

Hiperplasia endometrial

CLAUDIA MARCELA RAMÍREZ MARTÍNEZ

MD. Residente de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ciclo menstrual, generalmente conocidos como “sangrado uterino anormal”, pueden ser divididos en: ausencia del flujo menstrual, cantidad anormal del flujo menstrual, e irregularidad del flujo menstrual.

En los EEUU, aproximadamente el 30% de las consultas al ginecólogo incluyen los diagnósticos diferenciales del sangrado uterino anormal tales como: anormalidades hormonales, ingesta de medicamentos, enfermedades sistémicas, tumores benignos o malignos de genitales internos femeninos, embarazo con sus complicaciones y condiciones relacionadas con trauma (1).

En la mayoría de las pacientes, la causa del sangrado uterino anormal es un trastorno benigno, pero siempre deben considerarse los trastornos malignos.



La hiperplasia endometrial es una de las causas de sangrado uterino anormal en pacientes en edad reproductiva y en el período posmenopáusico.

Su importancia clínica radica básicamente en dos aspectos:

- La asociación que existe entre la hiperplasia como condición premaligna del carcinoma de endometrio.
- La asociación entre la hiperplasia y la presencia concomitante de un carcinoma de ovario productor de estrógenos.

La mayoría de los factores de riesgo para hiperplasia endometrial, lo son también para carcinoma endometrial y están relacionados con estados de exposición persistente a estrógenos sin oposición de la progesterona, tales como: obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP), menarca temprana, menopausia tardía, historia de infertilidad y diabetes.

Para una mejor comprensión de los fenómenos que ocurren en la hiperplasia endometrial, se revisarán aspectos histológicos y funcionales básicos de tejido endometrial.

CONCEPTOS BÁSICOS: TEJIDO ENDOMETRIAL NORMAL (2,3)

El endometrio consta de un epitelio y de una lámina propia que contiene glándulas tubulares simples.

Las células que recubren la cavidad uterina se organizan en un epitelio columnar simple formado por células ciliadas y células secretoras. Las células secretoras presentan microvellosidades en su extremo apical y están cubiertas por un glucocáliz cuyo espesor y composición varían según la etapa del ciclo menstrual.

El córion, o lámina propia, se encuentra constituido por tejido conjuntivo formado principalmente por fibras de colágeno tipo III, asociado a grandes células estrelladas que tienen la propiedad de transformarse en células deciduales en caso de presentarse embarazo. También se encuentran linfocitos, elementos sanguíneos, sustancia fundamental amorfa y una gran cantidad de glándulas tubulares simples que se abren en la superficie luminal del órgano (2,3).

El endometrio puede subdividirse en dos capas:

- La capa basal, más profunda, formada por tejido conjuntivo y por la porción inicial de las glándulas uterinas.



- La capa funcional, mas superficial, formada por el resto del tejido conjuntivo y por la porción final y la desembocadura de las glándulas.

Mientras la capa funcional experimenta cambios profundos durante los ciclos menstruales, la basal permanece prácticamente inalterada.

CONCEPTOS BÁSICOS: CICLO ENDOMETRIAL (2,3)

Los estrógenos y la progesterona controlan la proliferación, diferenciación y secreción de las células epiteliales, glandulares y el tejido conjuntivo.

Dentro del ciclo endometrial se describen tres fases, que dependen del nivel sanguíneo de las hormonas ováricas:

Fase proliferativa o estrogénica: se extiende desde el último día de la menstruación hasta uno o dos días después de la ovulación. Coincide con el crecimiento rápido del grupo de folículos ováricos con la teca interna desarrollada, que empiezan a secretar activamente estrógenos y que actúan en el endometrio induciendo la proliferación celular. Se observan abundantes mitosis, tanto en el epitelio como en el estroma. Las glándulas en esta etapa son tubos rectilíneos y su luz es estrecha.

Fase secretora o lútea: se inicia después de la ovulación. Se extiende hasta el día 26 – 27 del ciclo menstrual y es el resultado de la acción de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo. Las células epiteliales empiezan a acumular glucógeno, se aumenta el espesor del endometrio dos o tres veces con respecto a la fase proliferativa y se presenta infiltración de líquidos en el estroma endometrial. Las glándulas se agrandan y se pliegan irregularmente, lo que les confiere un aspecto tortuoso.

