



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**FRECUENCIA DE HALLAZGOS HISTEROSCÓPICOS E
HISTOLÓGICOS EN PACIENTES CON SANGRADO
POSMENOPÁUSICO ABORDADAS EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL**

TESIS

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

PRESENTA

Dra. Kenia Velázquez González

**Profesor Titular del Curso de Especialización en
Ginecología y Obstetricia**

Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch

Asesora de Tesis

Dra. Andrea Alicia Olguín Ortega



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

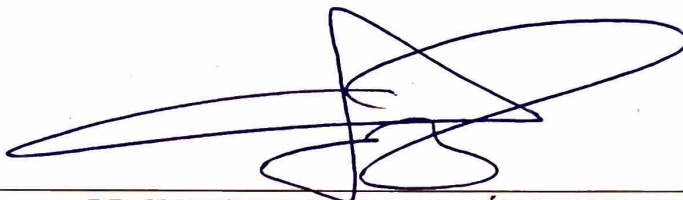
AUTORIZACIÓN DE TESIS:

TÍTULO DE TESIS

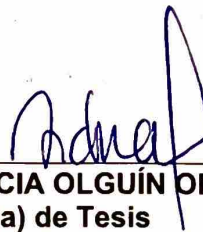
“Frecuencia de hallazgos histeroscópicos e histológicos en pacientes con sangrado posmenopáusico abordadas en un hospital de tercer nivel”



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. ANDREA ALICIA OLGÚN ORTEGA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Índice

• Resumen	4
• Antecedentes	5
Generalidades de sangrado uterino postmenopáusico	5
Causas benignas de sangrado uterino postmenopáusico	6
Causas malignas de sangrado uterino postmenopáusico	10
Cómo abordar a la paciente con sangrado uterino postmenopáusico	16
• Materiales y métodos	18
• Resultados	19
• Discusión	22
• Conclusión	22
• Bibliografía	22

Resumen

Objetivo: Describir la frecuencia de comorbilidades, hallazgos histeroscópicos e histológicos en pacientes con sangrado postmenopáusico abordadas en el Instituto Nacional de Perinatología.

Métodos: Se realizó una serie de casos consecutivos de 62 pacientes postmenopáusicas a través del expediente electrónico del Instituto Nacional de Perinatología entre marzo de 2017 y marzo de 2022.

Resultados: Se diagnosticó un 11.3% (n=7) de pacientes con carcinoma de endometrio. La edad media de inicio de sangrado postmenopáusico fue de 57.6 ± 6.6 años para pacientes con etiología benigna del sangrado y de 64.5 ± 8.1 años para aquellas en las cuales se confirmó neoplasia ($p=0.13$). La enfermedad concomitante más frecuente fue la dislipidemia 58% (n=36), hipertensión arterial sistémica 32.2% (n=20) y diabetes mellitus tipo 2 con 22.5% (n=14). El hallazgo histeroscópico más frecuente fue endometrio atrófico 50% (n=31), pólipo endometrial 40.3% (n=25) y mioma intracavitario 17.7% (n=11), los hallazgos en la histeroscopia e histología para el carcinoma endometrial coincidieron en el 66.7% ($p=0.34$).

Conclusiones: Dentro de las causas de sangrado postmenopáusico son benignas en su mayoría; solo hay un 11% de cáncer endometrial, las enfermedades concomitantes frecuentes en pacientes con sangrado postmenopáusico fueron dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Cabe destacar la coincidencia de hallazgos entre la histeroscopia y el diagnóstico histológico en el carcinoma de endometrio.

Palabras clave: sangrado postmenopáusico, comorbilidades concomitantes, cáncer endometrial

Abstract

Objective: To describe the frequency of comorbidities, hysteroscopic and histologic findings in patients with postmenopausal bleeding treated at the National Institute of Perinatology.

Methods: A consecutive case series of 62 postmenopausal patients was performed through the electronic record of the National Institute of Perinatology between March 2017 and March 2022.

Results: A total of 11.3% (n=7) of patients were diagnosed with endometrial carcinoma. The mean age of onset of postmenopausal bleeding was 57.6 ± 6.6 years for patients with benign etiology of bleeding and 64.5 ± 8.1 years for those in whom neoplasia was confirmed ($p=0.13$). The most frequent concomitant disease was dyslipidemia 58% (n=36), systemic arterial hypertension 32.2% (n=20) and type 2 diabetes mellitus with 22.5% (n=14). The most frequent hysteroscopic finding was atrophic endometrium 50% (n=31), endometrial polyp 40.3% (n=25) and intracavitary myoma 17.7% (n=11), hysteroscopy and histology findings for endometrial carcinoma coincided in 66.7% ($p=0.34$).

Conclusions: Within the causes of postmenopausal bleeding are mostly benign; there are only 11% of endometrial cancer, frequent concomitant diseases in patients with postmenopausal bleeding were dyslipidemia, arterial hypertension and diabetes mellitus. The coincidence of findings between hysteroscopy and histologic diagnosis in endometrial carcinoma is noteworthy.

Key words: postmenopausal bleeding, concomitant comorbidities, endometrial cancer

Antecedentes

La menopausia es el cese de la menstruación, se diagnostica tras 12 meses consecutivos de amenorrea sin que exista ninguna otra causa patológica y es el resultado de la pérdida de la actividad folicular ovárica, ocurre aproximadamente a los 49 años en la mujer mexicana. (1) Cerca de 25 millones de mujeres pasan por la menopausia cada año, se calcula que para el año 2030 la población mundial de mujeres aumente a 1,2 millones con un incremento anual de 47 millones de casos nuevos. (2)

Durante la perimenopausia, debido a la reducción de estrógenos y progesterona circulantes y, en menor medida, también de andrógenos (especialmente testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona), los órganos reproductivos experimentan una atrofia progresiva. Este proceso fisiológico de envejecimiento también está presente a nivel endometrial; sin las acciones hormonales cíclicas del ciclo menstrual, el endometrio durante la menopausia se atrofia. (3)

El sangrado postmenopáusico, se refiere a cualquier sangrado del tracto genital en mujeres postmenopáusicas, distinto del esperado durante la terapia hormonal postmenopáusica cíclica. Éste, representa el 5% de las visitas al consultorio ginecológico, su incidencia disminuye con el aumento del tiempo después de la menopausia, sin embargo, el riesgo de una neoplasia maligna subyacente aumenta con el aumento de la edad. (4)

Por lo tanto, el abordaje clínico del sangrado postmenopáusico requiere una investigación rápida y eficaz para descartar cáncer en el tracto genital o lesiones precancerosas del endometrio. Las causas no malignas son las más comunes e incluyen atrofia vaginal y lesiones focales benignas como pólipos endometriales y fibromas. (5)

Varias técnicas de diagnóstico, como la ecografía transvaginal (TVS), la TVS con infusión de solución salina, la dilatación y legrado y la biopsia endometrial, se han utilizado ampliamente para la evaluación de sangrado postmenopáusico. (4)

Incidencia

El sangrado postmenopáusico es una queja ginecológica común. (6) La prevalencia disminuye con el tiempo después de la menopausia de aproximadamente 400/1000 mujeres/año inmediatamente después de la menopausia a 42/1000 mujeres/año 3 años después de la menopausia. En general, el 60 % de las mujeres con sangrado postmenopáusico no tienen causas orgánicas identificadas, de la identificadas las más comunes son benignas, como atrofia del tracto genital inferior y pólipos endometriales; sin embargo, entre el 4 y el 24% de las pacientes que lo presentan podrían tener cáncer de endometrio o sus precursores (7)

Causas de sangrado postmenopáusico

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha integrado las causas del sangrado uterino anormal (SUA), durante la edad reproductiva (de no embarazadas) que también incluye la mayor parte de la perimenopausia, en su sistema de clasificación PALM-COEIN (figura 1). Igualmente, en la actualidad, se utiliza la terminología FIGO referente a los patrones de sangrado:

- Frecuencia:

-Amenorrea: ausencia de menstruación

-Infrecuente: > 38 días

-Normal: 24 – 38 días

-Frecuente < 24 días

- Duración:

-Normal < 8 días

-Prolongada > 8 días

- Volumen:

-Disminuido

-Normal

-Aumentado

- Regularidad:

-Normal: Variación de < 9 días para pacientes entre los 18–25 años y 42–45 años y ≤7 días para 26 – 41 años.

-Irregular

Causas de sangrado uterino anormal	
Estructurales	No estructurales
Pólipos	Coagulopatía
Adeniosis	Endometrial
Leiomioma	Ovulación disfuncional
Malignidad	Iatrogénico
	No clasificable

Figura 1. Sistema PALM-COEIN

En cuanto al SUA postmenopáusico, al revisar cuidadosamente sus causas, se sabe que son las mismas que las de mujeres en edad reproductiva, aunque con diferentes prevalencias. Igualmente, los enfoques del sangrado uterino postmenopáusico enfatizan la búsqueda del cáncer endometrial. (8)

Causas benignas de sangrado postmenopáusico:

La declaración, "todo sangrado vaginal postmenopáusico es cáncer hasta que se demuestre lo contrario", recuerda a los médicos que es necesario un alto índice de sospecha de cáncer. Sin embargo, la mayoría de los casos de sangrado postmenopáusico tienen causas benignas e incluyen, entre otros, los siguientes (9):

Endometrio atrófico:

El endometrio atrófico (AE) siempre se ha considerado una causa dominante de sangrado postmenopáusico, con rangos entre el 30 y el 50%. De hecho, en 2018, el *ACOG Committee Opinion* afirmó que "el sangrado vaginal postmenopáusico suele estar causado por cambios atróficos de la vagina o el endometrio"; El endometrio atrófico se define como un endometrio desprovisto de la capa funcional y formado exclusivamente por una fina capa basal del endometrio con unas pocas glándulas tubulares estrechas revestidas por un epitelio cuboidal. En la anatomía patológica no se observa un endometrio proliferativo proliferativo, endometrio secretor o actividad mixta. (10)

La fisiopatología más reciente de la "endometritis relacionada con la atrofia" que causa el sangrado postmenopáusico se publicó en un artículo de revisión de Ferenczy en 2003 (11). En este manuscrito, Ferenczy hipotetizó que el medio hipoestrogénico causa atrofia endometrial y la ausencia de fluido endometrial causa fricción. Esto da lugar a micro erosiones del epitelio superficial y a una inflamación crónica que es propensa al sangrado.

