



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



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

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

**“LA PATOLOGIA ENDOMETRIAL MAS FRECUENTE EN EL HOSPITAL
JUAREZ DE MEXICO DE ENERO DEL 2002 A DICIEMBRE DEL 2004”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. ROBERTO CARLOS PEDRAZA GARCIA

**REVISOR DE TESIS:
DR. JESUS SANCHEZ CONTRETRAS.**

**TUTOR DE TESIS:
DR. MARCOS R. HERNANDEZ FIERRO.**



MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2008



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. LUIS DELGADO REYES

Jefe de la División de Enseñanza del Hospital Juárez de México

DR. JESUS SANCHEZ CONTRERAS.

Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia
Hospital Juárez de México.
Profesor Titular del Curso Universitario de Postgrado.
Revisor de Tesis.

DR. MARCOS R. HERNANDEZ FIERRO.

Médico Adscrito del Hospital Juárez de México.
Tutor de tesis.

**Con especial dedicatoria:
A mis padres, esposa e hijos...
Por su apoyo y paciencia...**

Agradecimientos sincero:

**DR. Marcos R. Hdez. Fierro
DRA. Evelyn Cortes M.
DR. José Maria M.**

INDICE

TITULO.....	4
INTRODUCCION.....	5
MARCO TEORICO.....	8
EPIDEMIOLOGIA.....	19
DIAGNOSTICO.....	23
JUSTIFICACION.....	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
HIPOTESIS.....	39
OBJETIVOS.....	40
CONSIDERACIONES ETICAS.....	41
MATERIAL Y METODOS.....	42
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	44
RESULTADOS.....	45
DISCUSION.....	52
CONCLUSIONES.....	56
RECOMENDACIONES.....	58
BIBLIOGRAFIA.....	59

TITULO

LA PATOLOGIA ENDOMETRIAL MÁS FRECUENTE EN EL
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO DE ENERO DEL 2002 A
DICIEMBRE DEL 2004.

INTRODUCCION

Las hemorragias uterinas anormales (HUA), se definen por la presencia de un sustrato histopatológico uterino, son muy frecuentes, sobre todo en las edades que limitan la vida genital reproductiva: perimenopausia.

Las hemorragias genitales plantean un problema diagnóstico doble: puesto que la evaluación del volumen menstrual es meramente subjetivo así como el de establecer que la causa sea específicamente estructural. Por último, siempre hay que tener presente la posibilidad de etiologías estructurales benignas y de origen neoplásico capaces de presentarse en forma concomitante.

Cabe señalar, que para que se lleve a cabo una menstruación normal, se debe de tener en cuenta de que exista un desarrollo armonioso del endometrio y una hemostasia eficaz. Toda afección que altere cualquiera de estos elementos producirá un cuadro hemorrágico genital anormal.

Se ha establecido que ambos tejidos del útero (miometrio y endometrio) se pueden llegar a formar lesiones tumorales tanto benignas como malignas dentro de los años fértiles de la mujer, ejemplo de éstos son los pólipos endometriales (constituidos por estroma y tejido glandular del endometrio) que pueden adoptar diversos tamaños en la cavidad endometrial y asociarse a cáncer endometrial.

Otro ejemplo lo constituyen los fibroleiomiomas uterinos, que consisten en células miometriales con diversos grados de tejido fibrótico, éstos pueden estar completamente en tejido miometrial (intramurales), protruir en la cavidad uterina (submucosos) así como en la periferia uterina (suberosos). Otros sitios de localización son los intraligamentarios y a nivel cervical (3).

Gracias a una serie de estudios complementarios a la clínica (ultrasonografía, biopsia endometrial, histerosalpingografía, resonancia magnética, tomografía axial computarizada, etc.) así como el estudio histopatológico, se han podido estudiar de mejor forma a las pacientes que acuden por un cuadro hemorrágico uterino anormal secundario a lesiones benignas y/o malignas.

Los cuadros sintomáticos de hemorragia uterina anormal casi siempre son causados por miomatosis uterina y pólipos endometriales, por lo tanto un mejor conocimiento de su patogenia nos llevará a un mejor plan terapéutico óptimo y por consiguiente impactar en una de las principales causas de demanda de consulta al servicio de ginecología (3).

MARCO TEORICO

Una hemorragia uterina anormal puede tener diferentes causas, principalmente el período de la perimenopausia. Como primer objetivo para evaluar una paciente que consulta por un cuadro de hemorragia es el de establecer un diagnóstico más exacto y con la utilización del método menos invasivo posible; una historia clínica y exámen físico, proveen un fundamento para poder iniciar el cauce de la evaluación (5).

En un cuadro de hemorragia uterina anormal se deben considerar 4 posibles etiologías: primero lo relacionado a una gestación (aborto, embarazo ectópico, alteraciones del trofoblasto, deciduítis, etc.). Segundo: las alteraciones funcionales de hemorragia por anovulación. Tercero: las afecciones de la coagulación y por último al factor estructural (incluyendo lesiones benignas y precancerosas).

Por lo tanto, debemos de guiar un adecuado diagnóstico seleccionando los procedimientos óptimos (menos invasivos y sencillos) para tratar de excluir lesiones estructurales causantes de la hemorragia en pacientes en etapa reproductiva, ya que es frecuente encontrar más de una causa concomitante del cuadro como: miomatosis uterina más hiperplasia endometrial; pólipos endometriales más cáncer endometrial.

Por lo anterior se debe de realizar una evaluación sistemática de toda paciente que acude con cuadro de hemorragia uterina para determinar un diagnóstico y tratamiento adecuados (5).

La probabilidad de encontrar diferentes etiologías de una hemorragia uterina anormal es principalmente con base a la edad reproductiva de la mujer. Por ejemplo las causas anatómicas (pólipos, miomatosis, cáncer de endometrio), se presentan de acuerdo a la mayor edad de la paciente (1). Otra causa que se manifiesta como hemorragia uterina son los casos de enfermedad por ovario poliquístico causante de alteraciones funcionales y estructurales en la paciente (5).

Se ha encontrado incluso asociación de hemorragia uterina con endometriosis que puede ocasionar falla ovárica si se sitúa en el ovario, así como cuadros de adenomiosis (implantación intramural de tejido endometrial) capaces de condicionar el cuadro secundario a interferir con la contractilidad uterina (22).

En la perimenopausia debido a la disminución de la función ovárica se condiciona un cuadro de hemorragia uterina aparentemente de origen funcional, pero no está exenta de tener como causa una lesión maligna ó incluso como complicación de una gestación; ya que en éstas pacientes no existe un patrón de sangrado específico presente en ésta etapa y las causas estructurales son frecuentes (5).

