

M.P. Martínez-Rubio^a
J.L. Alcázar^b

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Centro de Atención a la Mujer de Tafalla. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.

^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Correspondencia:

Dra. M.P. Martínez-Rubio.
C/ Paseo de los Tilos, 41.
31500 Tudela (Navarra). España.
Correo electrónico: Mapi51@teleline.es

Fecha de recepción: 14/10/02

Aceptado para su publicación: 3/2/03

Estudio del endometrio mediante ultrasonografía e histología en pacientes posmenopáusicas asintomáticas con hipertensión arterial

Sonographic and histological assessment in asymptomatic postmenopausal women with hypertension

M.P. Martínez-Rubio, J.L. Alcázar. *Estudio del endometrio mediante ultrasonografía e histología en pacientes posmenopáusicas asintomáticas con hipertensión arterial.*

RESUMEN

Objetivo: Recientes estudios han correlacionado el hallazgo ecográfico de aumento de espesor endometrial en mujeres posmenopáusicas asintomáticas hipertensas con el consumo de fármacos antihipertensivos. En este estudio prospectivo intentamos correlacionar estas imágenes ecográficas con un sustrato histológico en mujeres menopáusicas hipertensas en tratamiento, comparándolas con las de mujeres menopáusicas normotensas.

Sujetos y método: 388 mujeres menopáusicas asintomáticas fueron seleccionadas para este estudio, 187 (48,2%) eran normotensas, 19 (9%) eran hipertensas sin tratamiento y 182 (46,9%) eran hipertensas con tratamiento (si consumían diuréticos no eran incluidas). A todas las pacientes se les realizaba inicialmente una ecografía transvaginal para valorar el grosor endometrial y la ecogenicidad, y posteriormente se realizaba una toma endometrial. Si la ecografía o la toma endometrial resultaban anormales se procedía a la

realización de una histeroscopia con biopsia dirigida.

Resultados: El grosor endometrial en las mujeres hipertensas con tratamiento farmacológico (4,2 mm \pm 3,2) era significativamente mayor que en las mujeres normotensas (3,0 mm \pm 2,3; $p < 0,0001$). Los hallazgos histológicos indicaban mayor incidencia de pólipos en el grupo de mujeres hipertensas con tratamiento (17,6%) que en las mujeres normotensas (9,6%; $p < 0,001$) y mujeres hipertensas sin tratamiento (10,5%; $p < 0,001$).

Conclusiones: Las mujeres menopáusicas asintomáticas con tratamiento antihipertensivo presentan endometrios engrosados con más frecuencia. El sustrato histológico de estos hallazgos objetiva una mayor incidencia de pólipos.

PALABRAS CLAVE

Endometrio. Hipertensión. Ecografía. Mujer posmenopáusica.

Objective: Sonographic findings of increased endometrial thickness have recently been related to the use of antihypertensive drugs in asymptomatic postmenopausal women with hypertension. In this prospective case control study we aimed to compare endometrial sonographic and histologic findings in asymptomatic postmenopausal women with hypertension undergoing treatment with those in asymptomatic normotensive postmenopausal women.

Study design: Three hundred eighty-eight asymptomatic postmenopausal women were recruited to this study: 187 (48.2%) were normotensive, 19 (9%) were hypertensive without pharmacological treatment and 182 women (46.9%) were hypertensive and were taking antihypertensive drugs (women taking diuretics were excluded). All patients underwent initial transvaginal sonography to assess endometrial thickness and echogenicity, with subsequent endometrial cytological sampling. Women with abnormal sonographic and/or cytological findings were then evaluated by hysteroscopy and guided endometrial biopsy.

Results: Endometrial stripe was significantly thicker in postmenopausal women with hypertension undergoing antihypertensive treatment (4.2 mm \pm 3.2) than in normotensive women (3.0 mm \pm 2.3) ($p < 0.0001$). These findings were correlated with a higher incidence of endometrial polyps in hypertensive women undergoing treatment (17.6%) than in normotensive women (9.6%; $p < 0.001$) and in hypertensive women without treatment (10.5%; $p < 0.001$).