Actualmente han surgido interrogantes acerca de la responsabilidad de la atrofia endometrial en el sangrado postmenopáusico, ya que a medida que la mujer envejece, la función residual del ovario y el entorno de estrógenos disminuyen. Es de esperar que el endometrio se vuelva más y más atrófico a medida que envejece. Si la AE es realmente una causa de sangrado postmenopáusico, esperaríamos ver un aumento en su incidencia a medida que las mujeres envejecen. Sin embargo, la literatura muestra de forma concluyente que la incidencia del sangrado postmenopáusico disminuye con el aumento de la edad, por lo tanto se ha llegado a considerar que la AE es simplemente un hallazgo incidental en el estudio de las mujeres con esta entidad. (10)

Vaginitis atrofica

Los niveles de estradiol post menopáusicos experimentan, en los seis meses posteriores a la última menstruación, una fuerte caída de alrededor del 90% (de 440 pmol/l a menos de 75 pmol/l); la estrona (el principal estrógeno postmenopáusico) cae alrededor de un 70%. Los genitales post menopáusicos se ven significativamente afectados por la retirada de los estrógenos circulantes en el momento de la menopausia. Los tejidos se vuelven más delgados, menos elásticos y más friables. La

disminución de las secreciones vaginales contribuye a la sequedad y la picazón. La cantidad de lactobacillus en la vagina disminuye y el pH vaginal aumenta. La incontinencia urinaria y fecal y las comorbilidades como la artritis, la osteoporosis y la demencia pueden provocar una higiene deficiente. Colectivamente, estos cambios aumentan el riesgo de vaginitis irritante e infecciosa, así como de infecciones recurrentes del tracto urinario. (12,13)

La vaginitis atrófica es una queja común entre las mujeres postmenopáusicas. Los síntomas comunes incluyen prurito, sequedad, dispareunia, ardor y sangrado. La vaginitis atrófica es una de las causas más comunes de sangrado postmenopáusico. El examen revelará una mucosa delgada, pálida y friable. Los tratamientos conservadores como los baños de asiento y la higiene cuidadosa constituyen la primera línea de terapia. La terapia de estrógeno tópico puede reducir la gravedad de los síntomas y está disponible en una variedad de preparaciones. (12,13)

Pólipos endometriales

Los pólipos endometriales son neoplasias endometriales intrauterinas focales que pueden ser únicas o múltiples. Su tamaño varía desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros, y su morfología puede ser sésil con base de implantación grande, pequeña o pedunculada. Los pólipos endometriales constan de tres elementos: glándulas endometriales, estroma y vasos sanguíneos. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de pólipos endometriales son la edad avanzada, la hipertensión, la obesidad y el uso de tamoxifeno, entre otros. Los pólipos endometriales pueden ser asintomáticos, y cuando causa síntomas, las manifestaciones clínicas más comunes incluyen sangrado uterino anormal (incluso postmenopáusico). La transformación maligna es rara y ocurre en el 0%-12,9% de los casos. (14)

El aumento de la edad, la hipertensión, el hiperestrogenismo y el uso de tamoxifeno se reconocen como factores de riesgo comunes para el crecimiento de pólipos endometriales. El riesgo de desarrollar pólipos endometriales aumenta desde la menarca hasta el final de la edad reproductiva. Todavía no está clara la incidencia de novo de pólipos endometriales durante la menopausia (14). Entre las condiciones más comunes que causan hiperestrogenismo, la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico, la menopausia tardía, los tumores del estroma gonadal secretores de

estrógeno y la enfermedad hepática crónica son las más frecuentes asociadas con la formación de pólipos endometriales. (14) Giordano et al, identificó tres cambios genéticos relacionados con los pólipos endometriales: hiperexpresión de MKI67 glandular en pólipos de mujeres obesas y en pólipos hiperplásicos e hiperexpresión de BCL2 estromal en pólipos mayores de 2 cm. (15)

La patogenia de los pólipos endometriales aún no está clara debido a la gran variedad de tipos de tumores y su presencia en diferentes grupos de edad. Estos pólipos se consideran factores de riesgo para el cáncer de endometrio; sin embargo, no existe consenso sobre la escisión sistemática de todos los pólipos identificados (16).

El análisis microscópico de los pólipos endometriales puede identificar glándulas y estroma. Aunque el tejido endometrial de algunos pólipos tiene una reacción funcional cíclica similar a la del endometrio circundante, en otros se observa un endometrio inmaduro, con glándulas irregulares y relativamente insensibles a las hormonas (16).

Sin embargo, en la postmenopausia, Pinheiro et al (17) encontraron alta expresión de receptores de progesterona (RP), tanto en las glándulas como en el estroma de los pólipos en pacientes obesas. Es posible que la actividad estrogénica en mujeres postmenopáusicas obesas provoque la aparición de RP tanto en glándulas como en estroma. (15) Hasta la fecha, la evidencia disponible sobre la correlación entre la terapia hormonal (TH) y los pólipos endometriales no está clara. Estudios seleccionados informan una mayor prevalencia de pólipos endometriales en mujeres que usan terapia hormonal, mientras que otros no muestran tal aumento. (14) Se ha observado que la formación de pólipos endometriales puede depender del tipo y la dosis de estrógenos y progestágenos utilizados. Especialmente un progestágeno con alta actividad antiestrogénica puede desempeñar un importante papel preventivo en el desarrollo de pólipos endometriales. (18) Maia et al demostraron que la TH puede causar la involución de los pólipos endometriales al disminuir la proliferación y estimular la apoptosis. (19)

Los pólipos endometriales pueden ser asintomáticos o causar sangrado uterino anormal y/o manchado poscoital. Es importante señalar que la gravedad de los síntomas no se correlaciona con el número, tamaño o ubicación de los pólipos. (14)

Las herramientas utilizadas para el diagnóstico de pólipos endometriales durante la postmenopausia son similares a las utilizadas en mujeres

premenopáusicas. Una vez que se sospecha la presencia de pólipos endometriales, los estudios de imagen son los más sensibles en el diagnóstico de la patología intrauterina. La ecografía es una modalidad de imagen comúnmente utilizada para el diagnóstico de los pólipos endometriales mediante la visualización del pólipo, el Doppler color se utiliza a menudo para una mejor visualización de su suministro vascular. A menudo, los pólipos endometriales se sospechan por la presencia de un mayor engrosamiento del endometrio. Otras técnicas que pueden ayudar al diagnóstico son la histerosalpingografía y la sonohisterografía. La sensibilidad de la ecografía transvaginal es del 70 % y del 89.6 % para la sonohisterografía con contraste salino, mientras que las tasas generales de especificidad son 50 y 80.7 %, respectivamente. (14) La realización de un legrado ciego puede pasar por alto la presencia de pólipos endometriales hasta en un 10% de los casos. (20)

La modalidad preferida para el diagnóstico de pólipos endometriales es la histeroscopia, además de la visualización directa del pólipo; permite la biopsia e incluso la escisión en el momento del diagnóstico. (20)

Los pólipos se ven como áreas de crecimiento en la cavidad uterina. Generalmente, tienen una superficie esponjosa con una notable ausencia de estructuras vasculares, lo que los diferencia de los miomas submucosos. Se pueden ser únicos o múltiples, pedunculados o sésiles, de diferente tamaño y pueden localizarse en cualquier parte de la cavidad uterina. (20)

En general, se recomienda extirpar cualquier pólipo sintomático, El análisis histopatológico del pólipo es obligatorio por riesgo de malignidad. Si los pólipos son asintomáticos, parece adecuado mantener simplemente un manejo expectante, con ecografías seriadas cada 6 meses para controlar su crecimiento. (14,20)

La polipectomía histeroscópica es una intervención diagnóstica y terapéutica eficaz y segura para el manejo de la paciente con pólipos endometriales. Para las mujeres postmenopáusicas, se recomienda la extirpación de todos los pólipos endometriales. El riesgo de complicaciones asociadas a la polipectomía es bajo y el riesgo de malignidad de un pólipo es mayor en mujeres, especialmente en aquellas que presentan sangrado (14,20)

Miomatosis uterina:

Los miomas uterinos (MU) son tumores benignos que surgen de una sola célula madre miometrial

alterada genéticamente bajo la influencia de las hormonas gonadales, pueden presentarse en una amplia gama de síntomas y gravedad según su ubicación y tamaño. Se estima que los miomas uterinos están presentes hasta en el 70 % de las mujeres en algún momento de la vida. (21) Un estudio de cohorte en California encontró que entre 1790 mujeres, más del 30 % de las miomatosis uterinas recién diagnosticadas era en mujeres que tenían entre 45 y 49 años de edad (22)

Afortunadamente, uno de los pocos beneficios de la menopausia es la regresión del tamaño y los síntomas del mioma. Una característica llamativa de los MU es su dependencia del estrógeno y la progesterona. En presencia de menopausia la tendencia general es la regresión de los mismos. (21) Mavrelot et al. Afirmó que el crecimiento de los fibromas en mujeres antes de los 35 años es el doble de rápido en comparación con las mujeres mayores de 35 años (23). Peddada et al demostraron que este no era el caso para todas las razas; Las mujeres afroamericanas y las blancas tienen tasas de crecimiento similares hasta los 35 años. Sin embargo, después de los 35 años, las tasas de crecimiento disminuyen en las mujeres blancas pero no en las afroamericanas (24). Aunque la menopausia ayuda a aliviar los síntomas, no previene la aparición de miomas uterinos. En el mismo estudio de cohorte de California mencionado anteriormente, la segunda incidencia más alta de MU se registró en el grupo de edad de 50 a 54 años (22). Dentro de los factores de riesgo para desarrollo de miomatosis uterina se encuentran ascendencia africana, edad mayor de 40 años, menarca precoz (antes de los 10 años), antecedentes familiares de fibromas uterinos, nuliparidad, exposición a terapia de reemplazo hormonal y obesidad. (25) Sommer et al. Demostró el impacto de la obesidad y la terapia hormonal (TH) en la incidencia de MU en mujeres postmenopáusicas. Su estudio mostró que la obesidad (definida por la Organización Mundial de la Salud como un índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m²) duplica el riesgo de MU independientemente del uso de TH. Dado que se sabe que la miomatosis uterina responde a los estrógenos, el aumento de la adiposidad que se observa en las mujeres obesas crea un entorno estrogénico más alto a partir de la conversión periférica de estrógenos que las predispone al crecimiento de miomas uterinos incluso después de la menopausia. (26)

Se ha demostrado que las células de los miomas uterinos expresan la enzima aromatasa, que está presente en la grasa subcutánea, y sintetiza localmente el estrógeno a partir de sustancias androgénicas como la androstenediona. Esto puede explicar por qué los miomas uterinos a veces no

retroceden consistentemente en mujeres postmenopáusicas incluso en ausencia de influencia hormonal ovárica. Esto también sugiere un posible papel terapéutico para los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la MU sintomática. (21)

La evaluación de los miomas uterinos se basa principalmente en los síntomas de presentación de la paciente: sangrado uterino anormal, síntomas de volumen, dolor pélvico o hallazgos que sugieran anemia. Los MU a veces se encuentran en mujeres asintomáticas durante el examen pélvico de rutina o de forma incidental durante la obtención de imágenes. La ultrasonografía transvaginal tiene una sensibilidad de alrededor del 90 % al 99 % para detectar miomas uterinos, pero puede pasar por alto miomas subserosos o pequeños. Agregar sonohisterografía o histeroscopia mejora la sensibilidad para detectar miomas submucosos. No existen medios confiables para diferenciar tumores benignos de malignos sin evaluación patológica. Algunos predictores de malignidad en la resonancia magnética incluyen edad mayor de 45 años (odds ratio [OR] = 20), hemorragia intratumoral (OR = 21), engrosamiento endometrial (OR = 11), heterogeneidad de la señal ponderada en T2 (OR = 10) , estado menopáusico (OR = 9,7) y origen no miometrial (OR = 4,9). Los factores de riesgo para el leiomioma incluyen la radiación de la pelvis, el aumento de la edad y el uso de tamoxifeno, que tiene implicaciones para el tratamiento quirúrgico de los fibromas. (25)

