

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "Dr. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**CORRELACIÓN DE LA HISTOPATOLOGÍA E HISTEROSCOPIA
EN EL ESTUDIO DEL SANGRADO GENITAL ANORMAL**

**TESIS DE POSTGRADO
Para obtener la especialidad en:
GINECOLOGIA Y OBSTERICIA**

**PRESENTA:
Dra Ma. del Rocío Morales Gómez**

**Asesor:
Dr. José Alanis Fuentes**

México D.F. 2007



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.

**CORRELACIÓN DE LA HISTOPATOLOGÍA
E HISTEROSCOPIA EN EL ESTUDIO
DEL SANGRADO GENITAL ANORMAL**

AUTORIZACIONES

Dr. Simón Kawa Karasik
Director de Investigación

Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez
Director de Enseñanza

Dr. Gerardo Lara Figueroa
Prof. Titular del Curso de Ginecoobstetricia

Dr. José Alanis Fuentes
Jefe del Departamento de Salud Reproductiva
Coordinador de la Clínica de Histeroscopia

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefa de la División de Enseñanza de Postgrado

TITULO

Correlación de la histopatología e histeroscopia en el estudio del sangrado genital anormal.

Autorizaciones:

Dr. Simón Kawa Karasik
Director de Investigación

Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez
Director de Enseñanza

Dr. Gerardo Lara Figueroa
Prof. Titular del Curso de Ginecoobstetricia

Dr. José Alanis Fuentes
Jefe del Departamento de Salud Reproductiva
Coordinador de la Clínica de Histeroscopia

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefa de la División de Enseñanza de Postgrado

AGRADECIMIENTOS

“La decisión es un riesgo arraigado al valor de ser libre”

INDICE

CORRELACIÓN DE LA HISTOPATOLOGÍA E HISTEROSCOPIA EN EL ESTUDIO DEL SANGRADO GENITAL ANORMAL

ANTECEDENTES-----	6-9
RESULTADOS-----	10-13
DISCUSIÓN-----	14
CONCLUSIÓN-----	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	16-17

ANTECEDENTES.

La menstruación representa un episodio fisiológico normal en la mayoría de las mujeres, pero sus características varían mucho y dificultan la identificación de patrones anormales(1), para evitar el problema de semántica de distinguir entre hemorragia funcional o disfuncional se empleará el término, hemorragia uterina anormal. Cualquier hemorragia con duración, frecuencia o cantidad excesivas en una paciente dada será anormal y se investigará según las indicaciones.(2)

Las metas del tratamiento clínico dependen del diagnóstico causal correcto. El estudio diagnóstico se efectuará paso a paso con un enfoque lógico que busque alguna causa orgánica y distinga a la hemorragia uterina con ovulación, de la anovulatoria.(3,4)

Existen numerosos trastornos que producen hemorragia uterina anormal, cualquier lesión en la cavidad uterina como un leiomioma, pólipo endometrial, o endometritis pueden producir un sangrado irregular, dado que estas lesiones no se detectan clínicamente o a menudo el sangrado se diagnostica inicialmente como una hemorragia disfuncional siendo este sangrado cíclico a intervalos regulares y hipermenorreico con manchado intermenstrual(5,6)

La hiperplasia endometrial, puede ser otra causa de sangrado, ocurriendo por estimulación estrogénica sin oposición por parte de la progesterona, se ha descrito la asociación entre hiperplasia de endometrio y carcinoma endometrial. El estudio de Mc Bride (7) sugiere que el potencial maligno de la hiperplasia quística es muy bajo; sin embargo, en las formas proliferativas de hiperplasia, que presenta atípias de la arquitectura y celular, el pronóstico es desfavorable.

Estudios retrospectivos de mujeres con carcinoma endometrial a quienes se realizaron biopsias dos años antes del diagnóstico de cáncer, también mostraron una elevada incidencia de hiperplasia.