Conclusions: Increased endometrial thickness was more frequent in asymptomatic postmenopausal women with hypertension who were taking antihypertensive drugs. The histological substrate of these findings indicated a higher incidence of endometrial polyps.

KEY WORDS:

Endometrium. Hypertension. Ultrasonography. Postmenopausal women.

INTRODUCCIÓN

La ecografía transvaginal ha demostrado ser útil en la detección de enfermedad endometrial en mujeres posmenopáusicas con sangrado uterino^{1,2}. Aunque no hay evidencia de que esta técnica sea útil como método de cribado de cáncer de endometrio, hay muchas mujeres que se someten a una ecografía transvaginal durante un chequeo ginecológico³.

En pacientes con sangrado posmenopáusico, un espesor endometrial superior a 4-5 mm se considera como sugestivo de presencia de enfermedad endometrial, indicándose la conveniencia de realizar pruebas exploratorias convencionales, como biopsia a ciegas o histeroscopia⁴. Este criterio se usa también para mujeres posmenopáusicas asintomáticas⁵. Por otro lado, es bien conocido el efecto que ejercen la terapia hormonal sustitutiva (THS)⁶ y el tamoxifeno⁷ en el endometrio. El uso de estos fármacos produce un incremento en el espesor endometrial en las mujeres posmenopáusicas asintomáticas, así como alteraciones en la ecogenicidad^{6,7}. Sin embargo, se ha demostrado que un buen número de mujeres posmenopáusicas asintomáticas que no consumen THS o tamoxifeno presentan un endometrio engrosado por encima de estos puntos de corte⁸.

Recientemente, se ha relacionado el uso de fármacos antihipertensivos en mujeres posmenopáusicas asintomáticas hipertensas con un aumento ecográfico del grosor endometrial⁹⁻¹². Sin embargo, estos estudios no analizan detalladamente el sustrato histológico de esos hallazgos o incluyen un pequeño número de pacientes.

El presente estudio prospectivo se ha diseñado para contestar a dos cuestiones: ¿son más frecuentes los hallazgos ecográficos endometriales anormales en mujeres posmenopáusicas asintomáticas con hipertensión arterial en tratamiento farmacológico? Y si esto es así, ¿cuál es el sustrato histológico?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes mixtos realizado entre julio de 2000 y septiembre de 2001.

Como criterios de inclusión en el grupo estudio se emplearon los siguientes:

Posmenopausia asintomática. Definimos posmenopausia como más de 12 meses de amenorrea en

mujeres de más de 45 años. Por asintomática se entiende ausencia de sangrado genital.

Hipertensión arterial. Definimos hipertensión arterial como cifras superiores a 140/90 mmHg de presión arterial (PA).

Tratamiento farmacológico antihipertensivo o no. No se incluyó a las pacientes que consumían diuréticos como tratamiento exclusivo.

En el grupo control se emplearon los mismos criterios que para el grupo estudio, salvo que no existía hipertensión, es decir se trataba de pacientes normotensas.

En este estudio no se incluyó a ninguna mujer que estuviera tomando THS, del tipo que fuera, o tamoxifeno, debido al efecto ya conocido que estos fármacos tienen sobre el endometrio^{6,7}.

Tras explicar los objetivos y la metodología del estudio se solicitó consentimiento informado por escrito a todas las pacientes. Previamente al inicio del estudio se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación de la Universidad de Navarra. Todas las pacientes se seleccionaron desde el programa de cribado de cáncer de cérvix uterino del Servicio Navarro de Salud.

Todas las pacientes fueron evaluadas clínicamente desde el inicio del estudio, recogiendo la edad, el tiempo de menopausia, la presencia de hipertensión arterial, el consumo y el tipo de fármacos antihipertensivos y el índice de masa corporal (IMC, expresado en kg/m²).