Fase menstrual o de desintegración: comprende desde el día 1 de la menstruación y se extiende por tres a cuatro días. Al no haber ocurrido embarazo, se produce regresión del cuerpo lúteo con la consiguiente declinación de la estimulación endometrial por las hormonas ováricas: se disminuye el edema estromal, las glándulas se colapsan, las arterias espirales se contraen, ocurre isquemia y necrosis del tejido endometrial de la capa superficial y se produce el flujo menstrual.

DEFINICIÓN DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

La hiperplasia endometrial representa un espectro de alteraciones morfológicas y biológicas de las glándulas y el estroma endometrial,



como consecuencia de una estimulación estrogénica anormalmente alta y persistente, en ausencia de actividad opositora progestacional.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Como vimos anteriormente en la descripción del ciclo menstrual, es necesario que se presenten concentraciones normales de estrógenos y progesterona para que se dé la proliferación, maduración y descamación del tejido endometrial de manera coordinada. Cuando los ciclos ováricos son anovulatorios, no se da la producción de progesterona por el cuerpo lúteo, por lo tanto, no se pueden inducir los cambios secretorios del endometrio y no se presenta la fase menstrual del ciclo endometrial. La continua estimulación estrogénica del tejido endometrial favorece una proliferación glandular desorganizada que desemboca en hiperplasia endometrial o cáncer endometrial.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

En 1985 se dio un avance en la calidad del diagnóstico y clasificación de la hiperplasia endometrial, al ser introducido el esquema de clasificación de la OMS, basado en la valoración de características cualitativas de las muestras analizadas tales como: complejidad glandular y atipicidad nuclear. A pesar de los avances que brinda esta metodología en el proceso de diagnóstico tradicional, no es suficiente para hacer un diagnóstico adecuado de hiperplasia de endometrio.

El indicador conocido como D- score ha mostrado tener una mayor sensibilidad que las características cualitativas utilizadas en la clasificación de la OMS. Este indicador tiene en cuenta características cualitativas y cuantitativas de las muestras de endometrio analizadas y está ganando espacio como método estándar de diagnóstico y pronóstico de cáncer endometrial en el contexto de la hiperplasia endometrial.

Sin embargo, la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica continúa recomendando la clasificación de la OMS, basada en la arquitectura epitelial y las características citológicas (Tabla 1), hasta que este nuevo índice sea adoptado de una manera universal.



TABLA 1. Clasificación de la hiperplasia endometrial y porcentaje de progresión a cáncer

Patrón morfológico	% Progresión a cáncer
Simple	1
Compleja	3
Atípica	
Simple con atipias	8
Compleja con atipias	29

Tomado de: Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of an treated hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56:403-412.

Arquitecturalmente, la hiperplasia puede ser simple o compleja (figura 1)

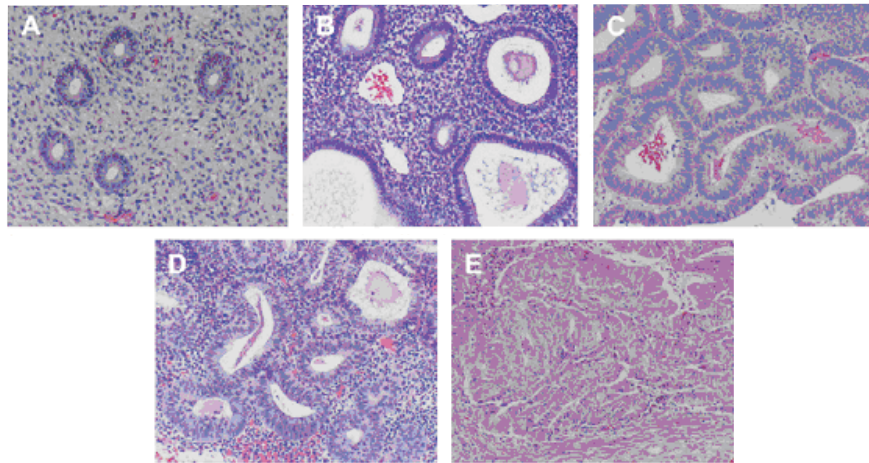
La hiperplasia simple se caracteriza por la presencia de glándulas de distintos tamaños, de las cuales muchas son quísticas. El revestimiento epitelial puede ser cilíndrico alto o cúbico, y a veces poliestratificado. Las mitosis son escasas sin atipias, pero pueden verse zonas de endometrio proliferativo mezclado con la de glándulas dilatadas. El estroma también se encuentra aumentado.