Dentro del abordaje de los miomas en mujeres postmenopáusicas, se encuentran los inhibidores de la aromatasa, como el letrozol, una clase de fármaco que tienen un efecto antiestrogénico, que al suprimir los niveles de estrógenos endógenos puede resultar útil en el tratamiento del sangrado uterino relacionado con la MU en mujeres obesas postmenopáusicas. (27)

Hasta el momento, el tratamiento más efectivo para la miomatosis uterina en estado postmenopáusico es la histerectomía, aunque existen otras opciones como inhibidores de la aromatasa y moduladores selectivos del receptor de estrógeno. Todavía se necesita más investigación para comprender la fisiopatología e identificar los factores de riesgo de la MU. También es necesario comprender el mecanismo molecular de estas nuevas opciones de terapias, así como los ensayos a largo plazo con estos fármacos prometedores, ya que la información sobre los efectos a largo plazo es bastante limitada. No obstante, se vislumbran grandes mejoras a medida que los ensayos clínicos actuales parecen prometedores. (21)

Adenomiosis:

La adenomiosis es un trastorno común del útero y se asocia con un útero agrandado y sangrado uterino anormal. Se caracteriza por células epiteliales endometriales y fibroblastos estromales que se encuentran de manera anormal en el miometrio, donde provocan hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas circundantes. Si bien tanto los procesos mecánicos como la patogenia de la adenomiosis son inciertos, se han propuesto varias teorías que abordan cómo se desarrolla esta enfermedad. Estos incluyen microtrauma intrínseco o inducido (a) de la interfaz endometrial-miometrial; (b) aumento de la invasión del endometrio en el miometrio; (c) metaplasia de células madre en el miometrio; (d) infiltración de células endometriales en el efluente menstrual retrógrado en la pared uterina desde el lado serosal; (e) inducción de lesiones adenomióticas por hormonas hipofisarias y esteroides locales aberrantes; y (f) desarrollo uterino anormal en respuesta a modificaciones genéticas y epigenéticas. (28)

La prevalencia informada de adenomiosis varía ampliamente de 5 a 70 %, según el método utilizado para el diagnóstico, con una prevalencia media de 20 a 30 %. Anteriormente, cuando el diagnóstico requería un análisis histológico y dependía de muestras de histerectomía, se pensaba que la enfermedad se presentaba principalmente en mujeres de entre 40 y 50 años. Actualmente, el diagnóstico definitivo se hace más comúnmente a partir de los resultados de una biopsia histeroscópica o laparoscópica, y la adenomiosis se ha diagnosticado con frecuencia en mujeres de entre 20 y 30 años. (29)

La presencia de adenomiosis en mujeres postmenopáusicas está bien documentada. En la autopsia, Lewinski en 1931, informó adenomiosis en 26 de 49 mujeres mayores de 50 años y en tres de cinco casos mayores de 70 años. (30) En el estudio de Vercellini et al., en 1995 que incluyó 1334 mujeres sometidas a histerectomía, se diagnosticó adenomiosis en 332 (24,9%) de todos los casos y en 132 (24,3%) de la cohorte postmenopáusica (n = 544). (31) En el Estudio de docentes de California realizado por Templeman et al., en 2008, la adenomiosis se relacionó con la pre o perimenopausia y con el uso de terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica. A diferencia del caso de las mujeres premenopáusicas, el sobrepeso o la obesidad no se asociaron con un mayor riesgo de adenomiosis en la post menopausia. (32,33)

El diagnóstico de adenomiosis se puede establecer con una combinación de examen físico, imágenes, patología y con menos frecuencia histeroscopia. Por lo general, los hallazgos del examen pélvico bimanual revelan un útero "pantanos" o blando difusamente agrandado, que puede estar levemente sensible. El diagnóstico histológico de adenomiosis se basa en la presencia de islas de forma irregular de glándulas endometriales y estroma en el miometrio.(34)

La adenomiosis uterina se puede diagnosticar mediante ultrasonografía transvaginal y resonancia magnética, con una sensibilidad de 70% a 80%. La resonancia magnética produce una mayor especificidad que la ultrasonografía transvaginal (83%-92% vs 74%-81%) y menos variabilidad entre observadores. Las características de imagen que se observan con frecuencia en la ecografía incluyen un útero agrandado, asimetría del grosor miometrial, ecotextura miometrial difusamente anormal/heterogéneamente hipoecoica y unión endometriometrial mal definida. La presencia de quistes miometriales anecoicos diminutos (1-5 mm) son específicos para el diagnóstico.(34,35)

El tratamiento de la adenomiosis dependerá de la presencia de síntomas específicos y la edad de la paciente, en mujeres postmenopáusicas la histerectomía es el tratamiento estándar de oro. (35)

Neoplasias asociadas a sangrado postmenopáusico Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial (HE) se diagnostica histológicamente en presencia de una proliferación anormal de las glándulas endometriales que da como resultado un aumento en la relación glándula-estroma. (36)

La incidencia de hiperplasia endometrial aumenta con la edad, rara vez se ve en mujeres menores de 30 años y alcanza su punto máximo en mujeres de 50 a 54 años. Los avances en genética han llevado a una nueva comprensión de su patogénesis y una modificación de la clasificación tradicional de 4 niveles de hiperplasia simple y compleja con y sin atipia. En 2014, la Organización Mundial de la Salud modificó la clasificación de 1994 para incluir sólo 2 categorías: (1) hiperplasia sin atipia y (2) hiperplasia con atipia: hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial (EIN). (37)

Los factores de riesgo para la hiperplasia endometrial se pueden dividir en (1) factores menstruales (p. ej., edad avanzada o estado postmenopáusico, nuliparidad o infertilidad,

menarquia temprana o menopausia tardía, anovulación, transición menopáusica y/o síndrome de ovario poliquístico); (2) factores iatrogénicos (p. ej., terapia con estrógenos exógenos sin oposición o tamoxifeno) y (3) comorbilidades (p. ej., obesidad, diabetes, hipertensión o síndrome de Lynch). (36,37) En general la HE se desarrolla en un contexto de estimulación crónica del endometrio por estrógenos sin la oposición de una progestina, lo que ocurre de forma secundaria a una serie de condiciones posibles. La mayoría de las mujeres con HE se presentarán clínicamente con sangrado uterino anormal; se ha estimado previamente que la HE representan el 15% de todos los casos de sangrado postmenopáusico. Se consideran dos poblaciones de pacientes de riesgo particularmente alto 1) mujeres peri/post menopáusicas obesas, debido en parte a la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo, junto con ciclos anovulatorios erráticos y 2) pacientes premenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico (SOP), por anovulación hiperandrogénica.(38)

La importancia clínica de un diagnóstico de HE se relaciona con el riesgo a largo plazo de progresión a cáncer de endometrio y, en general, se acepta que la atipia citológica es la característica histológica principal cuando se evalúa el potencial maligno de las hiperplasias endometriales. Sin embargo, no todas las HE progresarán a malignidad, algunas se producen de forma secundaria a la proliferación estrogénica sin un mecanismo maligno subyacente. Estas pacientes pueden ser asintomáticas y, en algunos casos, la HE puede retroceder sin ser detectada. (36-38)

El análisis y la clasificación de la hiperplasia endometrial es un desafío. En primer lugar, el endometrio es una estructura tisular dinámica y multicelular que experimenta una proliferación cíclica impulsada por hormonas, desprendimiento y curación rápida. En las mujeres premenopáusicas, esto hace que sea difícil establecer un estado consistentemente "normal" o de "control". Esto es especialmente desafiante en mujeres perimenopáusicas que a menudo tendrán ciclos menstruales erráticos. En segundo lugar, las HE pueden ser muy heterogéneas y pueden presentarse como lesiones focales o difusas, a menudo con características arquitectónicas y citológicas multifacéticas. Una lesión de HE puede eliminarse con la menstruación, puede eliminarse por completo o submuestrearse con una biopsia de diagnóstico, o puede retroceder con el tratamiento con progestina o incluso espontáneamente sin intervención. Como tal, clasificar a las hiperplasias endometriales en grupos clínicamente significativos que permitan la

correlación con el potencial de transformación maligna puede resultar complicado. (36-38)

En 1985, Kurman et al en 1985 publicó las tasas de progresión de HE a cáncer de endometrio de acuerdo a la antigua clasificación, siendo 1% el riesgo para hiperplasia simple sin atipia, 3% cuando se encontraba hiperplasia compleja sin atipia, 8% con hiperplasia atípica simple y 29% para la hiperplasia atípica compleja. Sin embargo, las diferencias en la progresión entre las cuatro categorías no fueron estadísticamente significativas. (38,39)

En el año 2008, Lacey et al . realizó un estudio analizado casos y controles. Los autores analizaron 138 casos de HE (y 241 controles) que progresaron a cáncer endometrial (CE) al menos 1 año después del diagnóstico de HE. Demostraron una probabilidad del 40 % de desarrollar CE después de un diagnóstico de hiperplasia atípica (que incorpora variantes simples y complejas), en comparación con una probabilidad del 10 % cuando no había atipia, por lo que posteriormente los autores comentaron sobre la necesidad de aumentar la sensibilidad y especificidad al diagnosticar la hiperplasia atípica y encontrar métodos para identificar las raras lesiones de HE no atípicas que también es probable que progresen a CE. (40)

Como se revisó anteriormente, está bien establecido que la atipia nuclear dentro de las lesiones hiperplásicas confiere el mayor riesgo de progresión a cáncer endometriode. La investigación en la década de 1980, encabezada por Jan Baak, desarrolló una herramienta de pronóstico diseñada para predecir el riesgo de CE basada en el análisis morfométrico de las características nucleares dentro de las lesiones de HE. Posteriormente se descubrió que, a través de un análisis combinado de las características nucleares y arquitectónicas, se podía aumentar el valor pronóstico del análisis morfométrico. (38, 41)

En el año 2000 el *Endometrial Collaborative Group* introdujo el término de NIE, como parte de un nuevo sistema de clasificación. (42) El concepto NIE incorporó avances en la comprensión morfométrica y reconoció la investigación molecular novedosa que se estaba produciendo en el campo de los precánceres de endometrio en ese momento. El sistema de clasificación NIE divide las lesiones endometriales hiperplásicas en dos grupos: (a) HE benigna y (b) NIE.