Una vez incluidas en el estudio se evaluaron siguiendo el diagrama de flujo reflejado en la figura 1. Inicialmente, a todas las pacientes se les practicó ecografía transvaginal y biopsia endometrial por aspiración. Si el resultado de ambas era normal, no se realizaba ninguna prueba más. Si el resultado de una o ambas era anormal, se procedía a realizar histeroscopia, y si en ella se encontraba algo anormal, se procedía a biopsia dirigida.

Todas las exploraciones fueron realizadas por un mismo explorador (MPMR). La ecografía transvaginal se realizó usando un ecógrafo Toshiba SSA-335 A (Toshiba Medical Systems Tokyo, Japón) dotado con sonda vaginal multifrecuencia (5-7 MHz). Se midió el espesor endometrial en el plano longitudinal uterino en su punto de máximo espesor e incluyendo ambas capas endometriales. La variabilidad intraobservador se estimó realizando dos mediciones del espesor en-

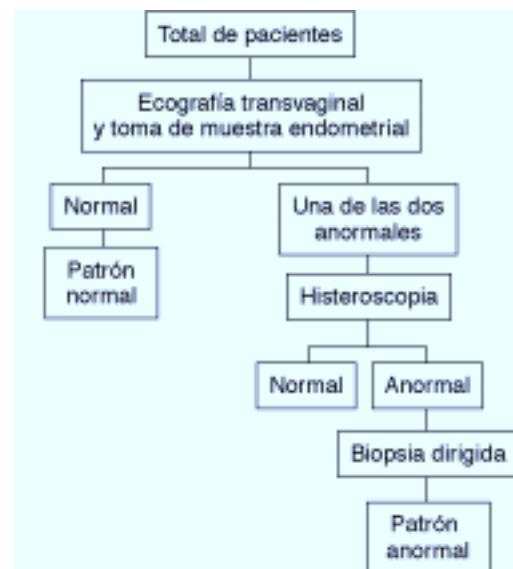


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

dometrial separadas por diez minutos las diez primeras pacientes incluidas y calculando el coeficiente de correlación intraclass¹³, que resultó ser 0,96.

Asimismo, se analizó la ecogenicidad endometrial de modo subjetivo, clasificándola como homogénea o heterogénea.

Se consideró como ecografía anormal la presencia de un espesor endometrial superior a 5 mm⁴ o un endometrio heterogéneo.

La biopsia-aspiración de endometrio se realizó mediante cánula de Cornier.

La histeroscopia se realizó en régimen ambulatorio sin anestesia local, empleando un histeroscopio rígido Wolf (Waterside Way. Winbledon. U.K). Todas las histeroscopias fueron realizadas por el último explorador (MPMR). Cualquier hallazgo anormal fue biopsiado.

Los resultados anatopatológicos de la biopsia-aspiración y de la biopsia histeroscópica fueron empleados como patrón. Se consideraron hallazgos no patológicos: endometrio atrófico, endometrio proliferativo o ausencia de células atípicas; se consideraron hallazgos anormales: pólipos endometriales, mioma submucoso, hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio.

Estadísticamente se estimó que teniendo en cuenta un error del 0,05 y un poder estadístico del 80%,

196 se necesitarían 185 pacientes normotensas y 185 hipertensas para detectar una diferencia de al menos 1 mm en el espesor endometrial y de al menos un 15% en la incidencia de endometrios heterogéneos, entre las pacientes normotensas e hipertensas. Esta diferencia mínima clínicamente significativa se estimó basándose en los resultados de un estudio previo¹¹.

Las pacientes incluidas fueron divididas finalmente en tres grupos: grupo A, pacientes normotensas; grupo B: pacientes hipertensas sin tratamiento, y grupo C, pacientes hipertensas con tratamiento.

