

FISIOLOGÍA DE LA MESTRUACIÓN Y DEFINICIONES BÁSICAS EN ALTERACIONES DEL SANGRADO UTERINO

[PHYSIOLOGY OF THE MENSTRUAL CYCLE AND DEFINITIONS ON ABNORMAL UTERINE BLEEDING]

Marco Antonio Heredia Ñahui¹

¹Médico Serum del Puesto de Salud Sama Inclán – Ministerio de Salud, Invitado a la Cátedra de Fisiología y Fisiopatología de la UNJBG

RESUMEN:

El endometrio es un tejido de intercambio constante y esto depende de las hormonas que actúan sobre él, especialmente los esteroides como los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos son responsables de su proliferación y los progestágenos de su secreción. En ausencia de progestágenos, el tejido endometrial sufre su destrucción y posterior eliminación, proceso conocido como menstruación. En la menstruación participan una diversidad de células y factores, desde las mismas células estromales del endometrio hasta factores como la matriz de metaloproteinasas que se encargan de destruir el tejido endometrial. Posterior al proceso de destrucción, viene la fase de reparación y proliferación; una vez más se repite el ciclo.

Palabras Claves: Endometrio, hormonas esteroideas, citoquinas, menstruación, sangrado uterino anormal

ABSTRACT

The endometrium is a continuous interchange tissue and it depends of hormones that acts on it, especially the steroids such as estrogens and progesterone. Estrogens and progesterone are responsible of endometrial proliferation and secretion, respectively. In the absence of progesterone, endometrial tissue undergoes destruction and removal, a process known as menstruation. The menstruation involved a variety of cells and factors, from the same endometrial stromal cells such as matrix metalloproteinases, that are responsible for destroying the endometrial tissue. Subsequent to the destruction process, comes the stage of repair and proliferation, and once more repeated the cycle.

Keywords: Endometrium, steroid hormones, cytokines, menstruation, abnormal uterine bleeding

En la mujer, la morfología y función del endometrio cambia cada ciclo ⁽¹⁾. Estos cambios son cruciales para la perpetuación de la especie y son orquestados para preparar al endometrio para la implantación de un nuevo ser ^(1,2). En ausencia del embarazo al final de cada periodo, por unos pocos el útero llora la pérdida de uno de los óvulos y lo despidе con una marcha fúnebre, al mismo estilo de las momias en la cultura egipcia, que se lleva todo lo que en vida pudo haber usado, el endometrio proliferado. La reparación tisular, el crecimiento, la angiogénesis, diferenciación y garantizar la receptividad prepara al endometrio para la implantación en el próximo ciclo ^(1,2,3). Los esteroides ováricos por interactuar con sus diferentes receptores nucleares regulan la expresión de una serie de cascadas locales que actúan en el endometrio tanto autocrina y paracrinamente e incluso de manera intracrina ⁽¹⁾. Tales interacciones complejas ocurren en el endometrio y son cruciales para la implantación y, en ausencia de ellos se produce la menstruación normal ^(1,2,3,4).

Entender la regulación normal puede proporcionar una visión de las causas de disfunción menstrual, como la menorragia (sangrado menstrual abundante) y la dismenorrea (los períodos menstruales dolorosos) ⁽¹⁾. Las vías moleculares que precipitan estas patologías han sido por varios años indefinidas. Ahora trataremos de explicar algunas vías que nos darán una idea de lo que pasa en el endometrio y así, extrapolando, darnos una idea de las posibles alteraciones en estas patologías, por lo tanto es crucial entender la función normal del endometrio.

1. Morfología del Endometrio:

Es un tejido dinámico que responde a los esteroides predominantes en el ambiente, es decir a la secuencia de estrógenos ováricos y progesterona, lo que lleva a ciclos bien caracterizados, la proliferación, diferenciación y ruptura del tejido mensualmente ^(1,2,3). Si no hay embarazo se elimina el endometrio y se regenera ^(1,2,3). La menstruación es el proceso reproductivo que se lleva por las dos terceras capas endometriales (capa funcional) que es eliminada y regenerada repetidamente ⁽¹⁾ (Ver figura 1).