Las NIE se definen como proliferaciones monoclonales de glándulas endometriales premalignas alteradas desde el punto de vista

arquitectónico y citológico, que son propensas a la transformación en CE endometriode. Antes del inicio de la NIE, se sostenía la creencia general de que la estimulación estrogénica sin oposición causaba una proliferación endometrial cada vez mayor, con acumulación de atipia citológica que imperceptiblemente conducía al desarrollo de CE endometriode. El mecanismo NIE propone que las alteraciones genéticas dentro del endometrio ocurren inicialmente a un nivel indetectable por microscopía óptica. Estas células genéticamente transformadas "latentes" pueden estar presentes durante años dentro del ciclo del endometrio. A través de la acumulación continua de daño genético, los clones mutados de mayor riesgo se afirman fenotípicamente, exhibiendo características arquitectónicas y citológicas que son indicativas de NIE. Los clones mutantes están sujetos a modificadores endocrinos, actuando los estrógenos como promotores y las progestinas (naturales o sintéticas) como supresores. Las variaciones en el equilibrio de los modificadores endocrinos pueden alterar el equilibrio de la progresión a CE frente a la involución de la lesión hiperplásica. Por el contrario, las lesiones benignas de HE se consideran difusas y policlonales y ocurren globalmente debido a un estímulo estrogénico sin oposición. Fundamentalmente, estas lesiones no exhiben diferencias citológicas entre las regiones glandulares arquitectónicamente pobladas y no pobladas; su aparición en cualquier momento depende completamente del entorno hormonal predisponente. (38-42)

Las categorías de clasificación de NIE no se corresponden directamente con categorías específicas en el sistema de la OMS de 1994, aunque hay un elemento de superposición reconocible. La mayoría de las hiperplasias simples y algunas complejas se alinearán en la categoría HE benigna y muchas hiperplasias complejas y la mayoría de estas con atipia, se alinearán en la categoría NIE. (38) Los datos de resultados clínicos sugieren que 40% de las mujeres diagnosticadas con NIE tendrán un diagnóstico de CE dentro de los 12 meses posteriores a la biopsia índice. (41)

En el año 2014 la OMS diferencia las HE en dos categorías: (a) hiperplasia sin atipia y (b) hiperplasia atípica, considerando esta última como sinónimo de NIE. (38)

Dentro del abordaje de pacientes con HE, es importante el muestreo endometrial, sobre todo para pacientes de 40 años o más con sangrado uterino anormal, en aquellas que no responden a la terapia médica y en mujeres más jóvenes según sus factores de riesgo. La justificación para el límite de

edad es que los riesgos de hiperplasia endometrial y carcinoma son significativamente más altos para el sangrado anormal en mujeres mayores que en mujeres más jóvenes (para edad ≥ 45 , odds ratio [OR] 3,85; IC del 95 % 1,75–8,49, P = 0,01 para hiperplasia y OR 4,03; IC 95 % 1,54–10,5, P = 0,04 para carcinoma). (44) En todas las mujeres, un factor de riesgo importante es el IMC: 1 estudio encontró que un IMC de 30 kg/m² o mayor transmitía un riesgo significativamente mayor de hiperplasia/carcinoma endometrial en comparación con el IMC normal (OR 4,00; IC del 95 %: 1,36–11,74). (45)

Cualquier mujer con sospecha de hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio debe ser investigada con una muestra de tejido endometrial. Hay numerosos dispositivos disponibles para realizar una biopsia endometrial; entre ellos se encuentran cánula de Pipelle y Novak.(37)

Existe una fuerte evidencia de que cualquiera de los métodos antes mencionados ofrece la confiabilidad, efectividad y tolerabilidad requeridas para diagnosticar la hiperplasia endometrial. (37) Sin embargo, el metanálisis de Dijkhuizen et al. en 2000 que incluye 39 estudios y 7914 pacientes, demostró que el dispositivo Pipelle era el más sensible para diagnosticar hiperplasia endometrial o cáncer endometrial. La sensibilidad diagnóstica del dispositivo Pipelle fue del 91 % y del 99,6 % para detectar cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, respectivamente, y del 81 % para detectar hiperplasia atípica. (46)

Estos métodos se consideran "enfoques ciegos" y, por lo general, toman muestras de menos del 50 % de la cavidad endometrial. En determinadas circunstancias, es posible que no proporcionen una cantidad suficiente de tejido y, por lo tanto, impiden un diagnóstico adecuado. En tal escenario, serán necesarios métodos adicionales o alternativos para el muestreo endometrial. Cualquier paciente con una muestra endometrial benigna o no diagnóstica con alta sospecha restante de hiperplasia endometrial o cáncer, sangrado persistente, estenosis cervical, biopsia endometrial fallida o dolor/ansiedad excesivos se le debe ofrecer una estrategia diagnóstica adicional o alternativa. La histeroscopia diagnóstica con muestreo dirigido y curetaje es el método de investigación preferido en estas situaciones. (37)

Un intento inicial de manejo conservador de la hiperplasia endometrial sin atipia está respaldado por su historia natural relativamente benigna. Los estudios de cohortes con hasta 20 años de seguimiento han evaluado que el riesgo a largo plazo

de progresión a carcinoma endometrial es inferior al 5 %. Además, en pacientes que optan por la conducta expectante, se han informado tasas de regresión espontánea del 75% al 100%. (37-40)

La evidencia respalda la eficacia de las progestinas orales y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) en el tratamiento de mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con hiperplasia endometrial sin atipia. Se han informado tasas de regresión de la HE sin atipia del 67 % al 72 % y del 81 % al 94 % para las progestinas orales y el LNG-IUS, respectivamente. (37)

En el caso de mujeres postmenopáusicas, el tratamiento quirúrgico puede ofrecerse de primera línea, ya que no hay fertilidad que conservar como es el caso de pacientes premenopáusicas, o bien como segunda línea en caso de mostrar progresión a hiperplasia atípica o carcinoma durante el seguimiento, cuya hiperplasia no retrocede después de 12 meses de tratamiento médico o recae después de completarlo, que continúan experimentando sangrado uterino anormal a pesar del tratamiento, o que rechazan la vigilancia endometrial o el tratamiento médico. (37)

Para pacientes con NIE, como hasta el 40-60% han desarrollado o desarrollarán un cáncer de endometrio invasivo, la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral (SOB) es el tratamiento de elección en pacientes con esta afección.(37, 47)

No hay evidencia para guiar la elección del abordaje para la histerectomía por hiperplasia endometrial sin atipia. Dado que este subtipo patológico se considera una entidad no neoplásica. Los abordajes vaginal, laparoscópico y abierto son todos aceptables. Hay menos complicaciones perioperatorias cuando la histerectomía por enfermedad benigna se realiza por vía vaginal o laparoscópica.(37,47,48)

Carcinoma de endometrio:

El cáncer del cuerpo uterino, típicamente denominado cáncer endometrial, surge del revestimiento epitelial de la cavidad uterina. Es el sexto trastorno maligno más común en todo el mundo, con unos 320,000 casos nuevos diagnosticados cada año. (49) Los países de altos ingresos tienen una mayor incidencia que los entornos de bajos recursos, cifras que se han atribuido a mayores tasas de obesidad y estilos de vida más sedentarios. En Europa en particular, el cáncer de cuerpo uterino es la octava muerte por cáncer más común en mujeres; 23,700 personas

murieron por ello solo en 2012. (49) En México, ocupa la tercera causa de cáncer ginecológico según el Registro Histopatológico de neoplasias malignas del año 2003, al igual que lo que reporta la OMS GLOBOCAN en 2008. (50)

Más del 70 % de los casos de cáncer de endometrio se encuentran en etapa I al momento del diagnóstico, cuando la tasa de supervivencia a 5 años informada es del 90 %. La edad media de diagnóstico en los Estados Unidos es de 63 años.. Las mujeres caucásicas tienen un riesgo de por vida del 2,81 % de desarrollar cáncer de útero en comparación con un riesgo de por vida del 2,48 % para las mujeres afroamericanas. Las mujeres afroamericanas tienen más probabilidades de tener tumores no endometrioides de alto grado (conocidos como tipo II), que están asociados con una etapa más avanzada de la enfermedad (etapa III y etapa IV) en el momento del diagnóstico, en comparación con las mujeres caucásicas que tienen características demográficas similares. (51)

La obesidad y las condiciones asociadas con el síndrome metabólico, incluida la diabetes y el síndrome de ovario poliquístico, son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. Además, las condiciones que involucran un exceso de estrógeno, incluidos los tumores secretores de estrógeno y el reemplazo hormonal con estrógeno sin oposición (es decir, terapia de estrógeno sin progesterona), predisponen a las mujeres al cáncer de endometrio. El tamoxifeno, que tiene efectos antiestrogénicos en la mama y efectos proestrogénicos en el útero, duplica el riesgo de cáncer de endometrio endometriode y no endometriode, con hasta cuatro veces el riesgo cuando se usa tamoxifeno durante más de 5 años. (tabla 1) Los factores que brindan protección contra el cáncer de endometrio incluyen la paridad (con una asociación inversa entre la paridad y el riesgo de cáncer de endometrio) y el uso de anticonceptivos orales. El uso de anticonceptivos orales reduce el riesgo de cáncer de endometrio entre un 30 y un 40 %; el uso más prolongado se asocia con una mayor protección, que puede persistir incluso décadas después de dejar de fumar. (52)

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Reemplazo de estrógenos sin oposición	2 a 10
Menopausia tardía >50 años	2.4
Nuliparidad	2
Anovulación crónica	3
Hipertensión arterial sistémica	1.5

Obesidad	10
Diabetes	2.8
Síndrome de Lynch	22% a 50% de riesgo de por vida
Uso de tamoxifeno	6 a 8

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollo de cáncer de endometrio. (52)

En los Estados Unidos, el 57 % de todos los cánceres de endometrio son atribuibles a la obesidad. (52) En comparación con todos los demás tipos de cáncer, el cáncer de endometrio tiene la asociación más fuerte con la obesidad. Las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal tienen un riesgo de por vida del 3 % de cáncer de endometrio, pero por cada aumento de 5 unidades en el IMC, el riesgo de cáncer aumenta en más del 50 %. (53, 54) El cáncer de endometrio se diagnostica cada vez más en mujeres obesas jóvenes. Aunque la edad promedio al diagnóstico es de 63 años, los datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales desde 1990 hasta el presente muestran un aumento sostenido de casos entre mujeres menores de 50 años. (52)

Las mujeres con mutaciones de la línea germinal MSH6 tienen un riesgo similarmente alto de cáncer de endometrio, pero con una mediana de edad de inicio de 53 años. El síndrome de Lynch representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres de endometrio y el 9% de los cánceres de endometrio en mujeres menores de 50 años. (52)

El carcinoma endometrial se origina en el revestimiento del útero y se puede dividir en términos generales en dos tipos: tipo I o adenocarcinoma endometriode, que afecta aproximadamente al 80 % de las pacientes, y no tipo II o no endometriode (células claras y tumor seroso papilar), que afecta aproximadamente al 20 % de las pacientes.(51,52) Tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas, los tumores endometrioides suelen surgir de lesiones precursoras como hiperplasia endometrial con atipia epitelial. El exceso relativo de estrógenos, como el asociado con la obesidad, el uso de estrógenos sin oposición para la terapia de reemplazo hormonal y los tumores productores de estrógenos (p. ej., tumores de células de la granulosa ovárica), predisponen a las mujeres al desarrollo de carcinoma endometrial de tipo endometriode. Los tumores no endometrioides, por el contrario, tienen una patogenia independiente de las hormonas y no tienen lesiones precursoras conocidas. Por lo general, surgen en pacientes postmenopáusicas mayores. (51,52)

Al hablar de la presentación clínica de un cáncer de endometrio, los síntomas más comunes son sangrado uterino anormal (incluyendo menstruaciones irregulares y sangrado intermenstrual) y sangrado postmenopáusicos. Las pacientes con enfermedad avanzada pueden tener síntomas similares a los observados con cáncer de ovario avanzado, como dolor abdominal o pélvico, distensión abdominal, distensión abdominal, saciedad temprana y cambios en la función intestinal o vesical. En la actualidad, no existe una prueba de detección de rutina recomendada disponible para identificar el cáncer de endometrio. (51,52)