Se aplicó el test de Komogorov-Smirnov para estudiar la distribución normal o no de las variables cuantitativas. Para comparar variables cuantitativas se aplicó el test de ANOVA de una vía con el test *post-hoc* de Bonferroni para comparaciones múltiples o los tests no paramétricos de la U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis según la distribución de las variables.

Las variables cuantitativas se compararon aplicando el test de χ^2 . Dado que algunos estudios indican que el IMC se correlaciona con el espesor endometrial¹⁴ y es conocido que la hipertensión arterial y la obesidad se asocian¹⁵, se consideró al IMC como potencial factor de confusión, por lo que se realizó un análisis de regresión logística multivariante paso a paso hacia atrás para estudiar el efecto del IMC y de los fármacos antihipertensivos en el espesor endometrial, usando como variable dependiente el espesor endometrial dicotomizado (< 5 mm o ≥ 5 mm) y como variables independientes el IMC y el consumo de fármacos antihipertensivos (no o sí).

Asimismo, se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para estudiar la correlación de las variables cuantitativas.

Se consideró un valor de $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativo.

Todos los tests estadísticos aplicados se hicieron usando el programa SPSS 9,0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.).

RESULTADOS

En el grupo control de pacientes normotensas (grupo A), se incluyeron 187 pacientes, en el grupo de pacientes hipertensas se incluyeron 201 pacientes (19 hipertensas sin tratamiento [grupo B] y 182 hipertensas con tratamiento [grupo C]).

En la comparación de datos clínicos se observó que las pacientes hipertensas con tratamiento tenían mayores edad y tiempo de menopausia, así como un IMC significativamente mayor respecto a las pacientes normotensas e hipertensas sin tratamiento (tabla 1).

El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de hipertensión arterial en el grupo de hipertensas era de 8,5 años (DE, 7,3; rango, 1-42). En las que usaban tratamiento, el tiempo medio de tratamiento era de 8 años (DE, 7,1; rango, 1-42).

Los tratamientos antihipertensivos más frecuentes eran los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), que tomaban 88 (48,4%) pacientes, seguidos de los bloqueadores beta (23,6%), los antagonistas de los canales del calcio (18,1%) y los antagonistas de la angiotensina (9,9%).

Desde el punto de vista ecográfico observamos que el espesor endometrial era significativamente mayor en el grupo de hipertensas con tratamiento respecto al grupo de mujeres normotensas. No se encontraron diferencias entre las mujeres hipertensas sin tratamiento y las normotensas, ni entre las hipertensas sin tratamiento y las hipertensas con tratamiento (tabla 2).

El porcentaje de pacientes con espesor endometrial mayor de 5 mm era significativamente superior en el

Tabla 1 Datos demográficos de los diferentes grupos

	Edad ^a	Tiempo de menopausia ^a	IMC ^a	Gestación ^b	Partos ^b	Abortos ^b
Grupo A	59,80 (6,73)	10,63 (7,12)	28,45 (4,04)	3,00 (1,54)	2,76 (1,32)	0,26 (0,72)
Grupo B	61,74 (4,57)	10,95 (4,72)	28,01 (4,64)	3,11 (1,97)	3,00 (1,86)	0,11 (0,32)
Grupo C	62,30 (6,91)	12,65 (7,73)	30,25 (5,26)	3,09 (1,78)	2,85 (1,59)	0,26 (0,64)

Datos expresados como media (desviación estándar).

Grupo A: pacientes normotensas; grupo B: pacientes hipertensas sin tratamiento; grupo C: pacientes hipertensas con tratamiento.

^ap < 0,01 (grupo C frente a grupo A y frente a grupo B); ^bp > 0,05.

Tabla 2 Grosor endometrial (en mm) según grupos de pacientes				
	Media*	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Grupo A	3,0	2,3	1,0	14,0
Grupo B	3,5	2,9	1,0	11,0
Grupo C	4,2	3,2	1,0	20,0
Total	3,6	2,8	1,0	20,0

Grupo A: pacientes normotensas; grupo B: pacientes hipertensas sin tratamiento; grupo C: pacientes hipertensas con tratamiento.
*A frente a C, $p < 0,0001$; A frente a B, $p > 0,05$; B frente a C, $p > 0,05$.