La hiperplasia compleja presenta un aumento del número y tamaño de las glándulas endometriales de tamaños dispares y de forma irregular, que se encuentran muy próximas entre sí (fenómeno de apiñamiento). El epitelio es hiperplásico y a menudo se observa estratificación de las células que rodean el estroma endometrial adyacente.

La hiperplasia atípica se refiere a la presentación con atipia celular y puede ser simple o compleja, dependiendo de la correspondiente arquitectura glandular. Los criterios citológicos para atipia incluyen: células grandes con núcleos de longitud variable, con pérdida de la polaridad, e incremento de la relación núcleo/ citoplasma.



Figura 1. Tipos de hiperplasia endometrial: **A.** Hiperplasia simple sin atipia; **B.** Hiperplasia compleja con atipias; **C.** Neoplasia endometrial intraepitelial; **D y E.** Carcinoma endometrial



Tomado de: Espindola D, Kennedy K, Fischer E. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hiperplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 717- 737.

El riesgo de que una hiperplasia endometrial progrese a carcinoma, está relacionado con la presencia y severidad de la atipia citológica.

Kurman y colaboradores, en 1985, publicaron un estudio sobre 170 pacientes con hiperplasia endometrial, a quienes se les hizo seguimiento durante un periodo aproximado de 13.4 años sin realizar ningún tipo de intervención. Encontraron que la presentación a carcinoma de endometrio ocurrió en el 1% de las pacientes con hiperplasia simple, 3% de las pacientes con hiperplasia compleja, 8% de las pacientes con hiperplasia simple con atipias y 29% de las pacientes con hiperplasia compleja con atipias (Tabla 1) (4).

El potencial maligno de la hiperplasia endometrial, está influenciado por la edad, la enfermedad ovárica subyacente, las endocrinopatías, la obesidad y la exposición a hormonas exógenas.



PRESENTACIÓN CLÍNICA (5)

La hiperplasia endometrial se presenta tanto en la edad reproductiva como en la posmenopausia, y generalmente se asocia con estados de anovulación crónica tales como: síndrome de ovario poliquístico, tumores de ovario de las células de la granulosa, obesidad, y administración exógena de estrógenos sin progestágenos.

Su principal síntoma clínico es el sangrado uterino anormal; el patrón de sangrado puede corresponder a oligomenorrea combinada con menorragia, menometrorragia o metrorragia.

Algunas mujeres experimentan dolor pélvico o sensación de discomfort pélvico.

En pacientes posmenopáusicas, con estenosis del canal endocervical, puede no presentarse sangrado vaginal, sino masa pélvica que corresponde a hematometra o piometra con flujo vaginal purulento.

Entre los signos clínicos que se pueden encontrar en estas pacientes tenemos: la obesidad, la hipertensión, signos de hiperandrogenismo (acné e hirsutismo), y sangrado vaginal. La mayoría de las veces, en el examen físico del sistema genitourinario no se encuentran anomalías que llamen la atención.

AYUDAS DIAGNÓSTICAS IMAGENOLÓGICAS (5)

Para el diagnóstico de la hiperplasia endometrial disponemos de ayudas imagenológicas, que orientan en la toma del material histológico para establecer el diagnóstico definitivo, principalmente: la ultrasonografía transvaginal, la histerosonografía, y la histeroscopia.

Ultrasonografía transvaginal: se utiliza para evaluar las características anatómicas del útero y los ovarios y para realizar medición del grosor endometrial. Se ha informado que su sensibilidad para detectar el cáncer endometrial está entre 91 y 98%, con una especificidad del 58% (1,7,12).