Cualquier sangrado vaginal en una mujer postmenopáusica requiere evaluación para excluir malignidad. Las mujeres con sangrado uterino postmenopáusicos la ecografía pélvica y el muestreo endometrial han demostrado eficacia. (52)

El grosor del endometrio en el plano sagital se usa comúnmente para evaluar el endometrio. El grosor endometrial de ≤ 5 mm se asocia con un bajo riesgo de cáncer de endometrio. En mujeres postmenopáusicas sintomáticas y sin exposición a terapia hormonal, usando menos de 4 mm de espesor como normal, la sensibilidad fue del 98 % con un rango de especificidad entre el 36 % y el 68 % para la detección de cáncer de endometrio. Además, un grosor endometrial menor de 5 mm en una mujer postmenopáusica sintomática indicaría solo un 1% de probabilidad de cáncer de endometrio subyacente. (55)

En pacientes que toman tamoxifeno, el ultrasonido puede no ser confiable. La mayoría de los estudios han encontrado que el endometrio es más grueso en el grupo de tamoxifeno que en el grupo de control. (55) En un estudio de 103 pacientes asintomáticas en los que la mitad tomaba tamoxifeno, Lahti et al. señaló que el 84 % de las pacientes que recibieron tamoxifeno tenían un endometrio que medía más de 5 mm, pero no se diagnosticó cáncer de endometrio en investigaciones posteriores. Se observaron considerablemente más pólipos endometriales en el grupo de tamoxifeno. (56,57) Las vacuolas subendometriales se observan con frecuencia en pacientes que toman tamoxifeno, lo que da lugar a una franja endometrial aparentemente engrosada. (55)

La sonohisterografía, permite una mejor visualización de las irregularidades de la cavidad endometrial y cualquier anomalía mediante la infusión de medios líquidos en el útero antes del examen de ultrasonido. El procedimiento puede ser más incómodo que una simple ecografía transvaginal, pero suele tolerarse bien. (55)

Sin embargo, debido a que los casos raros de carcinoma endometrial (particularmente el tipo II) pueden presentarse con un grosor endometrial de menos de 3 mm, el sangrado uterino persistente o recurrente debe impulsar una evaluación histológica del endometrio independientemente del grosor endometrial. (51)

Aunque la dilatación y legrado (D&L), se usa con menos frecuencia desde la introducción de las biopsias de endometrio en el consultorio, sigue siendo el método de diagnóstico de elección para la evaluación del endometrio cuando la biopsia de consultorio no diagnostica en una paciente de alto riesgo con sospecha de cáncer de endometrio, cuando la biopsia endometrial muestra un resultado benigno y la paciente continúa con sangrado persistente o cuando la biopsia endometrial en el consultorio es imposible de realizar debido a la incomodidad y/o ansiedad de la paciente o a la estenosis cervical significativa. Se debe tomar en cuenta que cuando se realiza D&L no se toma una muestra de toda la cavidad endometrial. De hecho, sólo se investiga el 60% de la cavidad endometrial. (51,55)

La biopsia endometrial en consultorio ha reemplazado en gran medida a la dilatación y el legrado en la mayoría de las pacientes. El desarrollo de diferentes tipos de instrumentos ha sido útil en esta área. El dispositivo Pipelle probablemente ha sido el más utilizado para la toma de muestras endometriales. La biopsia endometrial en consultorio ofrece varias ventajas sobre la dilatación y legrado estándar como bajo costo para el sistema de salud, no requiere anestesia y poco traumática. (55)

La histeroscopia, permite la visualización directa de la cavidad endometrial y el canal endocervical con una posible biopsia dirigida de cualquier anomalía visualizada. En pacientes con sangrado uterino persistente con muestreo endometrial benigno o muestreo insuficiente, se debe considerar el examen histeroscópico. La histeroscopia es más sensible para la detección de pólipos y otras lesiones endometriales benignas que la dilatación y legrado o la biopsia endometrial. Sin embargo, es más invasivo y costoso que el muestreo endometrial en el consultorio. No se ha definido el significado de una citología peritoneal positiva después del examen histeroscópico cuando no hay otros factores uterinos patológicos de alto riesgo asociados, y su efecto sobre la supervivencia. (51,55)

Piriyev E, et al, en su estudio doble ciego, analizó las muestras endometriales de 176 pacientes tomadas con cánula de Pipelle y con histeroscopia y curetaje, 97% de los casos utilizando la biopsia con cánula de Pipelle se obtuvo una muestra adecuada,

además tuvo una sensibilidad y especificidad del 100% en el diagnóstico de carcinoma endometrial e hiperplasia endometrial atípica. Pipelle mostró una precisión significativamente menor con una sensibilidad del 28% en el diagnóstico de hiperplasia endometrial sin atipia y mostró la sensibilidad más baja para pólipos, miomas y endometrio atrofico. Por lo que concluye la toma de biopsia con cánula de Pipelle, es un procedimiento ambulatorio seguro, preciso, de bajo costo y con alta sensibilidad para la detección de hiperplasia endometrial atípica y carcinoma endometrial. En el caso de hallazgos definibles ecográficamente (pólipos, miomas), se prefiere la histeroscopia con curetaje. (58)

La cirugía es el pilar del tratamiento inicial del cáncer de endometrio y la estadificación se basa en la evaluación anatomopatológica después de la cirugía. Para la mayoría de las mujeres con cáncer de endometrio, el enfoque quirúrgico actual incluye la extirpación robótica o laparoscópica del útero, el cuello uterino, las trompas de Falopio y los ovarios y una evaluación del ganglio linfático centinela. (55)

Carcinoma de cuello uterino:

El cáncer cérvico uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución. (59)

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común entre las mujeres, solo después del cáncer de mama (2,1 millones de casos), el cáncer colorrectal (0,8 millones) y el cáncer de pulmón (0,7 millones). En 2018, hubo aproximadamente 570 000 casos de cáncer de cuello uterino y 311 000 muertes. La incidencia estimada de cáncer de cuello uterino relacionada con la edad fue de 13,1 por cada 100 000 mujeres en todo el mundo y varió mucho entre países. (60) En México, en mujeres el 13.9% de las defunciones corresponden a cáncer cérvico uterino y 15% a cáncer de mama. (59)

El sangrado postmenopáusico también se asocia con cánceres no endometriales. El más común de estos es el carcinoma de cuello uterino con una incidencia reportada de 0.8 a 13%. (61) A nivel mundial, la edad promedio en el momento del diagnóstico de cáncer de cuello uterino es de 53 años, y la edad promedio mundial en el momento de la muerte por dicha causa es de 59 años. (60)

Los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino incluyen factores conductuales e infecciosos. Los factores que contribuyen al comportamiento incluyen la actividad sexual y los factores del estilo de vida (Edad de la primera relación sexual menor a 18

años, múltiples parejas sexuales, multiparidad, hábito tabáquico, uso prolongado de anticonceptivos orales, displasia de cuello uterino). El cáncer de cuello uterino es causado por el virus VPH en una persona sexualmente activa. (62)

La mayoría de los cánceres de cuello uterino surgen en mujeres que nunca se sometieron a exámenes de detección o que se les realizaron exámenes inadecuados. Las mujeres postmenopáusicas deben recibir pruebas conjuntas de detección del virus del papiloma humano y citología cada cinco años, o sólo citología cada tres años, hasta los 65 años de edad. (63) En México la citología cervical ya no está indicada en mujeres con edad ≥ 70 años, con antecedente de tamizaje regular en un periodo de 10 años y con los tres últimos reportes negativos, aunque en aquellas mujeres con edad ≥ 70 años, con antecedente de exposición a dietilestilbestrol (DES), virus del papiloma humano (VPH) con cepas potencialmente oncogénicas (VPH 16,18), lesiones de alto grado y/o cáncer cérvico uterino, continuarán con citología cervical anual. (59)

La citología cervical en mujeres postmenopáusicas es un desafío debido a los cambios fisiológicos del estado hipostrogénico. La interpretación errónea de un frotis atrofico como células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) es uno de los errores más comunes. (64) En mujeres mayores, la zona de transformación, el área entre la unión escamocolumnar antigua y la nueva donde surgen las lesiones premalignas, a menudo se retrae hacia el canal cervical (tipo III) y el epitelio suele estar atrofico. Esto puede desafiar la mayoría de los elementos de una prevención exitosa, desde la detección, el examen clínico e histopatológico hasta el tratamiento y seguimiento exitosos. (65)

De igual manera, en las mujeres mayores, el rendimiento de la colposcopia a menudo se reduce, debido a la localización de la unión escamocolumnar que hace que sea casi imposible identificar una lesión potencial y lograr una colposcopia adecuada. El riesgo de una colposcopia inadecuada aumenta con la edad, con hasta un 67 % de mujeres de 61,5 años. (65) Una forma de superar el desafío de una colposcopia inadecuada puede ser realizar un legrado endocervical. Estudios previos han demostrado que el legrado endocervical, cuando se realiza además de las biopsias dirigidas por colposcopia, resultó en un aumento del 5.4 % en la tasa de detección de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC 2-3) en comparación con las biopsias solas. Sin embargo, el valor del legrado endocervical aún se debate, ya que el legrado endocervical puede ser más doloroso y el material recolectado a menudo es

inadecuado en comparación con las biopsias o la biopsia en cono. (66)

El riesgo de extracción incompleta de la zona de transformación, incluida la extracción insuficiente de una lesión NIC, puede aumentar en mujeres mayores, lo que puede resultar en un mayor riesgo de infradiagnóstico y fracaso del tratamiento. En mujeres más jóvenes, el estado de margen positivo se asocia con un riesgo del 6,6 % de enfermedad recurrente (NIC 2-3) después de la escisión. Del mismo modo, los estudios informan un mayor riesgo duradero de enfermedad recurrente y cáncer de cuello uterino entre las mujeres tratadas previamente por NIC 3, incluso cuando los márgenes están libres, y el riesgo aumenta con la edad. (65, 67)

Si bien el cáncer de cuello uterino en etapa temprana a menudo es asintomático, los síntomas más comunes en la presentación son sangrado vaginal irregular o abundante, particularmente después del coito. Algunas mujeres pueden presentar flujo vaginal que puede ser acuoso, mucoso o purulento y maloliente. Para la enfermedad avanzada, los pacientes pueden presentar dolor pélvico o lumbar que puede irradiarse a lo largo del lado posterior de las extremidades inferiores. Los cambios en el intestino y/o la vejiga, como molestias relacionadas con la presión, hematuria, hematoquecia o evacuación vaginal de orina o heces, pueden sugerir una enfermedad avanzada. (62)

El cáncer de cuello uterino se diagnostica con base en la evaluación histológica de una biopsia de cuello uterino. Los dos tipos histopatológicos más comunes de cáncer de cuello uterino incluyen el carcinoma de células escamosas (hasta el 85% de los casos) y el adenocarcinoma (hasta el 25%), incluido el adenoescamoso y otras histologías (6%). Histologías adicionales pero poco comunes incluyen células pequeñas o neuroendocrinas, células claras y papilar seroso. Las presentaciones no escamosas se asocian con un peor pronóstico. (62)

El tratamiento del cáncer de cuello uterino se realiza principalmente mediante cirugía o radioterapia, siendo la quimioterapia un complemento valioso. La cirugía es adecuada para etapas tempranas, donde se puede seleccionar la conización cervical, la histerectomía simple o la histerectomía radical de acuerdo con la etapa de la enfermedad. (68)

Pólipos con sospecha de malignidad:

La prevalencia de lesiones premalignas y malignas en pacientes con pólipos endometriales se estima entre 3,4 % y 4,9 % en mujeres postmenopáusicas y 1,1 % en mujeres premenopáusicas. El riesgo es

mayor en presencia de sangrado uterino anormal [razón de prevalencia (RP) 1,47], mostrando un mayor riesgo de malignidad entre mujeres sintomáticas (5,14–12,3 %) que asintomáticas (1,89 ± 2,1 %), estado menopáusico (RP 1,67), edad >60 años (RP 2,41) diabetes mellitus (PR 1,76), hipertensión (PR 1,50), obesidad (PR 1,40) y uso de tamoxifeno (PR 1,53) se asociaron significativamente con malignidad. (68,69)

El riesgo de lesión maligna parece ser elevado (12%) en pacientes menopáusicas mayores de 59 años que presentan un pólipo endometrial descubierto cuando existe SUA preexistente. En esta situación, la resección histeroscópica de los pólipos endometriales debería ser propuesta de forma rutinaria. (70)

Evaluación de la mujer que presenta sangrado postmenopáusico

La evaluación inicial del paciente debe incluir una historia completa con énfasis en los factores de riesgo de sangrado uterino postmenopáusico. Es importante, especialmente en pacientes más jóvenes, confirmar inicialmente el estado menopáusico preguntando detalles sobre su último período menstrual, asegurando que hayan transcurrido 12 meses de amenorrea. (3)

La investigación debe incluir síntomas de otros órganos, como síntomas del tracto urinario que pueden sugerir causas urológicas de sangrado y heces con sangre o defecación dolorosa que sugieren enfermedad gastrointestinal. Se debe obtener un historial personal y familiar completo de los problemas médicos. Se deben documentar los factores de riesgo para el cáncer de endometrio como la obesidad, la hipertensión, la diabetes y algunas afecciones hereditarias, incluido el cáncer colorrectal sin poliposis (síndrome de Lynch). Se debe incluir la consulta sobre medicamentos que puedan causar PMB, como la terapia hormonal, el tamoxifeno, los anticoagulantes o los suplementos dietéticos. (3)

Las preguntas importantes que ayudarán a determinar la causa del sangrado son las siguientes: ¿Cuándo comenzó el sangrado y el número de episodios de sangrado?, ¿Factores precipitantes como el coito?, ¿Presencia de síntomas asociados como fiebre, dolor y cambios en la función vesical o intestinal?, ¿Uso de medicamentos recetados o suplementos (terapia hormonal, anticoagulantes, tamoxifeno, hierbas o suplementos dietéticos)? (3) El examen físico inicial debe incluir una evaluación detallada de los genitales externos e internos, con el objetivo de determinar el sitio de sangrado y buscar lesiones sospechosas, laceraciones en la piel o la

presencia de cuerpos extraños. También se recomienda una inspección detallada de la vulva, la uretra y el ano. Se debe realizar un examen vaginal con espéculo, inspeccionando la mucosa vaginal y buscando vaginitis atrófica o lesiones vaginales sospechosas. La citología cervical, si está indicada, debe recolectarse como parte de la evaluación. Cualquier lesión macroscópica visible cervical sospechosa de cáncer debe ser biopsiada. Luego se debe realizar un examen bimanual para evaluar el tamaño uterino, la movilidad, la presencia de patología anexial y la sensibilidad al movimiento cervical. Puede ser apropiado recolectar un hisopo vaginal si se sospecha la presencia de una infección de transmisión sexual. Para concluir, se debe realizar un examen físico general para buscar signos de enfermedad sistémica. (3,4)

Ultrasonido transvaginal

La ecografía para medir el eco endometrial debe ofrecerse como evaluación inicial a mujeres con sangrado postmenopáusico. La ultrasonografía transvaginal es una alternativa razonable al muestreo endometrial como primer enfoque en la evaluación de una mujer postmenopáusica con un episodio inicial de sangrado. El sangrado persistente o recurrente debe desencadenar una evaluación adicional. Al utilizarla, si las imágenes de ultrasonido revelan un eco endometrial delgado (menor o igual a 4 mm), dado que un grosor endometrial de 4 mm o menos tiene un valor predictivo negativo superior al 99% para cáncer endometrial. (3, 55, 71)

Sin embargo, un eco endometrial engrosado no es diagnóstico de ninguna patología en particular. Incluso con una probabilidad extremadamente alta de que una mujer con un resultado negativo en la prueba de detección realmente no tenga la afección, un eco endometrial delgado no excluye todas las posibilidades de enfermedad. Además, un eco endometrial delgado no excluye de manera confiable el cáncer de endometrio tipo II (útero papilar seroso, mucinoso, de células claras). (3,55,71)

Se debe tener en cuenta que, no es posible completar un examen de ultrasonido transvaginal significativo con una medición confiable del grosor del endometrio en todas las mujeres. La parte más gruesa del endometrio debe medirse perpendicular a su plano longitudinal en el diámetro anteroposterior, que representa la distancia entre los bordes ecogénicos. Un útero axial, la obesidad, los miomas coexistentes, la adenomiosis o una cirugía uterina previa pueden contribuir a dificultar la obtención de una evaluación ecográfica transvaginal confiable del grosor y la textura del endometrio. La falta de identificación adecuada de un eco endometrial

delgado y distintivo en una mujer postmenopáusica con sangrado debe desencadenar una ecohisterografía, una histeroscopia en el consultorio o una muestra endometrial. Además, el líquido endometrial, cuando esté presente, no debe incluirse en la medición del grosor endometrial. Si se identifica un endometrio anormal, se justifica el muestreo endometrial. (71)

Sonohisterografía

La ecografía con infusión salina (SIS) implica la infusión de solución salina normal en la cavidad uterina, lo que permite una mejor evaluación de las lesiones intracavitarias. (3,72). Una revisión sistemática y un metanálisis recientes que evaluaron la precisión diagnóstica de la SIS para detectar patología endometrial en pacientes con PMB informaron una sensibilidad de la SIS del 86,5 % (95 % IC 63,6–100 %) y una especificidad del 91,1 % (95 % IC 63,2– 100%). (73)

Sin embargo, la tasa global de éxito de la SIS para la identificación de la patología endometrial es significativamente menor en las mujeres postmenopáusicas (87 %) en comparación con las mujeres premenopáusicas ($p < 0,01$). (74)

Ultrasonido tridimensional

El uso de la tecnología de ultrasonido tridimensional (3D) permite la evaluación del volumen uterino y se ha convertido en la modalidad de imagen preferida para muchas afecciones ginecológicas. Pocos estudios han evaluado el papel de la ecografía 3D en la valoración de la paciente con sangrado postmenopáusico. (3) Opolskiene et al . Estudiaron a 62 pacientes con sangrado postmenopáusico con grosor endometrial $\geq 4,5$ mm a las que se les realizó ecografía transvaginal bidimensional en escala de grises y ultrasonido 3D. El grosor y el volumen del endometrio fueron significativamente mayores en pacientes con enfermedades malignas que en aquellas con hallazgos benignos; los índices de flujo en el endometrio y la cubierta endometrial fueron significativamente más altos en pacientes con cáncer de endometrio. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico para la discriminación entre el endometrio benigno y maligno de la ecografía 3D no fue superior al del grosor endometrial medido mediante ecografía bidimensional. (75)

Se debe ofrecer una ecografía pélvica como evaluación inicial de la paciente con sangrado uterino postmenopáusico. Sin embargo, no siempre es posible obtener una medida fiable del revestimiento endometrial en todas las pacientes. La presencia de patología uterina como miomas

uterinos, adenomiosis o cirugía uterina previa puede aumentar la dificultad de obtener una medición confiable del revestimiento endometrial. Si no se evalúa adecuadamente el endometrio en la ecografía, siempre debe seguirse un método alternativo de evaluación. (3)

Biopsia de endometrio

La dilatación y legrado fue tradicionalmente el método de elección para la evaluación de pacientes con PMB. Sin embargo, ya en 1975 los investigadores reconocieron que, utilizando esta técnica de diagnóstico a ciegas, más del 50% de la cavidad endometrial quedaba sin muestrear. Posteriormente, los dispositivos de muestreo endometrial en el consultorio estuvieron disponibles.(3) Un metanálisis que evaluó los dispositivos de muestreo de endometrio disponibles comercialmente reveló una tasa de detección de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas del 97,1 % para el dispositivo Vabra y del 99,6 % para Pipelle.(36) Poco después, Rodríguez et al . demostró que sólo muestrean, en promedio, el 4% de la cavidad.(76) Si la patología ocupa menos del 50% de la cavidad (patología focal), los métodos de biopsia a ciegas pueden perder el diagnóstico. Por lo tanto, los procedimientos de biopsia a ciegas son diagnósticos 'sólo' cuando revelan enfermedad, pero, en ausencia de enfermedad comprobada por biopsia, se debe realizar una evaluación adicional de la cavidad endometrial mediante ecografía o histeroscopia. (3)

Histeroscopia

La histeroscopia es una técnica mínimamente invasiva que permite la evaluación directa de la cavidad endometrial y el canal cervical; Desde finales de la década de 1990, se dispone de histeroscopios pequeños y, a través de ellos, es posible realizar procedimientos diagnósticos e incluso terapéuticos en un tiempo relativamente corto en un consultorio/clínica, sin anestesia general. Esta histeroscopia de consultorio 'ver y tratar' permite observar y tratar simultáneamente afecciones intrauterinas (polipectomía endometrial, resección de pequeños miomas submucosos) y mejorar la detección de neoplasias malignas, a través de la biopsia endometrial. La histeroscopia en consultorio se considera el estándar de oro para el diagnóstico de patologías de la cavidad uterina también porque permite un buen cumplimiento por parte del paciente. (3,77)

Durante el examen endoscópico en pacientes con pólipos, se recomienda la evaluación de los siguientes parámetros del pólipo: número,

dimensión, consistencia, localización y características de la base de implantación. Estas características pueden proporcionar información sobre el riesgo de malignidad y premalignidad y, por lo tanto, influir en el método para eliminarlas. Por ejemplo, la dimensión, el número y el sitio anatómico de los pólipos representan factores importantes que limitan la viabilidad del tratamiento en el consultorio. Además, el tamaño del pólipo se correlaciona con el riesgo de malignidad. (3,70,77)

La polipectomía por histeroscopia en el consultorio es hoy en día una práctica estándar, es eficaz para reducir el sangrado uterino y previene cualquier potencial transformación neoplásica. (77)

De igual manera la histeroscopia en consultorio es la técnica de referencia para confirmar y definir los miomas submucosos. Es posible obtener una clasificación prequirúrgica histeroscópica de los miomas submucosos, la cual es fundamental para definir los límites establecidos en el procedimiento histeroscópico operatorio. La miomectomía histeroscópica en consultorio se considera la opción de tratamiento de primera línea en el manejo quirúrgico de los fibromas submucosos. Es un enfoque mínimamente invasivo que es seguro, rentable y está asociado con una alta satisfacción del paciente. Está ampliamente aceptado que los miomas submucosos de hasta 4 cm de diámetro para los fibromas tipo 2 o hasta 5 cm para los fibromas tipo 0-1 se pueden extirpar de forma segura mediante un abordaje histeroscópico. (77)

Material y Métodos:

Tipo de estudio: Serie de casos consecutivos.