Tabla 3 Grosor endometrial (en mm) según los tipos de tratamiento				
	Media*	Desviación típica	Mínimo	Máximo
IECA	4,78	3,79	1,20	20
Bloqueadores beta	4,09	2,98	1,00	13
Antagonistas del calcio	3,04	1,88	1,20	11
Otros	3,87	2,24	1,20	9,50
Total	4,21	3,24	1,00	20

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
* $p = 0,115$ (IECA frente al resto de los fármacos).

grupo de hipertensas con tratamiento (26,9%) que en los grupos de mujeres normotensas (12,8%; $p < 0,0001$) y las hipertensas sin tratamiento (21,1%; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre los distintos tipos de tratamiento, aunque se apreció una tendencia a la significación estadística en el grupo de pacientes que tomaban IECA (tabla 3).

El IMC se correlacionaba débilmente con el espesor endometrial ($r = 0,178$; $p = 0,01$) y, como ya se ha señalado, supone un factor de confusión al analizar el espesor endometrial. De hecho en nuestra serie las pacientes hipertensas con tratamiento tienen un IMC significativamente mayor que el de las de los grupos de pacientes normotensas e hipertensas sin tratamiento. Sin embargo, el análisis multivariante indicó que el consumo de fármacos antihipertensivos y el IMC influyen de manera independiente en el espesor endometrial. Es decir, el efecto del consumo de fármacos antihipertensivos es independiente del ejercicio por el IMC.

Respecto a la ecogenicidad, encontramos que en el grupo de pacientes hipertensas con tratamiento (23,1%) el porcentaje de endometrios heterogéneos era significativamente superior respecto al de las pacientes normotensas (12,8%; $p < 0,001$) e hipertensas sin tratamiento (15,8%; $p < 0,001$). El 98,6% de endo-

Tabla 4 Ecogenicidad endometrial según el tipo de tratamiento					
	Otros ^a	Antagonistas calcio ^b	Bloqueadores beta ^c	IECA ^d	Total
Homogéneo	13 (72,2%)	31 (93,9%)	35 (81,4%)	61 (69,3%)	140 (76,9%)
Heterogéneo	5 (27,8%)	2 (6,1%)	8 (18,6%)	27 (30,7%)	42 (23,1%)
Total	18	33	43	88	182

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
* $p = 0,03$ (b frente a c, $p > 0,05$).

Tabla 5 Distribución de los resultados anatomo patológicos según los grupos				
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Total
Normal-atrófico	167 (89,3%)	16 (84,2%)	148 (81,3%)	331 (85,3%)
Pólipo*	18 (9,6%)	2 (10,5%)	32 (17,6%)	52 (13,4%)
Mioma	—	1 (5,3%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Adenocarcinoma	2 (1,1%)	—	1 (0,5%)	3 (0,8%)
Total	187	19	182	388

Grupo A: pacientes normotensas; grupo B: pacientes hipertensas sin tratamiento; grupo C: pacientes hipertensas con tratamiento.
* $p < 0,001$ C frente a A y B. Resto de las comparaciones entre grupos, $p > 0,05$.

Tabla 6 Distribución de los hallazgos anatomo-patológicos según el tipo de tratamiento

	Otros	Antagonistas calcio	Bloqueadores beta	IECA	Total
Normal-atrófico	15 (83,3%)	31 (93,9%)	35 (81,4%)	67 (76,1%)	148 (81,3%)
Pólipo	3 (16,7%)	2 (6,1%)	8 (18,6%)	19 (21,6%)	32 (17,6%)
Mioma	—	—	—	1 (1,1%)	1 (0,5%)
Adenocarcinoma	—	—	—	1 (1,1%)	1 (0,5%)
Total	18	33	43	88	182

p > 0,05 para todas las comparaciones entre grupos.

metrios heterogéneos se daba en espesores endometriales ≥ 5 mm. También observamos que los endometrios heterogéneos se daban con mayor frecuencia en las pacientes que tomaban IECA (tabla 4).