Los valores establecidos como puntos de corte para diagnosticar hiperplasia endometrial son:

- Igual o mayor a 20 mm en pacientes en edad reproductiva
- Igual o mayor a 5 mm en pacientes menopáusicas y posmenopáusicas.



Histerosonografía: como técnica especial de ultrasonografía, utiliza la infusión de solución salina dentro de la cavidad endometrial, que produce despegamiento de las paredes uterinas y permite una mejor identificación de hallazgos endometriales. Orienta en la toma de biopsia de hallazgos focales y tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de hiperplasia endometrial (1).

Histeroscopia: es un método de diagnóstico que consiste en introducir un lente a través del cuello uterino para visualizar de manera directa la cavidad uterina. A la lente se le puede adaptar una cámara y ésta conectarse a un monitor para poder ver con aumento. La biopsia puede ser tomada directamente de la lesión. Éste método tiene una sensibilidad del 96%, con una especificidad del 100% para el diagnóstico de hiperplasia endometrial, pero no se utiliza de manera rutinaria por ser un procedimiento invasivo y que requiere anestesia general (1).

MÉTODOS DE TOMA DE BIOPSIA ENDOMETRIAL

Los métodos de toma de biopsia endometrial se dividen en procedimientos mínimamente invasivos y procedimientos invasivos.

Entre los procedimientos invasivos se encuentra el curetaje ginecológico clásico, que requiere anestesia general para su realización.

Entre los procedimientos mínimamente invasivos se encuentran la citología endometrial y el curetaje endometrial por succión.

Históricamente, la biopsia endometrial obtenida por curetaje ginecológico con cureta de Novak, ha sido considerada la prueba de oro para el diagnóstico de hiperplasia endometrial.

Estudios recientes han mostrado que tiene una sensibilidad del 88% para detección de patología endometrial, pero si se establece una comparación con la sensibilidad del curetaje por succión, que es del 92 al 98%, o con la sensibilidad de la citología endometrial, que es del 88%, la biopsia endometrial obtenida por curetaje ginecológico no podría seguir considerándose la prueba de oro (1,6).

Por lo tanto, la tendencia actual es tomar la muestra endometrial por curetaje con succión con cánula de Pipelle, como primer paso en la evaluación de una paciente con sangrado uterino anormal con sospecha de patología endometrial (11). La cánula plástica de Pipelle es angosta, económica, puede ser utilizada sin tenáculo cervical, produce menos



dolor, tiene mayor aceptación de las pacientes y permite una adecuada toma de tejido endometrial. Si se presenta dificultad en el paso de la sonda por estenosis cervical, se puede realizar un bloqueo paracervical y se dilata el cérvix. La premedicación con agentes antiprostaglandínicos puede ayudar a reducir las dificultades técnicas en la toma de la biopsia endometrial.

La toma de la biopsia endometrial por histeroscopia o por curetaje ginecológico debe reservarse para situaciones en las cuales se presente estenosis cervical, intolerancia de la paciente al procedimiento por succión, sangrado uterino recurrente después de una biopsia endometrial negativa, o si el espécimen obtenido es insuficiente para explicar la etiología del sangrado uterino anormal.

La histeroscopia tiene mayor sensibilidad en detectar patología endometrial focal (como pólipos y miomas submucosos) que el curetaje por succión y el curetaje ginecológico (6).

MANEJO DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

El manejo de la hiperplasia endometrial ofrece dos escenarios clínicos: manejo de hiperplasia endometrial sin atipias y manejo de hiperplasia endometrial con atipias.

Escenario 1: Hiperplasia endometrial (simple y compleja) sin atipias.

En general, estas lesiones suelen ser tratadas de forma conservadora, porque están asociadas con un bajo riesgo de progresión a carcinoma de endometrio.

La anovulación es generalmente el factor responsable del desarrollo de estas hiperplasias en el grupo de mujeres en edad reproductiva, y en el grupo de mujeres posmenopáusicas, la obesidad y la ingesta de terapia de reemplazo hormonal, suelen ser los factores responsables de la hiperplasia endometrial.