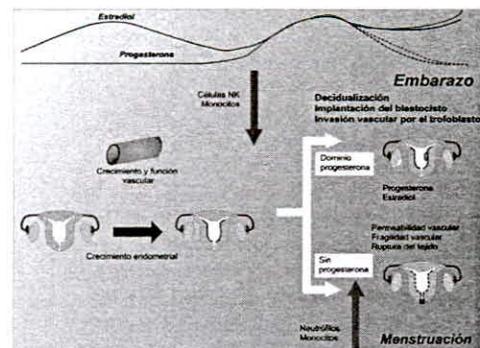


Figura 1. Ilustración de las alternativas para el endometrio estimulado por la progesterona. La progesterona induce cambios que caracteriza al endometrio estimulado para la implantación también la progesterona le da dependencia al tejido. En ausencia del cuerpo lúteo, caen los niveles de progesterona iniciando un proceso inflamatorio que inicia en el compartimiento del estroma pero envuelve migración

de leucocitos y producción (activación) de metaloproteinasas (MMP). Eventualmente la eliminación de la capa funcional, el endometrio se abre para dar paso a la vía de re-crecimiento dependiente de estrógenos. (Adaptado de Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM and Critchley HOD; Endocrine Regulation of Menstruation; Endocrine Reviews 27 (1): 18. Copyright © 2006 by The Endocrine Society)

Menstruación es la respuesta del endometrio a la falta de progesterona (y estrógenos) que ocurre en ausencia del cuerpo lúteo y embarazo. Los eventos moleculares envuelven tanto al sistema endocrino como al sistema inmune ^(1,2,3).

Estructura endometrial:

Hay tres fases clásicas en el ciclo menstrual: una proliferativa predominante de estrógenos (fase preovulatoria), una fase postovulatoria predominante de progesterona (fase secretoria), y una fase menstrual seguida de la caída de progesterona que acompaña a la desaparición del cuerpo lúteo (descamativa) ^(1,2,3).

El endometrio está compuesto de dos capas, una basal y otra funcional, esta última formada por células estromales y una capa de células epiteliales ^(1,2,3) (Ver figura 2). La funcional se elimina en cada ciclo y la capa basal prolifera en respuesta a los estrógenos durante la fase folicular del ciclo ovárico ^(1,2,3). La progesterona domina la otra mitad del ciclo y continúa así durante la fase secretoria temprana, media y tardía ^(1,3).

Estructura de sus vasos:

Los vasos son críticos para la menstruación. Las arteriolas espiraladas forman las dos terceras partes superiores de la capa funcional ^(1,3) (Ver figura 2). También están compuestas de endotelio, una membrana basal y músculo liso. En la fase secretoria tardía, las arteriolas espiraladas son rodeadas por células que recuerdan a las células de la decidua del embarazo ⁽¹⁾. Estas células poseen características de músculo liso (tienen actina) como toda célula decidual. Además forman una capa gruesa y su membrana basal puede llegar a interactuar con las células endoteliales ⁽¹⁾.

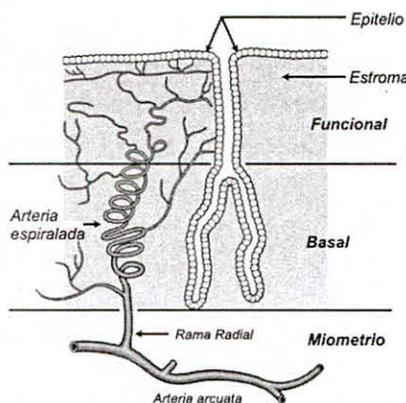


Figura 2. La anatomía funcional del endometrio. El endometrio es una mucosa multinivel especializada para la implantación y soporte del embarazo. Una simple, pero continua capa de células epiteliales forman la superficie del estroma y el estroma posee invaginaciones penetrantes en casi todos los sentidos en la brecha de unión miometrio-endometrio. La capa superficial (funcional) es eliminada durante la menstruación, donde la capa permanente (basal) prolifera para regenerar el endometrio luego de cada menstruación. Las arterias espiraladas sufren cambios según cada episodio de menstruación (Tomado de Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. SAUNDERS ELSEVIER 2008)