Respecto a los resultados anatomo-patológicos, encontramos que las pacientes hipertensas con tratamiento tenían mayor frecuencia de resultados anormales (tabla 5) y que esto era fundamentalmente debido a una mayor frecuencia de pólipos endometriales. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de tratamiento (tabla 6).

DISCUSIÓN

El estudio del endometrio mediante ultrasonografía transvaginal se ha extendido en la práctica clínica habitual en ginecología, habiendo demostrado ser útil para el diagnóstico de la enfermedad endometrial⁴.

En las pacientes posmenopáusicas se ha estudiado muy extensamente el efecto de ciertos fármacos en los hallazgos endometriales, especialmente la THS⁶ y el tamoxifeno⁷.

Sin embargo, hasta la fecha se ha prestado poca atención a otros fármacos comúnmente empleados en estas pacientes. La hipertensión arterial es un fenómeno muy común en la posmenopausia y clásicamente se ha considerado como un factor de riesgo de cáncer de endometrio¹⁶.

Muchas mujeres posmenopáusicas hipertensas reciben tratamiento farmacológico. Recientemente se ha señalado que el uso de estos fármacos puede estar asociado con la aparición de hallazgos endometriales anormales en la ecografía transvaginal. Los primeros que señalaron esta posible asociación fueron Appelman et al, quienes informaron de los ha-

llazgos de 10 pacientes hipertensas posmenopáusicas tratadas farmacológicamente con espesores endometriales anormales (superiores a 5 mm) y que fueron estudiadas con histeroscopia, que halló 6 pólipos endometriales⁹.

Casi simultáneamente, Pardo et al publicaron un estudio prospectivo comparando los hallazgos histeroscópicos e histológicos endometriales en 43 pacientes posmenopáusicas hipertensas tratadas con un bloqueador de los canales del calcio y 42 pacientes posmenopáusicas normotensas¹⁰. Todas estas pacientes presentaban un espesor endometrial superior a 7 mm. No había diferencias en el espesor endometrial entre ambos grupos.

Estos autores encontraron una mayor frecuencia de endometrios atróficos en el grupo de normotensas (40,4%). No hubo diferencias en la incidencia de enfermedad endometrial entre ambos grupos. Tampoco encontraron diferencias en el IMC.

Sin embargo, estos autores no analizan si la hipertensión *per se* o el uso de fármacos antihipertensivos incrementa o no la incidencia de hallazgos ecográficos endometriales anormales.

Posteriormente, un trabajo retrospectivo de nuestro grupo encuentra que las pacientes posmenopáusicas hipertensas tratadas farmacológicamente tenían espesores endometriales más gruesos que las normotensas y además la frecuencia de endometrios heterogéneos era significativamente superior¹¹. No se encontraron diferencias, según el tipo de fármaco empleado (IECA, bloqueadores beta o bloqueadores de los canales del calcio).

Otro hallazgo interesante de nuestro estudio previo fue que las pacientes hipertensas sin tratamiento farmacológico no presentaban un espesor endometrial significativamente mayor que el de las normotensas.

Sin embargo, este estudio tenía dos problemas: no se hacía una correlación histológica de los ha-

llazgos ecográficos y no se tuvo en cuenta el efecto que el IMC puede ejercer en el espesor endometrial.

Más recientemente, Bornstein et al¹² encontraron en un estudio prospectivo hallazgos similares, observando que las pacientes posmenopáusicas hipertensas tratadas farmacológicamente tenían endometrios más gruesos medidos en ecografía transvaginal que las pacientes normotensas. No hubo diferencias entre los distintos tipos de tratamiento. Estos autores analizaron el efecto del IMC y encontraron que no ejercía influencia sobre el espesor endometrial. Sin embargo, estos autores tampoco estudiaron la correlación histológica.