Creasman y Weed informaron de la valoración de diferentes métodos de muestreo endometrial. Hoy en día, el sangrado postmenopáusico es una indicación absoluta para una biopsia endometrial preferentemente bajo visión histeroscópica directa.(8)

La fisiopatología del sangrado uterino anormal no ha sido bien precisada. Las explicaciones más frecuentes se basan en las teorías de Sampson en 1912, quien sugiere alteraciones locales sobre la vascularidad uterina, recientemente se han demostrado alteraciones en factores de crecimiento en úteros miomatosos como el factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento beta-transformador relacionada con la hormona paratifoidea y la prolactina.(9,10,11)

Si bien en cualquier paciente con sangrado uterino anormal se sugiere tener una muestra de endometrio, esta se sugiere sea bajo visión directa ya que algunos estudios demuestran que la biopsia con cánula de Novak y el curetaje llegan a dejar hasta más del 60% de la cavidad endometrial sin muestreo, con ello el índice de fallos diagnósticos se incrementa, tendiendo un rango de falsos negativos de 2 – 6% de los casos de hiperplasia y cáncer no son diagnosticados bajo esta técnica sino hasta la histerectomía. (12)

Quizá la causa más frecuente de sangrado uterino anormal sea la presencia de miomatosis uterina, y de estos los miomas submucosos, anteriormente diagnosticados por histerosalpingografía y en la actualidad la histeroscopia es el estándar de oro para el diagnóstico de la patología de la cavidad uterina, primariamente son formados por músculo liso y de ahí se encuentran variantes de acuerdo a sus demás componentes o cuando se complican con hemorragia, necrosis, fibrosis o calcificación, e incluso factores raciales(13)

La ultrasonografía transvaginal ofrece la ventaja adicional del mapeo submucoso, intramural y subseroso con más precisión y correcta definición de la forma y tamaño de las lesiones, empero presenta imitaciones como la diferenciación entre mioma y pólipos endometriales, y las lesiones menores de 4 mm. Siendo demostradas perfectamente ante el estudio histeroscópico.(14)

El sangrado uterino anormal, puede deberse a anomalías estructurales del útero o a lo que se denomina sangrado uterino disfuncional. (15)

Entre las anomalías estructurales se encuentran lesiones benignas, como los pólipos endometriales, los fibromas o miomas uterinos y la adenomiosis. También puede ser la manifestación de un cáncer de endometrio. (16)

En otras ocasiones puede deberse a lesiones a nivel del cérvix o de la vagina, ya sean benignas cancerosas, infecciones crónicas del endometrio (endometritis) o secundarias al uso de dispositivos intrauterinos.

Otras causas de hemorragia uterina anormal, no directamente relacionadas con anomalías estructurales pueden ser de tipo sistémico secundarias al uso de medicaciones que afectan a la producción normal de estrógenos y progesterona, enfermedades médicas crónicas, tales como la Diabetes Mellitus o enfermedades del hígado, riñón, glándula tiroidea o glándulas suprarrenales además de las discrasias sanguíneas como la enfermedad de Von Villebran aunque esta se presente en una pequeña proporción con respecto a las demás. También el estrés físico o emocional puede inducir la aparición de sangrado uterino anormal. (17)

Por sangrado uterina disfuncional se entiende cuando este sangrado anormal, ocurre sin relación a anomalías estructurales del útero o del endometrio y generalmente se diagnostica por exclusión. Generalmente se presenta en pacientes obesas que presentan anovulación secundaria al incremento de la conversión periférica de androstenediona a estrona ya sea por ausencia de cuerpo lúteo o persistencia del mismo, o atrofia de endometrio. (18)

El planteamiento del problema fue ¿Es la histeroscopia el método más confiable para el estudio de sangrado uterino anormal al correlacionarlo con la biopsia endometrial en el Hospital Gea González?

La justificación se basó en que el sangrado uterino anormal es la segunda causa en frecuencia de sintomatología ginecológica. La histeroscopia combinada con biopsia endometrial dirigida, señalan los autores (19), poco a poco viene reemplazado a la dilatación y legrado biopsia fraccionado para el estudio de este síntoma, ya que representa probabilidades de falsos negativos en alta proporción, siendo muy importante en mujeres postmenopáusicas, por la probabilidad de lesión maligna o premaligna y en aquellas con enfermedad sistémica agregada que puedan incrementar la probabilidad de neoplasia. Las histeroscopia es un procedimiento que se realiza de manera ambulatoria generalmente aceptable y muy tolerado por la mayoría de las pacientes.