La patología hemorrágica disfuncional no se le toma la importancia adecuada, ya que puede causar confusión y es precisamente ésta parte de la patología del endometrio a la que se le debe de poner más atención tanto desde el punto de vista ginecológico e histopatológico.

Se ha visto que el 20% de las mujeres en la etapa reproductiva acuden al médico por infertilidad ó por cuadros hemorrágicos, de ellas el 70% tienen como base un trastorno funcional y a la mayoría de las pacientes se les debería de realizar una toma de biopsia endometrial previa y cuyo resultado descansa en gran medida la terapéutica correcta. En ocasiones las causas hemorrágicas funcionales se asocian frecuentemente a las lesiones anatómicas, tales son los casos de hiperplasia endometrial ó carcinoma que pueden surgir y desarrollarse en el seno de un trastorno hormonal que primero produce un sangrado funcional.

Las causas anatómicas de una hemorragia uterina anormal en mujeres en edad reproductiva son más frecuentes que en otras de otro grupo de edad, ya que varían de una mujer a otra de acuerdo al grupo de edad, hasta la mitad de todas las mujeres mayores de 35 años presentan fibroleiomiomatosis pero la mayoría son asintomáticas.

No se ha podido identificar con claridad cual es el mecanismo por el cual los fibroleiomiomas causan la hemorragia, se ha propuesto diversas teorías: ulceración de la tumoración, anovulación, alteración de la contractilidad uterina, aumento de la superficie del endometrio etc. (10).

Pero actualmente se menciona que es secundario a una alteración del factor de crecimiento vascular uterino que condiciona un aumento en el número de vasos en el miometrio, con ectasia y fragilidad en sus capas por alteración en la matriz extracelular, lo que condiciona su fácil ruptura (3).

Las hemorragias uterinas se presentan con más frecuencia en pacientes en el periodo perimenopáusico y la principal causa es la miomatosis uterina que tiene un patrón clínico diverso, desde simplemente un goteo ó manchado hasta la hemorragia profusa, capaz de causar desde problemas sociales hasta ameritar internamientos por anemia. Se ha visto que principalmente en la paciente posmenopáusica su cuadro de hemorragia es mínimo (4).

Actualmente más autores están de acuerdo que la miomatosis sintomática se presenta en un 20% a 40% en pacientes en etapa reproductiva y son la principal indicación de histerectomía en los Estados unidos; mientras que en mujeres asintomáticas la prevalencia encontrada fue de un 33% en un estudio realizado (5).

La asociación de miomatosis uterina y patología endometrial se incrementa de acuerdo a mayor edad de las pacientes y aparentemente declina en la menopausia, pero esto puede cambiar si a la paciente se le expone a tratamiento hormonal. La asociación se ve en aumento dado que se ha visto que el tratamiento hormonal de reemplazo aumenta el riesgo de miomatosis y de hiperplasia de endometrio (cuando no existe oposición a estrógenos) pero se requieren de más estudios para aclararlo (5).

Otro punto que apoya la asociación de patología benigna uterina con patología endometrial agregada es la obesidad por aumento de estrógenos endógenos circulantes. Es relativamente común que el diagnóstico de miomatosis uterina sea hallazgo; ya que la mayoría de los casos son asintomáticos y raramente se malignizan. Así algunos expertos han encontrado la asociación con pólipos endometriales causantes de la sintomatología hemorrágica.

Existe controversia, de que si el crecimiento rápido de un mioma predispone a una neoplasia principalmente en pacientes posmenopáusicas, ya que se ha visto que los leiomiomas se presentan en tumores que crecen en forma aumentada y en pacientes de edad avanzada.

Se ha manifestado que la asociación de miomatosis y sarcomas se sitúan entre 0.001% y 0.29% (5). Nunca se ha establecido que surja un leiomiosarcoma en mioma benigno (9).

Actualmente más autores mencionan, que la mayoría de los pólipos son asintomáticos aunque se ha demostrado que en el período perimenopausico presentan goteo hemorrágico y dismenorrea. Aún así el mecanismo de hemorragia no es conocido principalmente de los pólipos pequeños (menores de 1 cm. de diámetro) que tienden a una regresión espontánea en mujeres premenopáusicas y los pólipos de mayor diámetro (mayores a 1.5 cm.) pueden tener mayor predisposición a cambios malignos ó presentarse en forma concomitante con alguna atíпия endometrial (31).

En diferentes estudios la prevalencia de pólipos endometriales en mujeres con hemorragia uterina se descubrió una asociación en un 25 % y en otros estudios el 33%; los pólipos pueden ser de 2 tipos: funcionales que se presentan en pacientes jóvenes y que responden a estímulos hormonales y los no funcionales en pacientes de mayor edad y se asocian a carcinomas.

La causa del sangrado ha sido poco estudiada, se menciona que es debida a receptores de estrógenos y progestágenos localizados en el epitelio glandular y el estroma del pólipo, actuando de forma discordante con cambios del endometrio (3).

Los pólipos endometriales son tumoraciones benignas, localizadas sobre el estroma endometrial, cubiertos por epitelio y contienen glándulas, estroma y un vaso sanguíneo. Se caracterizan por presentar hemorragia uterina en mujeres en edad reproductiva y en etapa posmenopáusica (31).

Se ha propuesto que el reporte de la prevalencia de pólipos endometriales es del 4% al 44% y en otros estudios han demostrado que del 20% al 25% de las mujeres en su vida han cursado con un pólipo endometrial, hechos encontrados en estudios de patología de piezas quirúrgicas y biopsias endometriales indicadas por cuadros hemorrágicos (28).

En algunas series sugieren que el cambio a malignidad de un pólipo endometrial se sitúa entre el 0.5% y 4.8% este riesgo esta dado a la mayor edad de la paciente, periodo menopáusico, presencia de hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus; es raro encontrar malignidad de un pólipo en mujeres premenopáusicas (3).

Los pólipos endometriales raramente dan inicio a una malignidad pero lo que más frecuentemente predisponen es aun cambio hiperplásico endometrial principalmente en pacientes de alto riesgo, por tal se debería de realizar una histeroscopia para su mejor estudio histopatológico a ésta población (34).

Los pólipos y miomas son frecuentes en mujeres mayores de 35 años y son una de las principales causas de hemorragia uterina anormal (50%) en mujeres premenopáusicas así como la indicación de tratamiento quirúrgico. Aunque estas patologías representen la principal causa del cuadro, los médicos no deben pasar por alto la posibilidad de cáncer endometrial principalmente en mujeres perimenopáusicas ya que la incidencia de cáncer aumenta con la edad.

Por esto el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) decide realizar valoración endometrial en toda paciente mayor de 35 años con cuadro de hemorragia uterina anormal ó menores que presenten ciclos anovulatorios y que cursen con factores de riesgo para patología endometrial (7).

El endometrio es un tejido en constante cambio, con una intensa actividad proliferativa en la mujer en edad reproductiva, posterior a la falla ovárica (menopausia) se presenta atrofia y falla de la función glandular endometrial, evolucionando a fibrosis y riesgo a la presencia de hiperplasia endometrial durante la exposición a estrógenos (2).

El desencadenamiento de ciclos anovulatorios con el desarrollo alterado del endometrio, produce engrosamiento y fragilización de la mucosa endometrial y por lo tanto la presencia de hemorragias y engrosamientos endometriales progresivos, que no sólo corresponde a un aumento de volumen de la mucosa, si no también a un trastorno de la maduración celular (19).

El diagnóstico de hiperplasia endometrial puede establecerse sólo con el reporte histopatológico de la muestra, desgraciadamente se carece de un método fiable y de empleo común para detectar una hiperplasia endometrial en mujeres asintomáticas, de tal manera que las pocas pacientes que presentan una hiperplasia endometrial no son diagnosticadas hasta que presentan el cuadro hemorrágico (9).

EPIDEMIOLOGIA

La hiperplasia endometrial es el principal y más común diagnóstico en mujeres posmenopáusicas y cuya sintomatología característica es el sangrado uterino, que puede ser secundario a exposición a estrógenos endógenos (ciclos anovulatorios, enfermedad por ovarios poliquísticos) y exógenos (THR) (21).

Múltiples estudios han presentado que las mujeres con ingesta de estrógenos sin tratamiento de oposición a éstos tienen un incremento del riesgo de presentar carcinoma endometrial. Éste incremento es substancialmente de acuerdo al tiempo de uso, dosis e incluso se ha observado su presencia de hasta después de 5 años de haber discontinuado el tratamiento. Por tanto la adición de una progestina elimina el riesgo de carcinoma endometrial (20).

El cáncer de endometrio afecta al 10% de todas las patologías malignas en mujeres en Europa, principalmente las mujeres con el antecedente de afecciones del colon, mama y ovarios así como antecedentes familiares de sufrir patología endometrial. Un inadecuado tratamiento quirúrgico primario significa un incremento en el costo de la terapia de recuperación ó tratamiento adicional postquirúrgico y por consiguiente un efecto negativo en la sobrevivencia de la paciente (16).

El cáncer de endometrio representa una de las 10 neoplasias ginecológicas más curables (99%) de todos los cánceres uterinos. Se forman de las glándulas del endometrio y son conocidas como carcinoma endometrial. El cáncer endometrial es el más frecuente en los Estados Unidos, principalmente en la sociedad afroamericana por razones genéticas y representa mayor índice de morbilidad y mortalidad por el poco acceso de la atención médica que representa el diagnóstico y tratamiento quirúrgico (histerectomía) tardío de la patología (6).

La edad de presentación más frecuente es alrededor de la sexta década de la vida con mayor tasa de incidencia; hay 12 casos por 100,000 mujeres alrededor de los 40 años y el 84% de los casos, en mujeres de 60 años (33).

El índice más alto de presentación es en la menopausia y el 50% se presenta en mujeres con factores de riesgo (obesidad, terapia de reemplazo hormonal, menarca temprana, menopausia tardía y nuliparidad) (17).

Actualmente se le da también importancia a la proteína llamada Adiponectina, que es una hormona recientemente descubierta, que es secretada por los adipositos con actividad antidiabética y antiaterogénica, que se ha visto que sus niveles séricos están disminuidos en condiciones de insulina-resistencia e hiperinsulinemia, condicionando obesidad y diabetes tipo2, así como un factor de riesgo para cáncer endometrial (32).

El contacto continuo con estrógenos es el principal factor de riesgo ya que como es conocido produce una estimulación permanente el endometrio y generando así una hiperplasia endometrial. Se ha visto que una paciente con reporte de hiperplasia endometrial sin atípias tiene un bajo riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en comparación con los de resultado positivo para atípias, que alcanza el 25% de riesgo para cáncer (16).

Aproximadamente del 5% al 10% de las mujeres en etapa posmenopáusica es secundaria a carcinoma endometrial, pero en mujeres premenopáusicas la prevalencia de cáncer está determinada por la presencia de factores de riesgo, por tal se deberán de tomar muestras de endometrio en éstas pacientes para su estudio histopatológico (17).

Como se ha señalado la hemorragia uterina anormal es uno de los principales motivos de consulta ginecológica y el cáncer de endometrio representa el 10% de las causas. Se ha reportado que cerca del 60% y 70% no se evidencia causa orgánica (8).

DIAGNOSTICO

Aunque si bien una historia clínica adecuada no es específica para afrontar un diagnóstico de hemorragia uterina anormal, algunas preguntas nos guiarán al diagnóstico como son: edad, peso, patrón menstrual, paridad (anovulación) y problemas médicos agregados (coagulopatías). La exploración física es crucial por eficiente y segura, puede ser difícil determinar el origen pero deberá practicarse escrupulosamente (5).

El abordaje final de las pacientes con hemorragia genital deberá realizarse de acuerdo a los resultados obtenidos de los estudios de imagen (rayos x, ultrasonido endovaginal, histerosalpingografía etc.) y de laboratorio (citología endometrial).

Se han hecho varios estudios para evaluar cuál de los procedimientos, tanto radiológicos y toma de biopsia endometrial sean los más efectivos párale estudio de éstas pacientes. Éstos estudios realizados han determinado que para el diagnóstico de hemorragia uterina en la mujer posmenopáusica, el reporte de un ultrasonido endovaginal no redujo la necesidad de realización de una toma de muestra endometrial, ya que se observó que en el 4% de las pacientes en estudio, no se llegó a un diagnóstico, así como en gran número de casos (50%) se encontraron falsos positivos (13).

El diagnóstico histopatológico es muy útil para el manejo de las pacientes con hemorragia uterina anormal, por lo que debe de existir buena comunicación entre ambas especialidades (ginecología y patología) ya que pueden existir tanto falsos positivos como negativos y ante un resultado negativo no se garantiza la ausencia de enfermedad.

Un resultado falso negativo puede ser ocasionado por mala toma de la muestra, su mala preparación ó de un error en la interpretación, ya que un patólogo no debe de realizar un diagnóstico equivocado, particularmente de malignidad (25).

Aunque si bien se ha reportado un mínimo de error en el diagnóstico de hiperplasia endometrial y/o cáncer en las muestras reportadas como inadecuadas, la mayoría de los resultados registrados como “insuficientes” es secundario a un endometrio atrófico y no asociado a hiperplasia ó cáncer (27).

En años recientes los autores están de acuerdo en mencionar que el USG endovaginal y la toma de biopsia endometrial deberán ser utilizados con reserva como primer paso en el diagnóstico, ya que notaron que en un endometrio mayor a 5mm la sensibilidad de ambos era similar y que en un endometrio menor de 5 mm la probabilidad de malignidad es bajo. Se han publicado otros estudios que indican que el ultrasonido endovaginal puede usarse para excluir patología endometrial, ya que se ha presentado que el riesgo de cáncer y patología endometrial es baja sí se cuenta con un engrosamiento endometrial menor a 4mm (8).

Por último se ha propuesto que las pacientes con resultado “normal” en ambos estudios y con persistencia de la sintomatología se deberán de realizar una histeroscopia con toma de biopsia para diagnosticar patologías sobreagregadas (13).

La innovación de procedimientos diagnósticos como el ultrasonido doppler-color y el ultrasonido de tercera dimensión han sido desarrollados, pero aún se requiere de más estudios de investigación para valorar su uso (5).

Dentro de los estudios más practicados están los siguientes: la biopsia endometrial y ultrasonido endovaginal. La biopsia endometrial se puede realizar de dos formas con la utilización de la cánula de Pipelle ó por legrado uterino instrumental, la medición del engrosamiento endometrial por ultrasonido está aumentando su uso en mujeres posmenopáusicas con hemorragia uterina candidatas a la toma de biopsia endometrial (13).

Se habla de que cerca del 60% de toma de tejido endometrial por legrado instrumental el diagnóstico no es exacto para determinar el origen de las lesiones focales (pólipos y fibromas). En relación con la toma de muestra con la cánula de Pipelle se alcanza una sensibilidad del 99% para cáncer endometrial y una especificidad del 91%, para determinar una hiperplasia endometrial la sensibilidad es del 81% y una especificidad del 98%.

En lo que respecta a un resultado de material insuficiente el 12.8% se presenta con la cánula en comparación con el 9.5% del legrado instrumentado (5). En un estudio de 496 biopsias endometriales en mujeres posmenopáusicas, la prevalencia de hallazgos de anormalidades fue del 2% y en otro estudio de un total de 801 biopsias en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas fue del 6% (24).

El estudio histopatológico en pacientes con cuadro de hemorragia uterina anormal frecuentemente revela el tipo de alteración funcional y ayuda al tratamiento correcto. Se ha observado que la biopsia revela hasta un 77% de los pacientes con ciclos anovulatorios y de éstos el 44% presentó hiperplasia endometrial y el 41% proliferación anormal endometrial y el resto (15%) atrofia endometrial (18).

La biopsia endometrial es un procedimiento común para obtener un diagnóstico específico en pacientes con cuadro de hemorragia uterina anormal, es relativamente fácil de obtener con algunos riesgos como son: dolor, sangrado, estenosis cervical y atrofia; por lo que se han realizado estudios para mejorar las condiciones cervicales para su manipulación, como lo es la utilización de prostaglandinas 3 horas previos a la toma de muestra en pacientes perimenopaúsicas pero con resultados no satisfactorios e incluso han presentado mayor dolor pélvico posterior al procedimiento (14).

El incremento de toma de biopsias ya sea por cánulas ú otros métodos se ha incrementado por su facilidad de la toma ya que no se necesita de medicación anestésica, pero el problema que enfrenta el patólogo para su interpretación adecuada es la falta de historial clínico de la paciente (historia menstrual, edad, menopausia, uso de hormonales u otro medicamentos como tamoxifen) capaces de modificar un diagnóstico. (35).

El ultrasonido es un procedimiento diagnóstico no invasivo y barato para detectar patología endometrial, aunque no es específico y no cuenta con un signo patognomónico que complemente a los demás

estudios, en general se acepta que las características de hiperecogenicidad y textura heterogénea sugieran alto riesgo de cáncer así como la determinación de el grosor de un endometrio igual ó mayor a 5 mm ó con cuadro de hemorragia persistente inexplicable.

En pacientes perimenopaúsicas se requiere de toma de muestra endometrial para su estudio complementario, ya que si se documenta una hiperplasia endometrial en ocasiones es necesario de realización de legrado uterino instrumentado, para la obtención de mayor cantidad de tejido para su mejor estudio posterior (21).

En manos inexpertas, la medición del grosor endometrial será inapropiada e inexacta, ya que la figura endometrial no es constante y geométrica, ya que se visualiza entre dos líneas y por lo tanto sobreestimada; así como ser distorsionada por fibromas submucosos ó intramurales (23).

Sí se detecta por ultrasonido en reposo un endometrio menor a 5 mm (atrófico) y con persistencia de hemorragia se requerirá de toma de histeroscopia para determinar el origen del cuadro (11). Se ha observado que sí se rebasa éste umbral se encuentran alteraciones histológicas con una sensibilidad del 90%, especificidad del 48% y un valor predictivo positivo del 9% y negativo del 99%.

Con un resultado ultrasonográfico normal la sensibilidad baja al 81%, un valor predictivo positivo del 8% y negativo del 95% (24). Sí el endometrio tiene una apariencia irregular ó presencia de tumoraciones, se sugiere la realización de sonohisterografía para determinar la presencia de pólipos y/o fibromas que requieran de otro tratamiento. La ultrasonografía es útil en mujeres que reciben tratamiento hormonal de reemplazo como evaluación de rutina, así como en las pacientes perimenopaúsicas sintomáticas ó asintomáticas para determinar la utilización de biopsia (23)

Se reporta la utilización de la valoración del grosor endometrial en pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal, ya que se considera como anormal un grosor mayor de 5.5 mm en el esquema secuencial y de 3.5 mm en el esquema continuo (28).

La ultrasonografía transvaginal no puede reemplazar a la biopsia en la detección de enfermedad endometrial en pacientes posmenopáusicas asintomáticas por su pobre valor predictivo positivo; pero puede ser de gran utilidad en caso de presencia de estenosis cervical (26).

La histeroscopia ha sido el estándar de oro para evaluar la cavidad uterina ya que detecta pólipos y miomas submucosos con una sensibilidad del 92% y 82% respectivamente ; pero no para detección de cáncer de endometrio hiperplasia endometrial, por lo que se deberá de apoyar con la toma de muestra endometrial (21).

Se ha visto que la utilización de la histeroscopia y curetaje tienen un cierto grado de morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes posmenopáusicas con patología sobre agregada, por lo que en las últimas tres décadas los esfuerzos se han enfocado en el desarrollo y evaluación de otras técnicas en pacientes de forma ambulatoria, pero su actitud aún no ha reemplazado a éstas debido a una proporción de falsos negativos cerca del 2% al 6% (8).

Los autores concluyen que la histeroscopia es bien tolerada, pero no más útil que la biopsia endometrial en la selección del manejo en mujeres premenopáusicas con sangrado uterino anormal ya que su resultado depende de la experiencia del clínico (29).

La sonohisterografía es un procedimiento que sirve para estudiar tanto la cavidad uterina como las características estructurales de la trompa uterina, la cual consiste en la realización de manografía transvaginal y el paso de medio de contraste en la cavidad uterina, con la instalación de un catéter transcervical. En estudios recientes han demostrado que éste procedimiento tiene una alta sensibilidad y especificidad párale estudio de la cavidad uterina, además de haber demostrado ser una técnica sencilla, segura bien tolerada, con bajos efectos secundarios y raras complicaciones (30). Éste estudio es aprovechado para el diagnóstico de patología endometrial, ya que identifica mejor los fibromas y pólipos submucosos; además con la combinación de la toma de biopsia con cánula de Pipelle ha alcanzado una sensibilidad mayor al 94% en el diagnóstico de pacientes con hemorragia anormal (21). Los investigadores están de acuerdo que la sonohisterografía ó biopsia endometrial pueden ser usados como el primer paso para la evaluación de éstas pacientes (13).

Se ha estudiado más sobre éste método, por la posibilidad teórica de derramar células malignas endometriales a cavidad peritoneal, a través de la trompa uterina al tiempo de instilar la solución fisiológica. Alcázar et al. Estudiaron éste riesgo y sus análisis citológicos revelaron la presencia de células malignas peritoneales en un caso (7.1 %) por tanto los autores concluyen que el riesgo es bajo (30).

Se encontró que el factor principal para la diseminación de células malignas era el grado de invasión a miometrio, que se manifestaba por la dificultad para el paso de medio de contraste dada la poca distensibilidad de la cavidad uterina, que nos significaría un signo de malignidad y consecutivamente la terminación del estudio. Concluyendo, que de acuerdo a todos los estudios llevados a cabo, el grado de diseminación de éstas células es cuestionable y no hubo diferencia alguna en el índice de supervivencia en pacientes con carcinoma endometrial con la realización de éste estudio (30).

Varios estudios se han realizado para comparar la técnica de biopsia endometrial más la sonohisterografía con el estándar de oro que es la histeroscopia con dilatación y curetaje, concluyendo que la sonohisterografía y biopsia endometrial tienen una excelente sensibilidad hasta del 100%, una especificidad del 85% y un valor predictivo positivo del 75%, de los falsos positivos encontrados fueron: bridas uterinas, coágulos sanguíneos, fragmentos de tejido endometrial etc. (12).

El valor predictivo negativo y la alta sensibilidad de estos procedimientos pueden ayudar a la evaluación preoperatorio de los pacientes, mejorar el diagnóstico y la técnica preoperatorio.

Se ha encontrado su uso en personas con infertilidad para evaluar la cavidad uterina en pacientes con tratamientos en reproducción asistida. Se recomienda que el uso de la sonohisterografía más la toma de biopsia endometrial antes del tratamiento quirúrgico, puede determinar la causa anatómica de la hemorragia uterina anormal y proyectar mejor el tratamiento determinado, ya que en caso de descartar patología maligna se podrá proponer un manejo conservador y así evitar un procedimiento quirúrgico innecesario (12).

La histerosalpingografía es útil para identificar lesiones tumorales intracavitarias y ocasionalmente cáncer de endometrio. Todos los procedimientos diagnósticos no pueden reemplazar al estudio histológico que es indispensable para detectar a las diversas anormalidades endometriales. Por tal, el algoritmo diagnóstico incorporando la imagen y la biopsia fueron propuestas por un panel de expertos para la evaluación de toda paciente con cuadro de hemorragia uterina por el riesgo concomitante de patologías en las mujeres perimenopaúsicas.

Las pacientes con cuadro de hemorragia anormal, la realización de ultrasonido vaginal, histeroscopia e histerografía son moderadamente exáctos en determinar por sí solos patología intrauterina; se ha determinado que la sonohisterografía e histeroscopia son los mejores métodos para diagnosticar miomatosis uterina y pólipos endometriales. En lo concerniente a la hiperplasia y cáncer endometrial lo es la toma de biopsia endometrial complementaria (15).

La meta de evaluación de todas las pacientes es tener una exactitud diagnóstico-clínica con el menor costo posible. Alguna causa benigna (miomatosis uterina), puede ser responsable del cuadro, pero siempre deberemos de descartar alguna patología maligna sobretodo en pacientes con factores de riesgo, para el ofrecimiento de un mejor plan terapéutico (21).

JUSTIFICACION

El constante desarrollo industrial, ha conllevado a presentar un mayor riesgo de problemas sociales que afectan a la población y por consiguiente en su salud, ya que actualmente se encuentran en aumento los factores de riesgo para diversas enfermedades y en nuestro caso a la patología endometrial como son: obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Así como el número cada vez mayor de pacientes que se integran a un tratamiento hormonal de reemplazo.

Por lo anterior, se deberán de realizar los procedimientos diagnósticos mínimos necesarios para tener una mayor certeza diagnóstica en toda paciente que acude por una de las principales causas de consulta ginecológica, que es la hemorragia uterina y así determinar un mejor plan terapéutico que se manifieste en su mejor calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿Cuál es el papel de la patología endometrial en el hospital Juárez de México?

2.- ¿Cuál es la utilidad de la biopsia endometrial en el estudio de las pacientes con hemorragia uterina anormal?

3.- ¿Que factores predisponen a patología endometrial?

HIPOTESIS

1.- La biopsia endometrial es un método diagnostico preciso para describir las características histopatológicas del endometrio en el adecuado protocolo de estudio de la paciente con hemorragia uterina anormal.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Conocer cuales son las principales patologías endometriales en el Hospital Juárez de México del 1ro de Enero del 2002 al 31 de diciembre del 2004.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1.- Determinar la sensibilidad y especificidad de la biopsia endometrial y ultrasonido endovaginal para el diagnóstico de cáncer de endometrio.

2.- Establecer la importancia de obtener una muestra de tejido endometrial previo a la decisión terapéutica.

3.- Comparar los resultados del estudio histopatológico con los factores de riesgo para cáncer endometrial.

CONSIDERACIONES ETICAS

Para el presente estudio no se requiere la aplicación de los artículos correspondientes a la ley General de Salud, debido a que se trata de un estudio retrospectivo.

MATERIAL Y METODOS

Se llevará a cabo una revisión retrospectiva del archivo de biopsias endometriales del servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México, en el período comprendido del 1ro de Enero del 2002 al 31 de Diciembre del 2004. se recabarán todos los resultados de biopsias de endometrio y las piezas de histerectomía con patología endometrial en dicho periodo, así como la recopilación de información del expediente clínico de cada paciente seleccionada, utilizando una hoja de captura que incluye los siguientes datos: edad, peso, talla, índice de masa corporal, paridad, edad de inicio de menarca y menopausia , así como antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, utilización de terapia hormonal de reemplazo, con apoyo de reporte ultrasonográfico y diagnóstico histopatológico.

Los resultados encontrados de patología endometrial, se ordenarán en tres grupos específicos que son: endometrio sin alteraciones (proliferativo, secretor, con efecto hormonal mixto, etc.) Endometrio patológico (hiperplasia endometrial simple y compleja Con ó sin atípicas, pólipos endometriales, carcinoma endometrial) y muestras insuficientes ó inadecuadas para el diagnóstico. Se correlacionará los resultados obtenidos de la biopsia endometrial y el ultrasonido endovaginal con el resultado histopatológico en lo que respecta a cáncer endometrial, para la obtención del porcentaje de pacientes con riesgo y su análisis estadístico. Se excluyó a todas las pacientes que no contarán con expediente clínico dentro del Hospital.

CRITERIOS DE INCLUSION

1.- Todas las pacientes con reporte de biopsia endometrial registradas en el archivo de anatomía patológica en el periodo de 2002 a 2004.

2.- Todas las pacientes con resultados de pieza quirúrgica con patología endometrial en el periodo mencionado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1.- Toda paciente con expedientes incompletos para su estudio-

2.- Todos los resultados de biopsias y piezas quirúrgicas no diagnosticadas en el Hospital Juárez de México.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 575 biopsias endometriales en un período de 3 años. Las cuales se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a los resultados histopatológicos. Cuadro I.

CUADRO I. BIOPSIAS ENDOMETRIALES

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	NUMERO DE BIOPSIAS	PORCENTAJE
sin alteraciones	292	50.75%
Patológico	154	26.78%
Muestras insuficientes	129	22.43%

*Archivo de patología HJM. 2002-2004.

RESULTADOS

Del grupo de biopsias con patología endometrial, los principales diagnósticos fueron los siguientes. Cuadro II.

Cuadro II. Resultados histológicos de biopsias endometriales.

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Hiperplasia endome- trial simple s/atipias	57	37.01%
Carcinoma endome-trial.	38	24.67%
Endometrio con atrofia	28	18.18%
Hiperplasia endome-trial compleja s/atipias	11	7.14 %
Pólipos endometriales	11	7.14 %
Hiperplasia endome-trial compleja c/atipias	9	5.8 %

*Archivo de patología HJM. 2002-2004.

RESULTADOS

También se registraron en el archivo de patología del Hospital un total de 78 resultados de piezas quirúrgicas con patología endometrial, con los siguientes diagnósticos. Cuadro III.

Cuadro. III. Piezas quirúrgicas

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCENTAJE
H.E. simple	38	48.7%
s/atípias		
Carcinoma	30	38-46 %
endome-trial.		
H.E. compleja	3	3.8%
s/atípias.		
Pólipos	3	3.8 %
endometriales		
Endometrio atrófico	2	2.5 %
H.E.compleja	1	1.2 %
c/atípias		
Miomatosis uterina	1	1.2 %

*Archivo de patología. HJM. 2002-2004.

RESULTADOS

Se analizó que del total de las piezas quirúrgicas, sólo 53 % (42) de los pacientes contaban con biopsias endometriales previas, con los siguientes diagnósticos. Cuadro IV.

Cuadro IV. Piezas quirúrgicas con biopsia endometrial previa.

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Carcinoma endometrial	26	61.90 %
H.E. simple	12	28.57 %
Atrofia endometrial	2	4.76 %
Pólipos endometriales	2	4.76 %

*archivo de patología HJM. 2002-2004.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 36 (46 %) piezas quirúrgicas sin biopsia previa y con patología endometrial no diagnosticada. Cuadro V.

Cuadro. V. Piezas quirúrgicas sin biopsia endometrial previa.

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
H.E.simple s/atipias	31	86%
Carcinoma endometrial	4	11%
Pólipos endometriales	1	2.7 %

*Archivo de patología HJM. 2002-2004.

RESULTADOS

Por grupo de edad, el diagnóstico de cáncer endometrial, se centró en pacientes de la 5ta. Y 6ta. Décadas de la vida con un 66 % de la población estudiada. Cuadro VI.

Cuadro VI. Numero de casos de carcinoma endometrial por grupos de edad.

AÑOS	NUMERO / PORCENTAJE	
<20	0	0
20 - 30	0	0
31 - 40	2	6 %
41 - 50	4	13 %
51 - 60	8	26 %
61 - 70	12	40 %
> 71	4	13 %
TOTAL	30	100 %

RESULTADOS

Se encontró la siguiente correlación diagnóstica para carcinoma endometrial entre biopsia endometrial y reporte ultrasonográfico, corroborado con el resultado histopatológico. Cuadro VII.

Cuadro VII. Correlación diagnóstica.

Método de estudio	sensibilidad	Especificidad
Biopsia endometrial	88.8 %	15.7 %
Ultrasonido endovaginal	73.07 %	100 %

*Expedientes HJM. 2002-2004.

DISCUSION

Los resultados obtenidos de este estudio, demuestran que la totalidad de las biopsias endometriales estudiadas 575 (100 %), se encontró que el principal diagnóstico reportado fue de Hiperplasia endometrial simple sin atípicas: 57 (37.01 %) y en segundo lugar el carcinoma endometrial con un número de 38 (24.67 %) pacientes.

Cabe mencionar que el mayor número del porcentaje de resultados de las biopsias endometriales correspondió a un endometrio sin alteraciones. 292 (50.75 %), que se interpreta como pacientes con hemorragia uterina disfuncional. Se observó un total de 58 pacientes (36.89 %) con resultado de endometrio patológico (carcinoma endometrial, hiperplasia compleja) y el resto correspondió a atrofia: 28 pacientes (18.18 %) y pólipos endometriales: 11 pacientes (7.14 %).

En un estudio realizado por Vakianky M.et.al. (18). Se encontró por resultado de biopsia un cuadro funcional del 77% y de éstos el

44% reveló hiperplasia endometrial, el 41% a un endometrio patológico y el 15% a atrofia endometrial. Resultados similares a nuestro estudio.

El número de pólipos endometriales en nuestro estudio correspondió al 7.14% concordante con la revisión de Ryan L. y cols. (3) donde se menciona que el hallazgo de pólipos es del 4% al 44%.

En lo concerniente a una muestra insuficiente ó inadecuada para el diagnóstico, fueron un total de 129 biopsias (22.43 %) que corresponde a un porcentaje mayor que lo reportado en la literatura. Hatasaka J. Harry M. (5) demuestran en su estudio que el porcentaje de presentación de una muestra insuficiente con la utilización de la cánula de pipelle es del 12.8% y del 9.5 % con la realización de un legrado biopsia.

De acuerdo a éste estudio se demuestra que la prevalencia de hallazgos de patología fue del 3%, valor similar al encontrado en un estudio llevado a cabo por Langer et al. (24) donde realizó un total de 801 biopsias endometriales en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con una prevalencia del 6 % y en otro estudio con un total de 496 biopsias con un resultado del 2%.

Se encontró un total de 38 pacientes que corresponden al 24.67 % con reporte de cáncer endometrial, de éstas pacientes se encuentran entre la 5ta. Y 6ta década de la vida y con factores de riesgo como: obesidad (100 %), etapa posmenopáusica (53 %) y con menarca temprana (56 %), similar a lo reportado en la literatura. Rajone.j. cols. (16).

En nuestro estudio se encontró que la biopsia endometrial como diagnóstico de carcinoma endometrial tuvo una sensibilidad del 88% y por ultrasonido endovaginal del 73%. Valores diferentes a los encontrados en la literatura. Hatsaka. j. y Langer.R. (5, 24). Los cuáles reportan una sensibilidad de la biopsia y ultrasonido del 99% y 90% respectivamente quizá debido a la calidad de la muestra del tejido obtenido y que un numero de ultrasonidos correspondían a estudios pélvicos y no endovaginales.

Se encontró un total de 78 piezas quirúrgicas con hallazgos de patología endometrial: 42 piezas (53 %) contaban con biopsia previa, donde se detectó un total de : 26 pacientes (61.9 %) de cáncer endometrial, 12 pacientes (28 %) de hiperplasia endometrial, 2 (4 %) atrofia y 2 (4 %) pacientes con pólipos endometriales y un total de 36

piezas (46 %) sin toma de biopsia previa, donde se detectó a 31 pacientes (86 %) con hiperplasia endometrial simple : 4 (11 %) con el diagnóstico de carcinoma endometrial, las cuales contaban con factores de riesgo para ésta patología y 1 pieza quirúrgica (2 %) con el hallazgo de pólipo endometrial.

La principal indicación quirúrgica para la realización de histerectomía fue: miomatosis uterina (88%) tumor ovárico (2.7%) y prolapso uterino (8,3 %).

Entre los principales factores de riesgo involucrados para cáncer endometrial se encontró a : obesidad (100 %), menarca antes de los 12 años (56%), multigestas (56 %) etapa posmenopáusica (53 %), antecedente de diabetes mellitus (40 %) e hipertensión arterial sistémica (30 %).

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de las 575 biopsias evaluadas se identificaron un total de 154 biopsias con patología endometrial, de las cuáles la principal causa encontrada fue la hiperplasia endometrial simple sin atípicas (37 %), en segundo lugar en orden de frecuencia lo representó el carcinoma endometrial con un 24 % y atrofia endometrial en un 18 %.

El diagnóstico de cáncer endometrial se obtuvo por biopsia endometrial en un 61 % y como hallazgo de pieza quirúrgica en un 11 % y cuya indicación quirúrgica principal fue miomatosis uterina.

Se encontraron un total de 36 piezas quirúrgicas con patología endometrial sin toma de biopsia previa y de éstas un total de 4 pacientes con reporte histológico de cáncer endometrial.

Se encontró que en nuestro estudio el ultrasonido tuvo poca sensibilidad y especificidad en comparación con la literatura, por tratarse de estudios pélvicos y no endovaginales

Los principales factores de riesgo encontrados en este estudio para el diagnóstico de cáncer endometrial fueron similares a los reportados en la literatura como son: obesidad, menarca temprana, etapa posmenopáusica, antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas (DM Y HAS) y pacientes con terapia hormonal de reemplazo.

Se concluye que toda paciente con un cuadro de hemorragia uterina anormal y con factores de riesgo para cáncer endometrial, se debería de realizar toma de biopsia endometrial por ser un procedimiento sencillo, barato y con alta sensibilidad. A pesar de tener un ultrasonido previo aparentemente normal y además de ser éste tomado por vía abdominal. Para así, determinar un diagnóstico exacto y por lo tanto un planteamiento terapéutico específico y no someter así a las pacientes a una posible reintervención quirúrgica que influyera de manera directa a su pronóstico y calidad de vida.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a éste estudio y apoyado en la literatura, se recomienda crear conciencia en la importancia de la realización de un adecuado protocolo de estudio (biopsia endometrial y ultrasonido endovaginal) en toda paciente con cuadro de hemorragia uterina anormal y que ésta curse ó nó con factores de riesgo para patología endometrial, principalmente para cáncer y así obtener una mejor certeza diagnóstica y por lo tanto establecer su mejor tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1).- Dr. Álvarez O E. Rodas MD: HALLAZGOS HISTOLOGICOS DE LAS HISTERECTOMIAS CON TECNICA INTRAFACIAL. Revista Cubana Ginecología y obstetricia, 1996 vol.1: 22.

2).- Siuridis E. Giatromanolaky A.: PROLIFERATIVE ACTIVITY IN POSTMENOPAUSAL ENDOMETRIUM, THE LURKING POTENTIAL FOR GIVIN RISE TO AN ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA Journal of Clinical Pathology june 2004, 57: 840-844.

3).- Ryan L. Ginny M. syrop C. y col.: ROLE, EPIDEMIOLOGY AND NATURAL HISTORY OF BENIG UTERINE MASS LESSIONS (MANAGEMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING). Clinical Obstetrics and Gynecology Lippincott Williams and Wilking, Inc. 2005, 48:312-324.

4).-García D: DESORDENES FUNCIONALES DEL ENDOMETRIO Rev. Médica Electrónica M. 2001,22:147.

5).- Hatasaka J. Harry M.: THE EVALUATION OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING Clinical Obstetrics and Gynecology Lippincott Williams and Wilking, Inc. 2005,48:258-273.

6).- Madisson Teerri Ph. Schottenfeld y col.: ENDOMETRIAL CANCER SOCIOECONOMICS STATUS AND RACIAL ETHNIC DIFFERENCES IN STAGE AT DIAGNOSIS, TREATAMENT, AND SURVIVAL American Public, Healt Association Inc. 2004, 94:2104-2111.

7).- Jain Akas, MD.Santoro I. Y COL.: THE ENDOCRINE MECHANISMS AND DIRECTION FOR THE ABNORMAL BLEEDING TO THE CHANGES OF PERIMENOPAUSAL Clinical Obstetrics and gynecology Lippincott, Williams and Wilking.Inc.2005, 48:295-311.

