometrio como parte del protocolo para histerectomía total abdominal en pacientes con diagnostico de hemorragia uterina en el hospital UMAE HGO 4 "Luis Castelazo Ayala"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3606-27

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Bibliografía

1. Espindola D., Ke Nnedy K., Fischer E., Tratamiento De La Hemorragia Uterina Anormal Y Patología De La Hiperplasia Endometrial. *Obstet Gynecol Clin N Am* 34 (2007) 717 – 737.
2. Gonthier C., Et Al. Impact Of Obesity On The Results Of Fertility-Sparing Management For Atypical Hyperplasia And Grade 1 Endometrial Cáncer. *Gynecologic Oncology* 133 (2014) 33–37
3. Palomino J., Mattos G., Lazo M., Diaz J., Quispe., Niveles De Dolor Y Tolerancia A La Biopsia Endometrial, Con Ibuprofeno. *Rev Med Hered* 2003; 14: 122-127
4. Munro M., Critchley H., Broder M., Fraser I., FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3-13.
5. Garcia E., Et Al. Hiperplasia Endometrial: Análisis De Serie De Casos Diagnosticados En Biopsia Endometrial. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(3): 146 – 152
6. Leitao M., Barakt R., Clinical Approach To Diagnosis And Management Of Endometrial Hyperplasia And Carcinoma. *Surgical Pathology* 4 (2011) 113–130
7. Iram S., Musonda P., Ewies A. Premenopausal Bleeding: When Should The Endometrium Be Investigated?—A Retrospective Non-Comparative Study Of 3006 Women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 48 (2010) 86–89
8. National Institute For Health And Clinical Excellence. Heavy Menstrual Bleeding. NICE Clinical Guidelines 44, London: RCOG, 2007. 4 October 2008: [Http://Www.Nice.Org.Uk/Nicemedia/Pdf/CG44NICEGuideline.Pdf](http://www.nice.org.uk/Nicemedia/Pdf/CG44NICEGuideline.Pdf).

9. Gunderson C., Nickles., Carson K., Bristow., Oncologic And Reproductive Outcomes With Progestin Therapy In Women With Endometrial Hyperplasia And Grade 1 Adenocarcinoma: A Systematic Review. *Gynecologic Oncology* 125 (2012) 477–482.
10. Abdelazim I., Et Al. Pipelle Endometrial Sampling Versus Conventional Dilatation & Curettage In Patients With Abnormal Uterine Bleeding. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2013; 14: 1-5
11. Matthewa M., Abnormal Uterine Bleeding In Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol Clin N Am* 42 (2015) 103–115
12. Ecklund L., Usadi R., Endocrine And Reproductive Effects Of Polycystic Ovarian Syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 42 (2015) 55–65
13. Hosoi A., Et Al. Endometrial Thickness Measured By Ultrasonography In Postmenopausal Patients With Endometrial Carcinoma Has Significance, Irrespective Of Histological Subtype. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23: 1266Y1269.
14. Salazar-Martinez E., Et Al. Case-Control Study Of Diabetes, Obesity, Physical Activity And Risk Of Endometrial Cancer Among Mexican Women *Cancer Causes And Control* 11: 707-711, 2000.
15. Clark T., Mann C., Shah N., Accuracy Of Outpatient Endometrial Biopsy In The Diagnosis Of Endometrial Cancer: A Systematic Quantitative Review. *Br J Obstet Gynaecol* 109, Pp. 313–321.
16. Gianella L., Mfuta K., Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 177 (2014) 29–33
17. Shapiro J., et al. Mass spectrometry identification of potential mediators of progestin-only contraceptive-induced abnormal uterine bleeding in human endometrial stromal cells. *Contraception* 91 (2015) 253–260

18. Creutzberg C., et al. Nomograms for Prediction of Outcome With or Without Adjuvant Radiation Therapy for Patients With Endometrial Cancer: A Pooled Analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 91, No. 3, pp. 530e539, 2015
19. Syed S., Reed N., Millan D., Adequacy of cervical sampling in hysterectomy specimens for endometrial cancer. *Ann Diagn Pathol* (2015).
20. Breijer C., Timmermans A., van Doorn H., Diagnostic Strategies for Postmenopausal Bleeding . *Journal of Clinical Ultrasound*, vol. 32, no. 5, pp. 219–224, 2004.
21. Barrero V., Alonso M., et al. Correlación Anatomopatológica De Las Hiperplasias Endometriales Antes Y Después De La Histerectomía .*Rev Chil Obstet Ginecol* 2008; 73(2)
22. Mingles M., et al. Histopathologic assessment of the entire endometrium in asymptomatic women. *Human Pathology* (2013) 44, 2293–2301.
23. Guía de Práctica Clínica Atención del Climaterio y Menopausia, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.
24. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Hemorragia Uterina Disfuncional, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
25. Abordaje diagnóstico y referencia del Tumor Pélvico con Sospecha de Malignidad. México: Secretaría de Salud, 2011.
26. Prevencion, Diagnostico y Tratamiento del sobrepeso y la obesidad exogena. Mexico, Secretaria de salud,actualizacion 2012.