La membrana basal contiene colágeno tipo IV, fibronectina y glicosaminoglucanos ⁽¹⁾. Además de ciertos componentes como heparan sulfato disminuyen durante el ciclo menstrual ⁽¹⁾. La membrana basal es rota por una variedad de matriz de metaloproteinasas (MMPs) y el control de estas MMPs está dado por los esteroides sexuales ⁽¹⁾.

Población de leucocitos:

Ellos incluyen a la célula T y B, mastocitos, macrófagos, neutrófilos ⁽¹⁾. Además los NK (CD56^{bright}, CD16-, CD3-) que son importantes, en ausencia de embarazo, para la menstruación ^(1,5). Estrógenos y progesterona pueden actuar indirectamente sobre los NK por medio de IL-15 y prolactina u otros factores solubles ⁽¹⁾. NK en el endometrio tiene receptores para prolactina, además prolactina estimula la proliferación de linfocitos por estimulación de la IL-2 ⁽¹⁾.

Los neutrófilos también se reclutan dentro del útero humano y esto se ve más durante la fase secretoria tardía en ausencia de progesterona, además estos neutrófilos expresan antiproteinasas y moléculas antimicrobianas para la protección endometrial durante la menstruación ^(1,2). Macrófagos también contribuyen a la menstruación (20% de la población de leucocitos), aparecen durante la fase secretoria media y tardía, además expresan MMPs como la MT1-MMP, además son liberadores de citoquinas proinflamatorias y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que junto con la hipoxia produce inducción de MMPs ⁽¹⁾. Además otra célula importante es el mastocito que ayuda en la producción de MMPs ^(1,2).

Control esteroide:

Los esteroides interactúan en el útero por medio de receptores específicos localizados en los núcleos celulares de las glándulas y células del estroma endometrial, en el miometrio y en los vasos sanguíneos ^(1,2,3,4) (Ver figura 3).

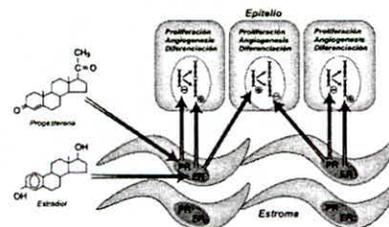


Figura 3. Efecto crítico de los estrógenos (ej. síntesis de DNA, proliferación, expresión de genes) son mediados primariamente por los receptores de estrógenos en las células estromales en una forma paracrina en el endometrio. Además los efectos de la progesterona en las células epiteliales (ej. disminuye la proliferación y mejora la diferenciación) que es mediado primariamente por los receptores de progesterona (Tomado de Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. SAUNDERS ELSEVIER 2008)

La secreción de estrógenos en la fase folicular regula la expresión de receptores de estrógenos (ER), receptores de progesterona (PR) y probablemente andrógenos; en contraste, ER y PR disminuyen en el epitelio por la progesterona^(1,2,3).

Estradiol o los estrógenos sintéticos causan engrosamiento del tejido endometrial^(1,3). Tanto las células epiteliales como las estromales del endometrio proliferan rápidamente bajo la influencia del estradiol^(1,3). Estrógenos incrementan la actividad mitótica y la síntesis de DNA en ambos tipos celulares. Promueven el crecimiento además de incrementar los receptores para progesterona es por ello que la acción de la progesterona en este tejido necesita la exposición previa de estrógenos^(1,2,3).