8).-Gull.B. Karlsson B. MD. : CAN ULTRASOUND REPLACE DILATATION AND CURETAGGE? A LONGITUDINAL EVALUATION OF POSTMENOPAUSAL BLEEDING AND TRANSVAGINAL SONOGRAPHIC MEASUREMENT OF THE ENDOMETRIUM AS PREDICTORS OF ENDOMETRIAL CANCER. Mosby-year Book Inc.2003, 188:401-408.

9).- Amada S. Nakano H. Tsuneeyosky M: LEIOMYOSARCOMA VERSUS BIZARRE AND CELLULAR LEIOMYIOMAS OF THE UTERUS. Int J. Gynecol Pathol 1995, 14: 134.

10).-Novack, Jonathan S.Bereck.: GINECOLOGIA. Mac. Graw-Hill. Interamericana 12.ed.1996.:347-352.

11).-Ann Tabor, Hilary C. Nicholas J.: ENDOMETRIAL THICKNESS AS A TEST FOR ENDOMETRIAL CANCER IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL VAGINAL BLEEDING. American Journal of Obstetrics and Gynecology .2002.99:663-669.

12).-Mihm L. Valery M. Quick : TEH ACCURACY OF ENDOMETRIAL BIOPSY AND SALINE SONOHISTEROGRAPHY IN THE DETERMINATION OF THE CAUSE OF VAGINAL BLEEDING. American Journal Obstetrics and Gynecology 2002.2:858-860.

13).-Runowick C. MD: CAN RADIOLOGICAL PROCEDURES REPLACE HISTOLOGIC EXAMINATION IN THE EVALUATION OF ABNORMAL VAGINAL BLEEDING. American Journal Obstetrics and Gynecology 2002:529-530.

14).-Perrone J. Caldit. G MD: ORAL MISOPROSTOL BEFORE OFFICE ENDOMETRIAL BIOPSY. American Journal obstetrics and Gynecology 2002, 99:439-444.

15).Farquar C.E karoma: A TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY,SONOHYSTEROCOPY HAVE MODERATE ACCURACY IN ABNORMAL UTERINE BLEEDING. Evidence Based Medicine. BMJ. Publish group 2004.812:493-504.

16).-Rajone. J. Mldenovic. Seyed L.: ENDOMETRIAL CARCINOMA: WHAT ARE PROTOCOLS FOR? New England Journal of Medicine 2004, 57:397-400.

17).-Peter G.Rose.M.: ENDOMETRIAL CARCINOMA. New England Journal of Medicine, 1996,335:640.649.

18).-Vakianky M.Varillis,D.Agarastos T.y CM.:HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH DYSFUNCTIONAL UTERINE BEEDING. New England Journal of Medicine.1996, 23:236-239.

19).- Madison, T., Schottenfeld, D., James: CANCER DE ENDOMETRIO. American Journal Public Health. 2004 ,94:2104-2111.

20).-Julie J. Mitehell M. Walsh J. col.: POSTMENOPAUSAL HORMONE THERAPY A CONSICE GUIDE TO THERAPEUTIC USES, FORMULATIONS, RISK AND ALTERNATIVES. Wbs. Prim Care Clinic office pract. 2002, 30:671-696.

21).-Montgomery L.Been E., Daummnt y col.: ENDOMETRIAL HYPERPLASYA: A REVIEW. Obstetrical and Gynecological survey 2004, 54:368-378.

22).- Tiffany J. Williams.: ENDOMETRIOSIS, 20va.ed .NY.1996, 5 429-458.

23).-Fleisher. Arthur C.MD.: OPTIMIZING THE ACCURACY OF TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY OF THE ENDOMETRIUM. The New England Journal Of Medicine 1997 vol.337:1839-1840.

24).- Langer Robert MD.: TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY COMPARED WITH ENDOMETRIAL BIOPSY FOR THE DETECTIONS

OF ENDOMETRIAL DISEASE. The New England Journal Of Medicine
1997 VOL.337.1792-1798.

25).- Ducamant.Barbara MDS.: PATHOLOGIC DIAGNOSIS OF THE
ABNORMALLY BLEEDING PATIENTS (MANAGEMENT OF
ABNORMAL UTERINE BLEEDING) Clinical Obstetrics and
-Gynecology. Lippincott Williams & Willkins Inc. vol.48 (2) june
2005:274-283.

26).- Langlois, John P.MD.: CAN TRANSVAGINAL ULTRASOUND
DETECT ENDOMETRIAL DISEASE AMONG ASYMTOMATIC
POSTMENOPAUSAL PATIENTS? Journal Family Practics .vol. 53
(12) Dec. 2004.1003-1004.

27).- Harmanly Oygur H. MD.: THE NEGATIVE, PREDICTIVE VALUE
OF INADECUATE ENDOMETRIAL BIOPSY IN DIAGNOSIS
ENDOMETRIAL NEOPLASIA. Obstetrical and Gynecological Survey.
vol.59 (8).Agust2004, 584-585.

28).- Vander Bosch Therry MD.: ULTRASOUND ASSESSMENT OF
ENDOMETRIAL THICKNESS END ENDOMETRIAL POLYPS IN
WOMEN ON HROMONAL REPLACEMENT THERAPY. American
Journal Obstetrics and Ginecology .vol.188 (5) May.2003.1249-1253.

29).- Bain, Christine P.: IS OUT PATIENTS DIAGNOSIS HYETEROSCOPY MORE USEFUL THAN ENDOMETRIAL BIOPSY ALONE FOR THE INVESTIGATIONS OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN UNSELECTED PREMENOPAUSAL WOMEN? Obstetrical and Gynecological Survey vol.57 (11) nov.2002-738.

30).- Salvatore D. M.GiovaniR. y cols.: RISKS AND USEFULNESS OF SONOHISTEROGRAPHY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA. American Journal of Obstetrics and Ginecology 2005.:362-368.

31).-Hikmet H. Basar T. MD.: ARE THE SITE, DIAMETER AND NUMBER OF ENDOMETRIALPOLYPS RELATED WITH SYMPTOMATOLOGY? American Journal of Obstetrics and Ginecology .2006.:718-721.

32).- Luigino Dal. M. Livia et al.: CIRCULATING ADIPONECTIN AND ENDOMETRIAL CANCER RISK. The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 2004:1160-1163.

33).- L.Esperoff.: ENDOMETRIAL CANCER REPORTS. The European menopause Journal.2005:51:329-333.

34).- Savelli, Luca MD; De Iaco, Pierandrea MD: HISTOPATHOLOGIC FEATURES AND RISK FACTORS FOR BENIGNITY, HIPERPLASYA, AND CANCER IN ENDOMETRIAL POLYPS. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003 vol.188:927-931

35).- Mc Cluggage, WG: MY APPROACH TO THE INTERPRETATION OF ENDOMETRIAL BIOPSIES AND CURETTINGS. Journal Of Clinical Pathology. August 2006, vol.59: 801-812.