El diagnóstico por histeroscopia constituye una técnica con alta sensibilidad y especificidad para el estudio de la cavidad uterina, misma que se va incrementando de acuerdo a la capacidad y experiencia de quién la realiza.

Por lo tanto, una histeroscopia con toma de biopsia bajo visión directa deberá considerarse a todas las pacientes con alteraciones de sangrado menstrual, incluso aquellas que no han iniciado vida sexual. (20)

El sangrado uterino anómalo en mujeres, de mayor edad se debe investigar para excluir una hiperplasia adenomatosa con atípicidad celular y adenocarcinoma del endometrio, que es más frecuente observarlo en mujeres perimenopáusicas, sin embargo estos trastornos se pueden desarrollar en mujeres más jóvenes con anovulación crónica durante su vida reproductiva. (21)

El primer pensamiento de todo médico cuando se encuentra ante una hemorragia de este tipo y sobre todo en pacientes perimenopáusicas, deberá relacionarse con cáncer cervicouterino o corporal. El primero puede detectarse con frecuencia mediante la inspección minuciosa, frotis y biopsia en el consultorio, no obstante puede considerarse que se puede eliminar una fuente cervical o vaginal de la hemorragia y se deberá hacer una investigación intrauterina, para descartar carcinoma el cual se detecta en el 15 a 25% de los casos de sangrado en paciente postmenopáusicas, otras causas son: los pólipos o hiperplasia (inducida por estrógenos), los miomas submucosos y la vaginitis senil. (22,23)

El objetivo fue determinar el valor diagnóstico de la histeroscopia en mujeres con sangrado uterino anormal. Evaluar la sensibilidad y especificidad con el histeroscópio estándar correlacionado con el estudio histopatológico de la biopsia endometrial.

La hipótesis calcular la sensibilidad y especificidad de la histeroscopia para detectar la causa del sangrado uterino anormal, asociada con el estudio histopatológico de la biopsia endometrial.

DISEÑO

De validez diagnóstica

Período que cubrió el estudio.

1º de noviembre de 1998 a 31 de diciembre de 2005.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

- Universo del estudio: Expedientes de los pacientes que acudieron a los servicios de consulta externa, de primera vez al hospital General “ Manuel Gea González” por sangrado uterino anormal desde el 1º de noviembre de 1998 a 31 de diciembre de 2005.
- Tamaño de la muestra: Expediente de todas aquellas pacientes que se presentaron a la consulta externa de Ginecología con sangrado uterino anormal, fueron examinadas por medio del estudio histeroscópico, correlacionándose el resultado con el reporte histopatológico de la biopsia endometrial.

Para obtener una especificidad y sensibilidad del 98% sería necesario n=204 expedientes para una p=0.05, sin embargo se tomarán 425 expedientes. (24)

➤ Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes de cualquier edad, con o sin vida sexual activa, hemorragia uterina anormal de tipo hiperpolimenorrea y que acepten la realización del estudio histeroscópico.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con patología que contraindique el procedimiento (cervicovaginitis, enfermedad pélvica inflamatoria activa o aquellas que no acepten el estudio y en mujeres embarazadas)

La biopsia endometrial que se reporte como material insuficiente o inadecuado para el diagnóstico histopatológico.

Variables

Independientes

El método diagnóstico: histeroscopia con biopsia endometrial.
Edad.

Dependientes

Considerar como variable dependiente la sensibilidad y especificidad.

Procedimiento de la captación de información

Revisión de resultados de biopsias de endometrio y de los reportes de histeroscopia.

Hoja de captura de Datos

Base de datos en Excel y se analizarán los resultados con el sistema de estadística SPSS.

CONSIDERACIONES ETICAS

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.