Población de estudio: Pacientes con sangrado uterino postmenopáusicos que se identificaron en el servicio de Ginecología en el Instituto Nacional de Perinatología.

Periodo de estudio: agosto 2017 a marzo del 2022

Tamaño de muestra: 62 pacientes

Criterios de selección: pacientes con diagnóstico de sangrado uterino postmenopáusicos que contaran con estudio de imagen (ultrasonido ginecológico), histeroscopia y resultado histopatológico de biopsia endometrial tomada por histeroscopia y/o cánula de pipelle.

Criterios de inclusión:

- > Pacientes postmenopáusicas
- > Pacientes con hemorragia uterina anormal
- > Pacientes que contaran con usg ginecológico, histeroscopia de consultorio con toma de biopsia y resultado de patología

Criterios de exclusión:

- > Estudios realizados en otras Unidades Médicas
- > Pacientes sin resultado histopatológico

Se realizó un estudio retrospectivo analítico transversal de las 62 pacientes postmenopáusicas a través del expediente electrónico del Instituto Nacional de Perinatología entre marzo de 2017 y marzo de 2022. Como criterio de inclusión seleccionamos a todas las pacientes a las que, en la consulta de ginecología se les asignaba diagnóstico de sangrado uterino postmenopáusico.

Se revisaron los expedientes clínicos a través del sistema electrónico institucional y se contemplaron las siguientes variables: número de expediente, edad, paridad, enfermedades concomitantes (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia o alguna enfermedad oncológica), exposición a terapia de reemplazo hormonal, uso de anticoagulantes y exposición a tabaco, hallazgos ecográficos, hallazgos histeroscópicos, reportes de histopatología de toma de biopsia endometrial, sintomatología (patrón de sangrado).

Se realizó estudio analítico de variables cualitativas que se muestran como Media, desviación estándar, mínimo, máximo, frecuencia y porcentaje.

Resultados

Entre 62 mujeres estudiadas, 11.3 % (n=7) tenían cáncer de endometrio, se observaron enfermedades concomitantes, entre las cuales destacan 14 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 78.6% (n=11) de pacientes sin patología maligna y 21.4% (n=3) con diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio; 36 pacientes con dislipidemia, 88.9% (n=32) sin patología maligna y 11.1% (n= 4) con cáncer endometrial: hipertensión arterial sistémica en 20 pacientes, 85.0% (n=17) sin malignidad y 15.0% (n=3) con cáncer endometrial; 4 pacientes tenían antecedente de tabaquismo

mismas que contaban con resultado histopatológico no neoplásico. (tabla 2)

Al evaluar el índice de masa corporal (IMC), en aquellas pacientes con cáncer endometrial el promedio fue de 32.68 kg/m², las mujeres sin resultado de malignidad tuvieron un IMC de 29.52 kg/m². Se encontraron 8 pacientes con exposición a terapia de reemplazo hormonal (TRH), sin ningún cáncer endometrial.

La edad media de las pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial fue de 64.5 años con desviación típica de 8.1, con media de edad de inicio de sangrado uterino anormal a los 61.7 años, en las pacientes sin diagnóstico de malignidad la edad media de inicio de sangrado uterino fue a los 53 años, iniciando abordaje a los 57.8 años; dentro de los antecedentes obstétricos la media de gestaciones fue de 2.6 y 2.0 para pacientes sin malignidad y aquellas con cáncer endometrial respectivamente; La edad promedio de menarca en pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial fue de 12.4 años y de las mujeres sin neoplasia de 12.7 años, con menopausia a los 51.8 años y 48.8 años respectivamente. La exposición fisiológica a estímulo estrogénico se evaluó entre los años acumulados de menarca a menopausia, siendo de 36.2 años para pacientes sin diagnóstico de cáncer y de 39.4 años para aquellas con neoplasia endometrial. (tabla 3)

Se observaron características de estudios de abordaje como ultrasonido ginecológico endovaginal descripciones de histeroscopia, así como resultados histopatológicos de biopsias endometriales. Los hallazgos histeroscópicos más frecuentes fueron, atrofia endometrial en 30 pacientes, de las cuales 6.7% (n=2) en pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial y 93.3% (n=28) sin neoplasia, 10 pacientes con endometrio proliferativo, 30.0 % (n=3) con cáncer endometrial y 70% (n=7) de aquellas pacientes sin malignidad, en 24 pacientes se reportó como hallazgo pólipos endometriales, 95.8% (n=23) de ellas sin diagnóstico de cáncer y 4.2% (n=1) con histopatología de cáncer endometrial, en 11 pacientes se reportaron miomas intracavitarios y en 5 de ellas coexistencia de mioma y pólipo, todas sin neoplasia reportada. Dentro de las descripciones sugestivas de malignidad como neoformaciones vasculares, lesiones con características cerebroides con superficie irregular y lesiones papilares, se reportaron en 3 pacientes, de las cuales en 66.7% (n=2) se comprobó histológicamente carcinoma endometriode, teniendo coeficiente de correlación

bajo (0.395). El diagnóstico histopatológico de cáncer endometrial se realizó en 5 de 7 pacientes por biopsia tomada durante la histeroscopia, 1 posterior a resultado histopatológico de pieza quirúrgica (útero) y 1 con toma de biopsia con cánula de pipelle. Reportes histopatológicos de hiperplasia endometrial se encontraron 4 registros con hiperplasia sin atipia y no hubo mención de hiperplasia con atipia. (tabla 4)

Comorbilidad	Total N= 62 (%)	Resultado histológico con malignidad	Resultado histológico sin malignidad	<i>p</i>
DM2	14 (22.5%)	3 (21.4%)	11 (78.6%)	ns
HASC	20 (32.2%)	3 (15.0%)	17 (85.0%)	ns
Resistencia a la insulina	5 (8.0%)	0	5 (100%)	ns
Dislipidemia	36 (58.0%)	4 (11.1%)	32 (88.9%)	ns
Tabaquismo	4 (6.4%)	0	4 (100%)	ns

Tabla 2. Asociación de comorbilidades con resultado histológico de biopsia endometrial

ns= no significativa

Pacientes con Malignidad	Media \pm DE	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Características				
Edad (años)	64.5 \pm 8.1	53	75	0.013
Gestaciones	2 \pm 2.7	0	7	ns
IMC	32.68 \pm 6.14	27.13	43.91	ns
Años de estímulo estrogénico	39.43 <u>+ 6.37</u>	29	46	ns
Grosor endometrial USG (mm)	10.05 \pm 11.4	34	1.4	ns

Tabla 3. Características de pacientes con resultado histológico de malignidad (ns= no significativa)

Hallazgos en histeroscopia	Total N= 62 (%)	Resultado histológico con malignidad	Resultado histológico sin malignidad	<i>p</i>
Endometrio atrófico	31 (50%)	5 (16.1%)	26 (83.9%)	ns
Endometrio proliferativo	10 (16.1%)	3 (30.0%)	7 (70.0%)	ns
Pólipo endometrial	25 (40.3%)	1 (4.0%)	24 (96.0%)	ns
Mioma intracavitario	11 (17.7%)	0	11 (100%)	ns
Mioma más pólipo	5 (8.0%)	0	5 (100%)	ns
Datos de malignidad	3 (4.8%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.031

Tabla 4. Asociación de hallazgos histeroscópicos con resultados histológicos de biopsia endometrial (ns= no significativa)

Discusión:

El consenso general con respecto al manejo de sangrado uterino postmenopáusico es que en todas las pacientes debe ser excluido cáncer mediante biopsia.

En nuestra revisión se encontró que en el 11% de las causas de sangrado postmenopáusico era la etiología malignidad, específicamente cáncer de endometrio, esto coincide con los hallazgos de Sebastian, et al (31) en el cual reporta 11.3% de una población de 212 mujeres, con la misma etiología de sangrado y Jillani K (78), quien reporta 16%, este último con un número estudiado de 50 pacientes. La prevalencia reportada recientemente se cita en torno al 9.9-11%. (1-8)

En el presente estudio se encontró que el promedio de edad de diagnóstico de cáncer endometrial como etiología de sangrado postmenopáusico fue de 64.5 años, lo que se encuentra entre la edad reportada por Jillani K (78) y Clarke, et al (79) quien reporta mayor riesgo y prevalencia de cáncer endometrial en pacientes mayores de 60 años. (79)

histeroscópicos y los reportes histopatológicos, datos similares a los recogidos en otras series de pacientes. (81)

Conclusión:

Dentro de las causas de sangrado postmenopáusico solo encontramos un 11% de cáncer endometrial, las enfermedades concomitantes frecuentes en pacientes con sangrado postmenopáusico fueron dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Cabe destacar la buena concordancia entre la histeroscopia y el diagnóstico histológico en el carcinoma de endometrio.

Referencias

- 1.-Guía de práctica clínica (2010) Atención al climaterio y menopausia. México, Secretaría de Salud.
- 2.-Glenda Clachar Hernández (2015) Hemorragia postmenopáusica. Revista Médica De Costa Rica Y Centroamérica LXXII (615) 483 - 486
- 3.-Carugno J. (2020) Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 23(4), 343–349.
- 4.-Bengtson, MB, Veres, K. y Nørgaard, M. (2020) First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer

Hasta el momento, no hay dudas sobre la correlación independiente y positiva entre el aumento del IMC y el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de endometrio, particularmente el tipo 1 o variante endometriode. Estos tumores responden a los estrógenos y generalmente se desarrollan dentro de un epitelio hiperplásico. La obesidad es el factor de riesgo más común: un IMC > 30 kg/m² triplica el riesgo de CE (80). En nuestra serie de pacientes que cuentan con diagnóstico de cáncer endometrial, se reporta un IMC de 32.68 kg/m² en promedio, si bien contamos con una p no significativa, lo podemos atribuir al tamaño de nuestra muestra. (80)

Existen diversos métodos histológicos que permiten realizar el diagnóstico de malignidad, pero la histeroscopia permite identificar y biopsiar alteraciones focales que no logramos diagnosticar por ecografía ni con biopsias a ciegas. En nuestro estudio se encontró coincidencia para el cáncer endometrial entre los diagnósticos

risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *British Journal of Cancer*. 122 (3), 445–451.

5.-Manchanda & S. Thapa (2020) An overview of the main intrauterine pathologies in the postmenopausal period, *Climacteric*, 23:4, 384-387.

6.-Astrup K, Olivarius N de F. (2009) Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand*;83:203–7

7.-Raouf SA, Gupta P, Papaioannou S, Pradhan P. (2011) Endometrial thickness for invasive investigations in women with postmenopausal bleeding. *Climacteric*;14:117–20

8.-Munro, M. G., Critchley, H., Fraser, I. S., & FIGO Menstrual Disorders Committee (2018). The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143(3), 393–408.

9.-Karen E. Perkins, Megan C. King (2012) *Geriatric Gynecology. Emergency Medicine Clinics of North America*, Vol 30, N4, Pp 1007-1019

10.-Rotenberg, O., & Goldberg, G. L. (2022). The significance of "atrophic endometrium" in women with postmenopausal bleeding. *Archives of gynecology and obstetrics*.