El presente estudio ha sido diseñado para tratar de contestar a las dos preguntas planteadas, por un lado si el uso de fármacos antihipertensivos se asocia con una mayor incidencia de hallazgos ecográficos endometriales anormales y, si esto es así, cuál es su sustrato histológico.

Los resultados de nuestro estudio confirman los hallazgos de estudios previos. El uso de fármacos antihipertensivos en pacientes posmenopáusicas asintomáticas se asocia con un espesor endometrial significativamente mayor que en pacientes normotensas. También, al igual que observaron Bornstein et al¹² y nuestro estudio previo¹¹, este efecto no es específico de un grupo de fármacos concreto.

Por otro lado, también se confirma que la incidencia de endometrios heterogéneos es más frecuente en las mujeres que consumen fármacos antihipertensivos respecto a las normotensas como ya se observó en nuestro estudio previo¹¹.

La hipertensión *per se* no parece asociarse a un incremento del espesor endometrial. Esto concuerda con los hallazgos de un reciente estudio de Gull et al¹⁷.

Tal vez, los hallazgos más relevantes del presente estudio son los histológicos, ya que se demuestra que la mayor incidencia de hallazgos endometriales anormales en la ecografía se correlaciona con una mayor incidencia de enfermedad endometrial, fundamentalmente pólipos endometriales, en las pacientes posmenopáusicas hipertensas que realizan tratamiento farmacológico antihipertensivo. No tenemos una clara explicación etiopatogénica de estos hallazgos endometriales.

Por otro lado, aunque el significado clínico de estos hallazgos es incierto, pensamos que pueden tener relevancia, sobre todo para el ecografista ya que, ante el hallazgo de un endometrio engrosado y heterogéneo en una paciente asintomática posmenopáusica que no realiza THS ni toma tamoxifeno, aclarar si es hipertensa con tratamiento farmacológico podría explicar dichos hallazgos sabiendo que el sustrato histológico más probable es un pólipos endometrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taipale P, Tarjanne H, Neinonen NM. The diagnostic value of vaginal sonography in the diagnosis of endometrial malignancy in women with peri- and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:819-23.
2. Karlsson B, Granberg S, Wiklund M, Ylostalo P, Torvid K, Mar sal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-93.
3. Reuss MA, Kolton S, Tharakan T. Transvaginal ultrasonography in gynecologic office practice: assessment in 663 premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1189-94.
4. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Sheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510.
5. Shipley CF, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994;13:99.
6. Affinito P, Palombas A, Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgera R, et al. Ultrasonography measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:343.
7. Tesoro MR, Borgida AF, MacLaurin NA, Asunción CM. Transvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1999;93:363.
8. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wiklund M, Gramberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:332-7.

200

9. Appelman Z, Ben-Arie A, Katz Z, Benjamin C, Zion H. Endometrial pathology in hypertensive women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:378-9.
10. Pardo J, Aschkenazi S, Kaplan B, Orvieto R, Nitke S, Ben-Refael Z. Abnormal sonographic endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women: possible role of antihypertensive drugs. *Menopause* 1998;5:223-5.
11. Alcázar JL. Endometrial sonographic findings in asymptomatic hypertensive postmenopausal women. *J Clin Ultrasonund* 2000;289:175-8.
12. Bornstein J, Auslender R, Goldstein S, Kohan R, Stolar Z, Abramovici H. Increased endometrial thickness in women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:583-7.
13. Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ* 1996;313:41-2.
14. Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993;82:936-40.
15. Staessen J, Bulpitt C, Fagard M, Lijnen P. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-433.
16. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:341-54.
17. Gull B, Karlsson K, Milsom I, Granberg S. Factors associated with endometrial thickness and uterine size in a random sample of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:386-91.