Sección I sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 425 pacientes, en un período de enero de 2004 a diciembre de 2005. Se eliminaron 72 pacientes por muestra insuficiente para el diagnóstico histopatológico. Todos los procedimientos se realizaron con histeroscópio Karl Storz de 5 mm tipo Bettocchi, empleando solución fisiológica como medio de distensión, usando un sistema de asa ciega y la mínima presión necesaria, bajo la técnica de acceso por vaginoscopía descrita por Bettocchi.(25)

El rango de edad fue de 19 años a 77 años, con promedio de 41.6 ± 9.04 años. (Tabla y Gráfica 1)

En este estudio la mayor cantidad de pacientes 46.12% corresponde a las edades entre los 41 y 50 años. (Tabla 1)

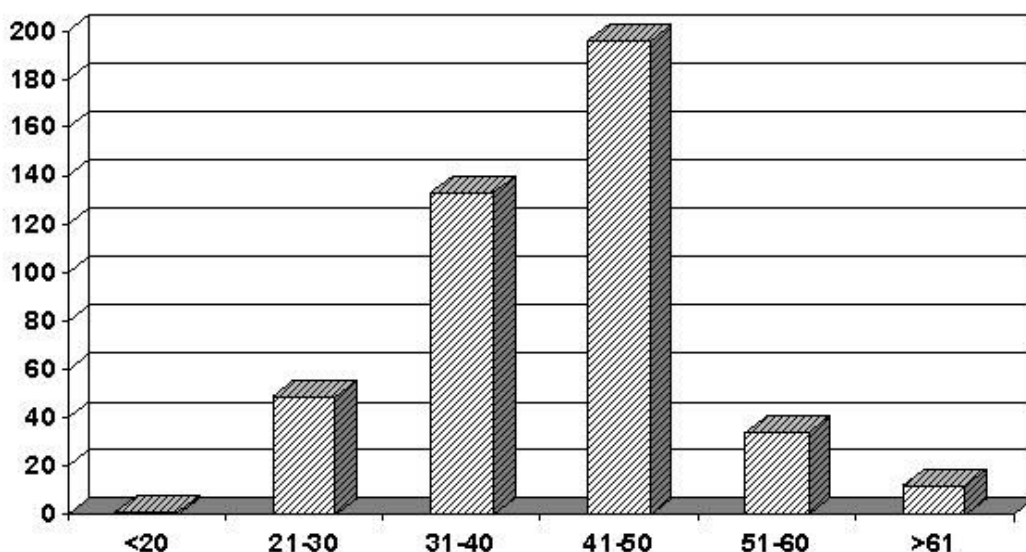
Tabla 1. Edad de las pacientes que fueron incluidas en el estudio

Edad	Casos	%
<20	1	0.24
21-30	49	11.53
31-40	133	31.29
41-50	196	46.12
51-60	34	8.00
>61	12	2.82

425

Promedio 41.5764706
D.Std. 9.04127912

gráfica 2. Distribución por edad de la pacientes incluidas



La histeroscopia presentó una sensibilidad y especificidad del 76% y 44% respectivamente. Los valores predictivos positivos y predictivos negativos fueron .75 y .44 respectivamente. (tabla 2) No se presentaron complicaciones inherentes a la realización del procedimiento en consultorio.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de histeroscopia con biopsia endometrial

	S	N
S	186	62
N	56	49

Sensibilidad= 0.76859504

Especificidad= 0.44144144

Valor predictivo positivo= 0.75

Valor predictivo negativo= 0.44144144

En nuestra clínica de histeroscopia los principales diagnósticos de envío fueron sangrado uterino anormal (SUA) 0.24%, miomatosis uterina 1.65%, infertilidad 4.24%, sangrado genital postmenopáusico (SGPM), dolor pélvico crónico (DPC)11.76, cavidad normal 3.29%, poliposis 1.18%, cáncer (Ca) 4.94%, otros 65.88%. (tabla 3)

De las pacientes en el que el diagnóstico de envío fue descartar cáncer, se confirmo diagnóstico del mismo en el 4%.