- 11.-Ferency (2003) Pathophysiology of endometrial bleeding *Maturitas*;45(1):1-14.
- 12.-Sara Manning,(2019) Genital Complaints at the Extremes of Age. *Emergency Medicine Clinics of North America*, Vol 37, N 2, Pp 193-205
- 13.-Journal of obstetrics and gynaecology Canada (2019). Chapitre 8 : Sexualité et ménopause. *JOGC*, 41 Suppl 1, S103–S121.
- 14.-Vitale, S. G., Haimovich, S., Laganà, A. S., Alonso, L., Di Spiezio Sardo, A., Carugno, J., & From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee (2021). Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 260, 70–77.
- 15.-Giordano, M. V., Lucas, H., Fiorelli, R., Giordano, L. A., Giordano, M. G., Baracat, E. C., & Júnior, J. (2020). Expression levels of BCL2 and MKI67 in endometrial polyps in postmenopausal women and their correlation with obesity. *Molecular and clinical oncology*, 13(6), 69.
- 16.-Dreisler, E., Stampe Sorensen, S., Ibsen, P. H., & Lose, G. (2009). Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(1), 102–108
- 17.-Pinheiro, A., Antunes, A., Jr, Andrade, L., De Brot, L., Pinto-Neto, A. M., & Costa-Paiva, L. (2014). Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Molecular medicine reports*, 9(6), 2335–234
- 18.-Oguz, S., Sargin, A., Kelekci, S., Aytan, H., Tapisiz, O. L., & Mollamahmutoglu, L. (2005). The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*, 50(3), 231–236
- 19.-Maia, H., Jr, Maltez, A., Studard, E., Athayde, C., & Coutinho, E. M. (2004). Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 18(6), 299–304.
- 20.-Luis Alonso Pacheco, Ana Merino Márquez (2021) Endometrial Polyps: overview. *Hysteroscopy Newsletter*. Apr-Jun 2021 | Vol. 7. P 3-4
- 21.-Ulin, M., Ali, M., Chaudhry, Z. T., Al-Hendy, A., & Yang, Q. (2020). Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause (New York, N.Y.)*, 27(2), 238–242
- 22.-Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, et al. (2009) Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril*;92(4):1436–46.
- 23.-Mavrelou D, Ben-Nagi J, Holland T, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. (2010) The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol*;35(2):238–42
- 24.-Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al.(2008) Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A*;105(50):19887–92
- 25.-De La Cruz, M. S., & Buchanan, E. M. (2017). Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 95(2), 100–107
- 26.-Sommer EM, Balkwill A, Reeves G, Green J, Beral DV, Coffey K, et al. (2015) Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol*;30(6):493–9.
- 27.-Chavez NF, Stewart EA.(2001) Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol*;44(2):372–84
- 28.-Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F., & Giudice, L. C. (2020). Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Seminars in reproductive medicine*, 38(2-03), 129–143
- 29.-Cunningham, R. K., Horrow, M. M., Smith, R. J., & Springer, J. (2018). Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 38(5), 1576–1589.
- 30.-Lewinski, H; (1931) Contribution to questions about adenomyosis [Beitrag zur Frage del Adenomyosis]. *Zentralbl. Gynäkol*. 55, 2163-2166, (in German)
- 31.-Vercellini, P., Parazzini, F., Oldani, S., Panazza, S., Bramante, T., & Crosignani, P. G. (1995). Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Human reproduction (Oxford, England)*, 10(5), 1160–1162.
- 32.-Templeman, C., Marshall, S. F., Ursin, G., Horn-Ross, P. L., Clarke, C. A., Allen, M., Deapen, D., Ziogas, A., Reynolds, P., Cress, R., Anton-Culver, H., West, D., Ross, R. K., & Bernstein, L. (2008). Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertility and sterility*, 90(2), 415–42
- 33.-Benagiano, G., Brosens, I., & Habiba, M. (2015). Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reproductive biomedicine online*, 30(3), 220–232.
- 34.-Kho, K. A., Chen, J. S., & Halvorson, L. M. (2021). Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Adenomyosis. *JAMA*, 326(2), 177–178.
- 35.-Abbott J. A. (2017). Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 40, 68–81
- 36.-Doherty, M. T., Sanni, O. B., Coleman, H. G., Cardwell, C. R., McCluggage, W. G., Quinn, D., Wylie, J., & McMenamin, Ú. C. (2020). Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 15(4), e0232231.
- 37.-Auclair, M. H., Yong, P. J., Salvador, S., Thurston, J., Colgan, T., & Sebastianelli, A. (2019). Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 41(12), 1789–1800.
- 38.-Sanderson, P. A., Critchley, H. O., Williams, A. R., Arends, M. J., & Saunders, P. T. (2017). New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human reproduction update*, 23(2), 232–254.
- 39.-Kurman, R. J., Kaminski, P. F., & Norris, H. J. (1985). The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56(2), 403–412.

- 40.**-Lacey, J. V., Jr, Ioffe, O. B., Ronnett, B. M., Rush, B. B., Richesson, D. A., Chatterjee, N., Langholz, B., Glass, A. G., & Sherman, M. E. (2008). Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *British journal of cancer*, 98(1), 45–53.
- 41.**-Baak, J. P., Nauta, J. J., Wisse-Brekelmans, E. C., & Bezemer, P. D. (1988). Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone. *The Journal of pathology*, 154(4), 335–341.
- 42.**-Mutter G. L. (2000). Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecologic oncology*, 76(3), 287–290.
- 43.**-Hecht, J. L., Ince, T. A., Baak, J. P., Baker, H. E., Ogden, M. W., & Mutter, G. L. (2005). Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 18(3), 324–330.
- 44.**-Tram S, Musonda P, Ewies AA. (2010) Premenopausal bleeding: when should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;148:86–9.
- 45.**-Wise MR, Gill P, Lensen S, et al. (2016) Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*;215. 598.e1–8.
- 46.**-Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. (2000) The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer*;89:1765–72.
- 47.**-Moradan S, Nikkiah N, Mirmohammadkhanai M. (2017) Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. *Adv Ther*;34:1211–20.
- 48.**-Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. (2012) Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*;125:477–82.
- 47.**-Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. (2016) Management of endometrial hyperplasia. Green-top guideline No 67. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- 48.**-Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. (2012) Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*;9:CD006655.
- 49.**-FIGO Cancer Report 2018. Guest Editors: Neerja Bhatla and Lynette Denny. Publication of this Supplement was supported by FIGO funding to the FIGO Committee for Gynecologic Oncology.
- 50.**-Guía de práctica clínica (2011) Diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio. México, Secretaría de Salud.
- 51.**-Practice Bulletin No. 149 (2015) Endometrial Cancer. Clinical Management Guidelines for The American College of Obstetricians and Gynecologists.
- 52.**-Lu, K. H., & Broadus, R. R. (2020). Endometrial Cancer. *The New England journal of medicine*, 383(21), 053–2064.
- 53.**-Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. (2014) Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*; 384:755-65.
- 54.**-Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*; 371:569-78.
- 55.**-Clinical Practice Guideline (2019) No. 291-Epidemiology and Investigations for Suspected Endometrial Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC)*, Vol 40, No 9, Pp e703-e71
- 56.**-Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. (1993) Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol*;81(5 Pt 1):660–4.
- 57.**-Dueholm M, Hjorth IMD, Dahl K, Pedersen LK, Ørtoft G. (2019) Identification of endometrial cancers and atypical hyperplasia: Development and validation of a simplified system for ultrasound scoring of endometrial pattern. *Maturitas*;123:15-24
- 58.**-Piriyev E, Mellin W, Römer T. (2020) Comparison of aspirating pipettes and hysteroscopy with curettage. *Arch Gynecol Obstet*;301(6):1485-1492.
- 59.**-Guía de práctica clínica (2011) Prevención y detección oportuna del Cáncer cérvico uterino En el primer nivel de atención. México, Secretaría de Salud
- 60.**-Buskwofie A, David-West G, Clare CA. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc*;112(2):229-232
- 61.**-Sebastian A, Neerudu SR, Rebekah G, Varghese L, Regi A, Thomas A, Chandu RG, Peedicayil A. (2021) Risk Factors for Endometrial Carcinoma in Women with Postmenopausal Bleeding. *J Obstet Gynaecol India*;71(4):417-423
- 62.**-Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. (2019) Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs*;35(2):166-174
- 63.**-Baill IC, Castiglioni A. (2017) Health Maintenance in Postmenopausal Women. *Am Fam Physician*;95(9):561-570.
- 64.**-Kiff JM, Cotter M, Munro EG, Leonard ME, Morgan TK, Bruegl AS. (2021) Cervical Cancer Screening in Postmenopausal Women: Is It Time to Move Toward Primary High-Risk Human Papillomavirus Screening? *J Womens Health (Larchmt)*;30(7):972-978.
- 65.**-Gustafson LW, Petersen LK, Bor P, Andersen B, Hammer A. Cervical cancer prevention among older women - challenges in screening, diagnostic workup and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Aug;100(8):1364-1368.
- 66.**-Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. (2010) Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy exams. *Am J Obstet Gynecol*;203:481.e1- e9.
- 67.**-Liu YY, Guo RX, Li BJ, Wu Y, Bai J, Li LX, Wang CF. (2021) [Analysis of clinical features of cervical precancerous lesions in postmenopausal women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*; 56(2):114-120.

- 68.**-Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. (2021) Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*;155 Suppl 1:28-44
- 69.**-Uglietti, A., Buggio, L., Farella, M., Chiaffarino, F., Dridi, D., Vercellini, P., & Parazzini, F. (2019). The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 237, 48–56.
- 70.**-Bel, S., Billard, C., Godet, J., Viviani, V., Akladios, C., Host, A., Faller, E., Boisrame, T., Hummel, M., Baldauf, J. J., Lecointre, L., & Garbin, O. (2017). Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 216, 138–142
- 71.**-ACOG Committee Opinion No. 734 (2018) The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e124-e12
- 72.**-Technology Assessment No. 12 82016) Sonohysterography. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol 128, No 2. Pp e38-e42
- 73.**-Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. (2000) Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand*;79:60–4
- 74.**-Kroon CD, Bock GH, Dieben SWM, Jansen FW. (2003) Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*;110:938–47
- 75.**-Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L.(2010) Threedimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*;35:94–102
- 76.**-Rodriguez MH, Platt LD, Medearis AL, Lacarra M, Lobo RA. (1988) The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal ovarian size and morphology. *Am J Obstet Gynecol*;159: 810–14.
- 77.**-Giampaolino P, Della Corte L, Di Filippo C, Mercorio A, Vitale SG, Bifulco G.(2020) Office hysteroscopy in the management of women with postmenopausal bleeding. *Climacteric*; 369-375.
- 78.**-Jillani K, Khero RB, Maqsood S, Siddiqui MA. (2010) Prevalence of malignant disorders in 50 cases of postmenopausal bleeding. *J Pak Med Assoc*.60(7):540-3
- 79.**-Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, Ahlberg LJ, Mc Guire LJ, Laughlin-Tommaso SK, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):549
- 80.**-Wichmann IA, Cuello MA. Obesity and gynecological cancers: A toxic relationship. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1:123-134.
- 81.**-M. Vázquez Rodríguez, M. Pato Mosqueraa y M.J. García García b (2015) Hallazgos histeroscópicos en pacientes postmenopáusicas en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. *Clin. Invest. Gin. Obst*;42(3):101---106