En contraste a los efectos proliferativos de los estrógenos, la progesterona actúa incrementando la diferenciación del endometrio. Por ejemplo, progesterona puede inhibir e incluso revertir la acción proliferativa de los estrógenos en la capa funcional. Sin embargo la acción de la progesterona prepara al endometrio para la implantación del embrión por diferenciación de la capa epitelial y de las células estromales^(1,2,3). Progesterona induce producción y secreción de sustancias ricas en glucógeno a partir de las células epiteliales^(1,2,3,4). Progesterona también causa un incremento del citoplasma de las células estromales, proceso llamado pseudodecidualización^(1,2,3,4).

Estrogenos y sus receptores:

El estradiol proviene de la secreción por células de la granulosa, este viaja por vía sanguínea e ingresa a las células por difusión simple, pero, las células que responden a estrógenos, lo ligan por ER secuestradores de estradiol. Existen dos tipos de receptores ERa y ERb que están presentes en el endometrio. ERa parece ser el principal mediador de la acción estrogénica en el endometrio. El complejo estradiol-receptor transcribe diversos factores llamados elementos de respuesta de estrógenos^(1,3).

Las células epiteliales endometriales responden también a estrógenos pero no proliferan directamente por ellos, sino lo hace por medio de factores de crecimiento producido en las células del estroma^(1,3).

Progesterona y sus receptores:

La progesterona también ingresa por difusión al endometrio y se liga con alta afinidad a los PR. Existen dos tipos de receptor el PR-A y PR-B, ambos presentes en el endometrio. El PR-B es el que tiene mayor importancia biológica. Además los PRs dependen de la estimulación estrogénica previa. El complejo progesterona-PR promueve la transcripción de genes, pero la respuesta es notablemente diferente a la que produce el estradiol^(1,3).

Progesterona actúa disminuyendo la síntesis de ER. Adá la progesterona y sus agonistas sintéticos atenúan la acción del estrógeno. La progesterona también actúa incrementando la inactivación enzimática del estradiol a estrona por incremento de la enzima 17b-HSD. También incrementa la sulfación de los estrógenos, lo que aumenta más su destrucción^(1,3).

La acción de la progesterona es diferenciar el endometrio. La correlación histológica, es la decidualización de las células estromales y la secreción epitelial. Progesterona incrementa la producción de lactoferrina y glicodelina en el epitelio y además prolactina y receptores de IGF tipo 1 en las células del estroma endometrial^(1,3).

Mecanismos de Menstruación:

Endometrio sin progesterona:

Sin progesterona se previene la implantación y se convierte al utero refractario al embarazo una vez más y de nuevo responde a los esteroides^(1,2,3). Sin progesterona se sobregulan mediadores inflamatorios, de locación perivascular, sobre todo en las células estromales⁽¹⁾. Se estimulan agentes quimioatrayentes como IL-8 y la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), como también se inducen enzimas responsables de las síntesis de prostaglandinas, COX-2^(1,2).

La PGDH, la enzima responsable de la conversión de prostaglandinas a metabolitos inactivos es dependiente de progesterona. La respuesta local temprana a la ausencia de progesterona es el incremento de las prostaglandinas, tanto de PGE2 y PGF2a y potencialmente son sinérgicas con la IL-8^(1,2,3).

Se propone que la PGF2a promueve la contracción miometrial y la vasoconstricción y esto aumenta a gracias a la falta de progesterona^(1,2). Además, la vasoconstricción de las arteriolas espiraladas lleva a la hipoxia del endometrio⁽¹⁾. La hipoxia es un potente inductor de factores angiogénicos y de la permeabilidad vascular como el VEGF^(1,2).

Además sin progesterona aumenta el receptor tipo 2 del VEGF⁽²⁾. Además el aumento de la Pro-MMP-1 es también regulada en ausencia de progesterona. Todo esto se ve en una fase premenstrual del endometrio en ausencia de progesterona⁽¹⁾.

Secuencia de la menstruación:

Sin progesterona, los eventos de la menstruación envuelven la vasoconstricción y los cambios de citoquinas ^(1,2). Subsecuentemente están ligadas la activación de enzimas líticas como las MMPs y la acentuación de la hipoxia ^(1,2) (Ver figura 4). La IL-1 parece ser importante ya que esta citoquina activa diversas cascadas que producen factores y receptores para las diversas sustancias que se originan para iniciar la menstruación ⁽¹⁾ (Ver figura 5).