Los principales hallazgos histeroscópicos fueron cavidad normal 31%, miomatosis 22%, casos para descartar cáncer endometrial 4%, pólipo endometrial 9%, atrofia endometrial 6%, otros 26%. (tabla 4)

Tabla 3. Principales diagnósticos de envío

Dx. Envío	Casos	%
SUA	280	0.24
Miomatosis	50	1.65
Infertilidad	29	4.24
SUPM	21	6.82
DPC	18	11.76
Cav. Normal	7	3.29
Poliposis	5	1.18
Ca	1	4.94
Otros	14	65.88
total	425	

Grafica 3. Distribución esquemática de diagnósticos de envío

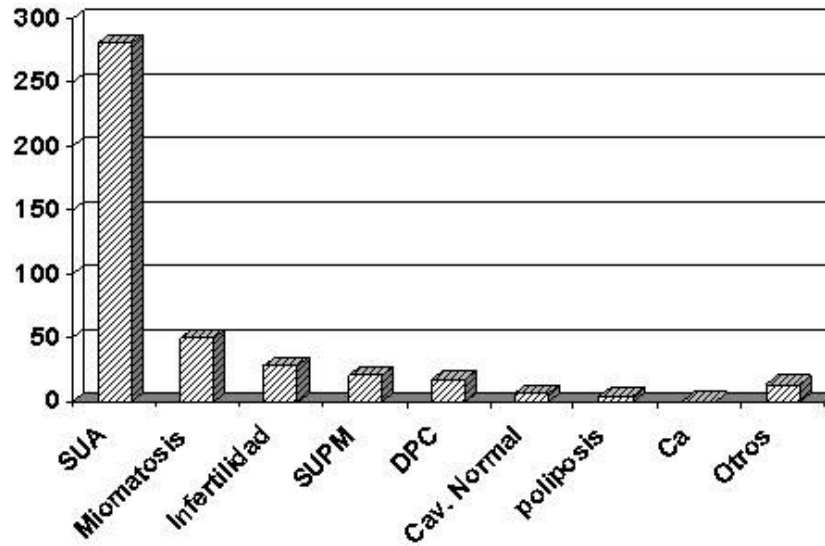
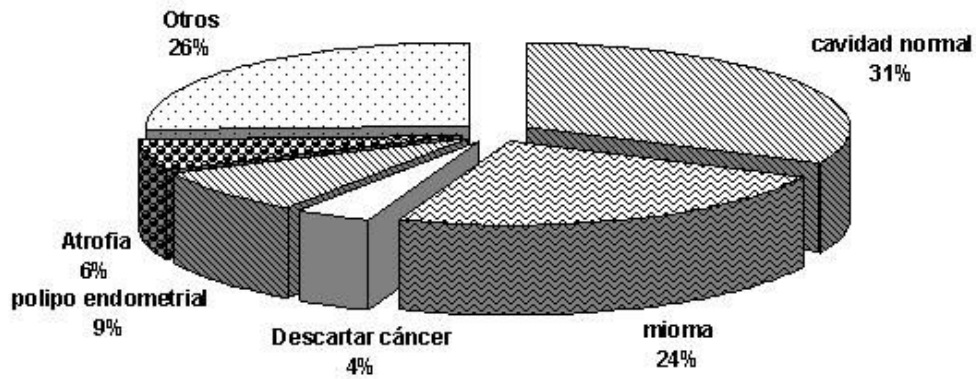


Tabla 4. Hallazgos histeroscópicos

Hallazgos	Casos	%
Cavidad normal	136	31
Mioma	100	24
Cáncer	17	4
pólipo endometrial	38	9
Atrofia	24	6
Otros	110	26
	425	

Gráfica 4. Hallazgos histeroscópicos



DISCUSIÓN

Las variables demográficas fueron similares a las reportadas por la literatura. Aproximadamente el 5% de los casos de sangrado se presenta en adolescentes y el 56% en mujeres mayores de 40 años de edad.

Los diagnósticos más importantes en las pacientes que se realizaron el estudio histeroscópico son sangrado uterino anormal, infertilidad y pérdida gestacional recurrente. En estos casos podemos encontrar adherencias laxas, fibrosis, miomas, pólipos y malformaciones congénitas. Siendo posible realizar biopsias de endometrio bajo visión directa. Se conoce que existen factores de riesgo pudiendo ser estos, la obesidad con o sin resistencia a la insulina, el ejercicio excesivo y estrés emocional.