En todos los grupos etáreos se recomienda, como mínimo, la disminución del 10% del peso si se presenta sobrepeso u obesidad, con lo cual se disminuye de manera significativa la producción periférica de estrógenos (8).

Si la paciente se encuentra en edad reproductiva y tiene interés obstétrico, se recomienda administrar inductores de la ovulación, como citrato de clomifeno.



Si no se da el deseo de embarazo, se recomienda utilizar como primera línea de tratamiento los agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, y antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido mefenámico, los cuales disminuyen los episodios de menorragias desde la mitad hasta una tercera parte respectivamente. Ambos medicamentos se administran durante la menstruación.

Comúnmente es también utilizada la terapia hormonal con base en progestinas o anticonceptivos orales, los cuales detienen la proliferación endometrial. Las progestinas pueden ser administradas oralmente, de forma intramuscular, o endocervicalmente, a través de un endoceptivo.

No hay consenso acerca de la mejor dosis y régimen de progestinas, pero por lo regular los esquemas que han mostrado efectividad son: medroxiprogesterona administrada de manera oral cíclica, en dosis de 10 a 20 mg/día, por 7 a 14 días en la fase secretora del ciclo menstrual, o un esquema continuo de acetato de megestrol en dosis de 20 – 40 mg/día.

Los anticonceptivos orales también se recomiendan habitualmente para reducir la pérdida sanguínea menstrual y regular el ciclo ovárico.

La terapia debe ser administrada por un término de 2 a 3 meses. Se debe realizar una biopsia endometrial tres o cuatro semanas después de terminarla para evaluar la respuesta.

La inserción de un endoceptivo liberador de progestina ha mostrado reducir la pérdida sanguínea en un 97% y, de acuerdo con los estudios, este esquema es superior al de las progestinas cíclicas y los anticonceptivos orales (9,10).

La ablación endometrial ha ido ganando terreno como terapia efectiva para el manejo de la hiperplasia endometrial en pacientes que obtuvieron poca respuesta al tratamiento hormonal pero que quieren evitar una histerectomía.

Las indicaciones de la ablación endometrial incluyen: pacientes con menorragia no controlada con medicación hormonal, pacientes con contraindicación para el manejo hormonal, o pacientes con alto riesgo quirúrgico para histerectomía.

Las técnicas de ablación endometrial de primera generación tienen dispositivos láser que queman el endometrio mediante ondas de alta intensidad (Ellit®).



Las técnicas de ablación de segunda generación incluyen dispositivos térmicos combinados con soluciones que se instilan dentro del útero, (Thermachoice® y el Cavaterm®), los cuales causan destrucción del endometrio, con menor tasa de complicaciones que los métodos de primera generación.

En este escenario clínico, la histerectomía sigue siendo la última opción cuando todas las otras han fallado.

Si la paciente se encuentra en el período menopáusico o posmenopáusico y desarrolla una hiperplasia endometrial por la administración exógena de terapia hormonal, la interrupción de ésta revertirá los cambios hiperplásicos.

Puede, además, administrarse medroxiprogesterona en dosis de 10 mg durante 10 días al mes por 3 a 6 meses y a continuación tomar una biopsia de endometrio.

Entre el 75 y el 90 % de las hiperplasias sin atipias presentan regresión con la terapia médica. En los casos de persistencia de la enfermedad, se recomiendan dosis altas de medroxiprogesterona (50 – 100 mg / día) o la histerectomía simple.

En la tabla 2 se pueden observar los distintos esquemas recomendados para el manejo de este tipo de hiperplasia endometrial.

Escenario 2. Hiperplasia endometrial con atipias (8)

Las pacientes diagnosticadas de hiperplasia atípica mediante una biopsia por curetaje con succión, requieren un curetaje fraccionado (toma de muestra endocervical y de muestra endometrial), porque del 17 al 25 % de ellas tendrán un cáncer de endometrio concomitante.

Para las mujeres en edad reproductiva con hiperplasia endometrial con atipias, y que desean preservar la fertilidad, se han estudiado alternativas a la histerectomía.

Se han usado altas dosis de medroxiprogesterona (200 – 800 mg/día), o de acetato de megestrol (40 – 400 mg/día) por 3 meses, para tratar este tipo de hiperplasia, conservando el útero.

Es recomendable practicar biopsias endometriales periódicas y ecografía transvaginal en estas pacientes, por el riesgo de recurrencia, del 30 al 40%, y el riesgo de progresión a cáncer en el 30%.

Pequeños estudios han utilizado el endoceptivo liberador de levonorgestrel y agonistas de GnRh para retrasar la cirugía definitiva mientras la paciente obtiene un embarazo.



TABLA 2. Esquemas de manejo utilizados en hiperplasia endometrial

Medicamento	Dosis	Dosis alternativa	Tiempo de tratamiento
Acetato de medroxi - progesterona	10 mg VO diarios x 10 días al mes en la segunda fase del ciclo	<ul style="list-style-type: none">• 10 - 20 mg VO diarios• 20 - 40 mg VO diarios• 150 mg IM bimensual	3 - 6 meses
	50 -100 mg VO diarios	150 mg IM x 2 veces a la semana	3 meses
Citrato de clomifeno	50 - 250 mg VO del día 5 al 9 del ciclo		
Danazol	200 - 300 mg VO diarios		3 meses

Para las mujeres con hiperplasia endometrial con atipias en el período menopáusico o posmenopáusico, o en edad reproductiva, sin interés obstétrico, la histerectomía simple es la conducta de elección.

Si la paciente tiene un riesgo quirúrgico significativo, el manejo de elección son los progestágenos en esquema de dosis altas a largo plazo.

CONCLUSIONES

La hiperplasia endometrial es importante clínicamente porque causa sangrado uterino anormal que puede estar asociado a cáncer endometrial o tumores de ovario productores de estrógeno.

El riesgo de que una hiperplasia endometrial progrese a carcinoma endometrial está en relación con la presencia y seguridad de la atipia citológica.

A la luz de los conocimientos actuales, la biopsia endometrial obtenida por curetaje con succión con cánula de Pipelle, es un método no invasivo, de primera elección en el abordaje de una paciente con sospecha de enfermedad endometrial.

La histeroscopia es un método altamente sensible y específico para el diagnóstico de hiperplasia endometrial, pero no está indicada de rutina



en las pacientes con sospecha de enfermedad endometrial.

El manejo de la hiperplasia endometrial sin atipias es fundamentalmente médico. Las recomendaciones de medicamentos varían, dependiendo del interés reproductivo de las pacientes.

El manejo de la hiperplasia endometrial con atipias es fundamentalmente quirúrgico, por el elevado riesgo de concomitancia o progresión a carcinoma endometrial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Espindola D, Kennedy K, Fischer E. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hiperplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 717- 737.
- 2 Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins BS. *Patología estructural y funcional*. 6a ed. Madrid: Interamericana McGraw -Hill; 1999.
- 3 Eynard AR, Valentich M, Rovasio RA. *Histología y embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares*. 4a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2008.
- 4 Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hiperplasia: a long term study of an untreated hiperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-412.
- 5 Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology*, 14th ed. California:Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- 6 Kondo E, Tabata T, Koduka Y, Nishiura K, Tanida K, Okugawa T, *et al*. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. *Cytopathology* 2008;19(1): 28-33.
- 7 Sadoon S, Salman G, Smith G, Henson C, McCullough W. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(4):406-8.
- 8 Brun JL, Descat E, Boubli B, Dallay D. Endometrial hiperplasia: A review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(6):542-50.
- 9 Wildemeersch D, Janssens D, Pilyser K, de Verbeeck G, Dhont M, Tjalma W. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hiperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007 20;57(2):210-3. Epub 2007 Jan 31.



10 Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(2):169-75.

11 Fakhar S, Saeed G, Khan AH, Alam AY. Validity of pipelle endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. *Ann Saudi Med* 2008 28(3):188-91.

12 Tsikouras P, Liberis V, Galazios G, Grapsas X, Kantari P, Papageorgiou S, et al. TV sonographic assessment in postmenopausal women with bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(1):67-71

BIBLIOGRAFÍA

Lacey JV,Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008;15;98(1):45-53.

Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):68-73.

Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):115.e1-3.