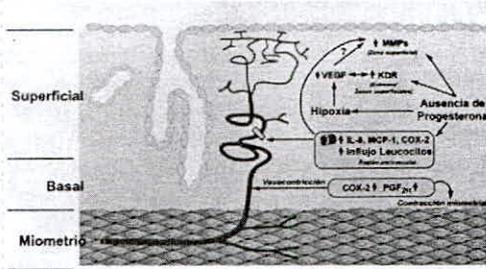


Figura 4. Eventos moleculares y celulares que ocurren luego que el endometrio se queda sin progesterona. Sin progesterona aumentan los estímulos inflamatorios así como sus mediadores, producción de MMPs, influjo de leucocitos y expresión de KDR en las zonas endometriales altas. Hay hipoxia y aumento de la producción de VEGF. VEGF se une a su receptor tipo 2, KDR, y hay una acción autocrina y paracrina aumentando la producción de MMPs en las zonas superiores endometriales. Menstruación inicia en las regiones superficiales del endometrio. KDR, quinasa de dominio de inserción - que contiene receptor (receptor VEGF 2). (Adaptado de The ESHRE Capri Workshop Group; Endometrial bleeding; Human Reproduction Update 13:5 (2007), 423 Copyright © The Author 2007. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology)

Las MMPs, los efectores finales:

La progesterona suprime muchos derivados de las células estromales como enzimas líticas (uroquinasas), MMP-1, y MMP-3 ⁽¹⁾. Sin embargo, también se ha descrito que la progesterona inhibe el ingreso de los neutrófilos al endometrio, un proceso controlado por las células del estroma las cuales, durante la fase secretoria crítica, es la principal célula que retiene receptores nucleares PRs en la capa funcional del endometrio ^(1,2). Inmediatamente antes de la menstruación, han ocurrido cambios en las células del estroma, la deciduización ^(1,2,3). Así, las células podrían facilitar la implantación, pero la falta de progesterona hace que estas células respondan. Así resulta la activación de MMPs o liberación de agentes quimiotácticos para reclutar neutrófilos ⁽¹⁾.

Además participan los leucocitos residentes que carecen del receptor de PR. Además, la liberación local de MMP-1 y MMP-3 de las células del estroma

activan proteasas desde los neutrófilos que van llegando ⁽¹⁾.

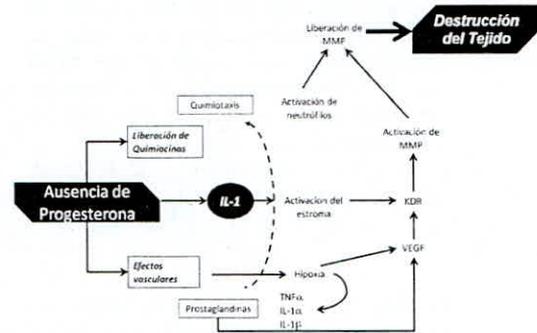


Figura 5. Sin progesterona se activan diversas vías; se liberan grandes cantidades de agentes vasoactivos. Agentes quimiotácticos, los cuales llevan a cabo su acción sinérgicamente. No hay duda que las MMPs degradan la matriz intersticial del endometrio, jugando un rol mayor en el proceso de la menstruación. Proviene de las células del estroma y los leucocitos que invaden el miometrio. Modificado de Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM and Critchley HOD; Endocrine Regulation of Menstruation; Endocrine Reviews 27 (1): 18. Copyright © 2006 by The Endocrine Society

MMPs de las células estromales: Estas MMPs son inhibidas por la progesterona de manera indirecta, ya que la progesterona libera factor transformante de crecimiento beta 1 (TGF-b1) a partir de las células estromales, este suprime la MMP-7 de las células epiteliales ⁽¹⁾. Además progesterona inhibe la MMP-1 y MMP-3 y la MMP-9. Los efectos de la progesterona sobre estas enzimas líticas son porque la progesterona estimula los inhibidores de MMPs (TIMPs), como el TIMP-3 ⁽¹⁾. Sin progesterona se comienzan a actuar estas enzimas, la MMP-1 juega un rol importante rompiendo la matriz extracelular. Además la MMP-1 destruye la membrana basal de los vasos sanguíneos. Luego que la MMP-1 inicia el clivaje, la MMP-2 ayuda al proceso ⁽¹⁾. El factor nuclear kappa beta (NFkB) regula las MMP-1, MMP-2 y MMP-9. Este es regulado por la progesterona, ya que la progesterona aumenta la transcripción de inhibidores de kBa ⁽¹⁾ (Ver figura 5 en el anexo).

MMPs de los leucocitos: Los leucocitos son parte integral de la menstruación. El neutrófilo produce la colagenasa del neutrófilo (MMP-8) y la gelatinasa B (MMP-9). Todo esto aumenta el clivaje de la matriz celular. Además los macrófagos y neutrófilos ayudan a debridar y fagocitar las células muertas durante el proceso de menstruación ^(1,2) (Ver figura 5 en el anexo).

Menstruando:

Los estudios clásicos de Markee sugieren que una fase isquémica causada por la vasoconstricción de las arteriolas y arterias espiraladas precede a la aparición de sangrado menstrual de 4 a 24 horas. El sangrado se produce después de las arterias y arteriolas al relajarse, dando lugar a lesión por hipoxia y reperfués, que activa toda la cascada ya estudiada. Las capas superficiales del endometrio son distendidas por la formación de hematomas, y posteriormente desarrolla fisuras, dando

lugar a la separación de fragmentos de tejidos. La lisis y la fragmentación de las células y la apoptosis son evidentes. El flujo de salida menstrual se compone de una nave en fragmentos de endometrio mezclado con sangre licuada por la actividad fibrinolítica de los restos celulares. Coágulos de diverso tamaño pueden estar presentes si el flujo de sangre es excesivo^(1,2,3).

Homeostasis:

En la menstruación hay poco o casi nula agregación plaquetaria y depósito de fibrina. Esta pobre respuesta a la coagulación sugiere que hay un sistema local anticoagulante que es liberado por 3 a 5 días⁽²⁾.

Regeneración y proliferación:

Seguido de la menstruación, el endometrio se repara^(1,2). Bajo la influencia del estradiol, todos los tipos celulares se regeneran, incluyendo el epitelio, las células endoteliales y estromales, esto ocurre rápidamente⁽²⁾. La superficie expuesta es rápidamente cubierta por fibronectina y leucocitos, los cuales son removidos una vez que el epitelio se regenera. Todo esto se completa en seis días.

Además factores de crecimiento locales que incluyen el factor de crecimiento epidérmico, el TGF- α , endotelinas y VEGF ayudan a la angiogénesis masiva que reconstituye los vasos endometriales^(1,2). La menstruación envuelve la repetición del ciclo de destrucción, regeneración y proliferación^(1,2) (Ver figura 6).

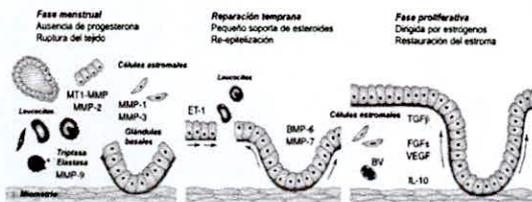


Figura 6. Ruptura y restauración del endometrio. El tejido es eliminado como resultado de la acción de las MMPs. La re-epitelización es muy rápida y ocurre de las "bocas" abiertas en las glándulas y desde la sobrepuesta del epitelio luminal. Productos de los leucocitos y una variedad de otros factores derivados del epitelio por sí mismo se postula que juegan un rol en la re-epitelización. Subsecuentemente la restauración del estroma subyacente incluye la proliferación de células asociadas con los vasos sanguíneos y el estroma endometrial, a lo largo con la capa bajo la matriz extracelular. Estos eventos son postulados que ocurren bajo influencia de los estrógenos que aumentan en concentración y probablemente por regulación local de un gran número de factores de crecimiento y otros factores. MT1, membrana tipo 1; ET-1, endotelina I; BMP-6 proteína morfogénica del hueso tipo 6; BV, vasos sanguíneos; FGFs, factores de crecimiento de fibroblastos. (Adaptado de The

ESHRE Capri Workshop Group; Endometrial bleeding; Human Reproduction Update 13:5 (2007), 424.)

Definiciones de Sangrado Uterino Anormal:

En la tabla 1 del anexo se comparará cada una de estas definiciones, a continuación se dará un breve concepto.

Menorragia: Menstruaciones anormalmente intensas o prolongadas. La menorragia aparece de forma ocasional durante los años reproductivos de la mayoría de las mujeres. Si el proceso se hace crónico, puede aparecer anemia por las pérdidas hemáticas excesivas y recurrentes. La presencia de una hemorragia anormal después de la menopausia siempre exige investigar para descartar neoplasias malignas^(6,7,8).

Metrorragia: Hemorragia uterina diferente a la menstruación. Puede estar ocasionada por lesiones uterinas y puede ser un signo de la existencia de una neoplasia maligna urogenital^(6,7,8).

Menometrorragia: Hemorragia menstrual y uterina excesiva, distinta a la provocada por la menstruación^(6,7,8).

Hipermenorrea: Similar a la menorragia solo difieren en la duración, en donde la hipermenorrea es de duración normal en cambio la menorragia es prolongada^(6,7,8).

Hipomenorrea: Menstruación de intervalos regulares, la duración puede ser normal o menor pero la cantidad está disminuida^(6,7,8).

Oligomenorrea: Menstruación anormalmente escasa o infrecuente^(6,7,8).

Tabla 1. Terminología en menstruación anormal.

Término	Intervalo	Duración	Cantidad
Menorragia	Regular	Prolongado	Excesivo
Metrorragia	Irregular	Prolongado	Normal
Menometrorragia	Irregular	Prolongado	Excesivo
Hipermenorrea	Regular	Normal	Excesivo
Hipomenorrea	Regular	Normal o menos	Poco
Oligomenorrea	Infrecuente o irregular	Variable	Escaso

CONCLUSIONES:

Los estrógenos son los esteroides que se encargan de la proliferación del tejido endometrial, además que se encargan de aumentar los receptores para los mismos estrógenos y progestágenos. La progesterona se encarga de la diferenciación del tejido endometrial y no de su proliferación, además disminuye la cantidad de receptores para estrógenos. La menstruación es un proceso fisiológico caracterizado por inflamación y remodelamiento del tejido, todo esto en ausencia de progesterona. Luego de la menstruación viene la fase de cicatrización y proliferación del tejido endometrial una vez más, esto es cíclico y se repite en cada ciclo. Las alteraciones de la menstruación se caracterizan por irregularidades tanto del sangrado (cantidad), del tiempo de duración y del intervalo de tiempo.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

El autor no declara ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM and Critchley HOD. Endocrine Regulation of Menstruation. *Endocrine Reviews* 2006; 27(1): 17-46.
- 2 The ESHRE Capri Workshop Group. Endometrial bleeding. *Human Reproduction Update* 2007; 13(5): 421-431.
- 3 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. SAUNDERS ELSEVIER 2008.
- 4 Horne FM and Blithe D. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Human Reproduction Update* 2007; 13(6): 567-580.
- 5 Orange JS, Ballas ZK. Natural killer cells in human health and disease. *Clinical Immunology* 2006; 118: 1-10.
- 6 Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology* 14th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
- 7 Telner DE, Jakubovicz D. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician* 2007; 53: 58-64.
- 8 Mosby. *Diccionario Médico General*. Harcourt 2002.

CORRESPONDENCIA:
MARCO ANTONIO HEREDIA ÑAHUI
darkmarco_21@hotmail.com