Neis y cols., por tanto, llegan a la conclusión de que la combinación de histeroscopia y biopsia puede reducir prácticamente a ceros los falsos negativos del diagnóstico histeroscópico de los diagnósticos de patología endometrial

El hecho de que la hiperplasia endometrial sea más frecuente en las pacientes perimenopáusicas que en las menopáusicas, puede favorecer la detección precoz de lesiones precursoras de cáncer de endometrio identificando macroscópicamente los posibles focos de malignidad dentro de un endometrio difusamente engrosado por la hiperplasia, por supuesto con una adecuada capacitación y con base a la experiencia de la práctica diaria.

En otros casos, por ejemplo el adenocarcinoma endometrial puede ser localizado y afectar toda la mucosa endometrial la cual se halla uniformemente engrosada, con una superficie irregular, polipoide color pálido. En algunas áreas podemos observar hemorrágicas y una vascularización aumentada, con vasos gruesos y tortuosos. Este aspecto junto con una consistencia friable y la presencia de áreas de necrosis que sangran con facilidad, pueden ayudarnos al diagnóstico. Las formas localizadas o focales son más propias de las pacientes postmenopáusicas, probablemente porque en estas las lesiones malignas suele originarse a partir de un sustrato de hiperplasia endometrial previa o en el seno de un endometrio atrófico, delgado y liso. En estos casos, la formación polipoide, focal o circunscrita, resulta fácilmente identificable del resto de la mucosa endometrial, siendo en ocasiones de difícil diagnóstico diferencial con un pólipo endometrial benigno o secundariamente invadido por un carcinoma adyacente muy circunscrito.

La correlación diagnóstica de la histeroscopia con respecto al estudio histopatológico es bastante elevada ya que si bien varía de unos autores a otros, suele superar el 90%. Para Hamou(16), es del 94%, para Taddei y cols.(17) Comunica una sensibilidad del 91,11% y una especificidad del 99,58%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 99,84%.

Los resultados que se obtienen en el diagnóstico histeroscópico de los precursores del adenocarcinoma endometrial. Uno y cols., corroboran los hallazgos de otros trabajos que sitúan la eficacia diagnóstica de la histeroscopia para la hiperplasia endometrial entre el 56% y el 82% y siguiendo los criterios diagnósticos de Mencaglia y Perino⁽⁸⁾, llegan a la conclusión de que el valor predictivo positivo (VPP) es del 63,53% y el valor predictivo negativo (VPN) del 79,40%. Ribero⁽⁹⁾ solo diagnóstica entre el 25 y el 28% de las hiperplasias endometriales.(21)

CONCLUSIÓN

El grupo de edad más afectado se ubica en mujeres en la quinta década de la vida.

Se determinó el valor diagnóstico de la histeroscopia en mujeres con sangrado uterino anormal. Evaluando la sensibilidad y especificidad con el histeroscópio estándar obteniendo una correlación histeroscopia / biopsia endometrial de 76% y 44% respectivamente, aun así, concuerdan con lo reportado en la literatura

Nuestra clínica de histeroscopia es un centro de entrenamiento para médicos ginecólogos interesados en el desarrollo de conocimiento y habilidad de las técnicas histeroscópicas, lo que podría ser un factor importante en la disminución de la sensibilidad y especificidad, debido a la curva de aprendizaje.

En la mayoría de los casos en que existía una hiperplasia en la biopsia se corroboraba, en este estudio el 50% aproximadamente de las pacientes pertenecen a un período postmenopáusico para este estudio

La histeroscopia moderna tiene principalmente el objetivo de identificar lesiones de la cavidad uterina siendo el diagnóstico principal de envío el de sangrado uterino anormal, en nuestro centro.

Se concluye que la histeroscopia es un método simple, rápido, bien tolerado y preciso para evaluar la cavidad uterina en pacientes con sangrado uterino anormal, pérdida recurrente de embarazo, sangrado genital posmenopáusico, infertilidad, cáncer endometrial.

Se detecto que la causa del sangrado uterino anormal, asociada con el estudio histopatológico de la biopsia endometrial. La biopsia endometrial convencional tiene significado clínico cuando reporta resultados positivos, sin embargo cuando el resultado es negativo, deja una gran cantidad de interrogantes acerca de la posibilidad de estar enfrentando patología endometrial focal como explicación del sangrado, como en el caso de los reportes de cavidad normal en pacientes sintomáticas.

La histeroscopia, además de tener un papel muy importante en el diagnóstico de lesiones endometriales, resulta de gran utilidad por las implicaciones terapéuticas que ello conlleva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baggish Michel S, John A. Rock y cols. Histeroscopia quirúrgica. Te Linde; Capitulo 20, Pág 431-457; Edit: Panamericana. México, DF 1996.
2. Choo Y, et al. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstet and Gynecol* 1985;66(2):225-228.
3. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73: 413-416.
4. Perrone G. De Angelis C. et al. Hysteroscopic findings in postmenopausal abnormal uterine bleeding: a comparison between HTR users and non-users. *Maturitas* 2002;43:251-255.
5. Ferenczy Alex. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003;45:1
6. Franklin D, Loffer. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D and C for abnormal uterine bleeding: The value of negative hysteroscopic view. *Obstet and Gynecol* 1989; 73: 16-20.
7. Charles M. Bleeding Problems and Treatment. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(4): 928-939.
8. Gimpelson R, Rappold H. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-492.
9. De Jong P, Doel F, Falconer A. Outpatient diagnostic hysteroscopy. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:299-303
10. Marsh MM, Malakooti N, Taylor NH, Findlay JK, Salamonsen LA. Endotheline and neutral endopeptidase in the endometrium of women with hemorrhagia. *Human Reprod* 1997;12;2036:2040.
11. Towbin NA, Gviyazda IM, March CM. Office the hysteroscopic versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1678-1682
12. Barbot J, Parent C. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73: 413-416 B, Dubuisson J. Contact hysteroscopy : Another method of endoscopic examination of uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1980;5: 721-726
13. Townsend D, Fields G, McCausland A. Diagnostic and operative hysteroscopy in the management of persistent postmenopausal bleeding. *Obstet and Gynecol* 1993; 82: 419-421.
14. Ben Hmid R, Mahoub S, Soughizane et al. Value of ambulatory diagnostic hysteroscopy. A review of a series of 292 cases. *Tunis Med* 2000;78(10):600-606.
15. Nagele Fritz, O'Connor Hugh. 2500 Outpatient Diagnostic Hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996;88;87-92. *Laparoscop* 1995;2(4 suppl):S3-S4.
16. Brenner PF. Introduction to management of bleeding disorders in women: the role of the obstetricians-Gynecologist. *Am J. Obstet Gynecol* 1996;175:761-762.

17. Mencaglia L, Perino A, Hamou J. Hysteroscopy in Perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med* 1987;32: 577-82
18. De Jong P, Doel F, Falconer A. Outpatient diagnostic hysteroscopy. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:299-303
19. Nagele Fritz, O'Connor H, Baskett T. et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertil Steril* 1996;65:1145-1150
20. Paul F, Dijkhuizen H.L.J, Ben W.J. et al. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003;45:275-282.
21. Rogers PA, Lederman J, Taylor NH, Healy DL. Endometrial vascular smooth muscle estrogen and progesterone receptor distribution in women with and without menorrhagia. *Human reproduction* 1996;11:2003-2008.
22. Serden S. Diagnostic Hysteroscopy to evaluate the causes of abnormal uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology Clinic of North America*. 2000;27(2):277-286
23. Yoshida M, Ohtsuru A, Somejima T, Okasaki M, Fujishita A, Ato M et al. Involvement of parathyroid hormone related peptide in proliferation activity of human uterine leiomyomas. *Endocr J* 1999. 46: 81-90.
24. Moreno AI, Cano-Valle F, García RH. Evaluación de pruebas diagnósticas, epidemiología Clínica. 2da. Ed Interamericana, Mc Graw Hill 1994
25. Bettocchi S, Lovero G, Pansini N, Selvaggi L. Outpatient Hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol*