

Hiperplasia endometrial: una revisión narrativa sobre su patogénesis, factores de riesgo y diagnóstico.

José Núñez-Troconis

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Zulia.
Maracaibo-Venezuela.

Palabras clave: hiperplasia endometrial; patogenia; factores de riesgo; diagnóstico, biopsia endometrial, ultrasonido.

Resumen. La hiperplasia endometrial con o sin atipia, es un diagnóstico ginecológico común y un precursor del carcinoma endometrial. Durante los años reproductivos, el riesgo de presentar una hiperplasia endometrial está relacionado con los trastornos ovulatorios. En la menopausia y posmenopausia, la hiperplasia endometrial está asociada con factores como la obesidad, la terapia de reemplazo de estrógeno y otros. El objetivo de este estudio narrativo fue revisar y analizar la patogenia, los factores de riesgo y los diferentes métodos de diagnóstico de la hiperplasia endometrial. Se revisaron los años comprendidos entre 1970 y noviembre de 2024 en la bibliografía latinoamericana e internacional, usando los sitios electrónicos como Pub-Med, Google Scholar, Springer, The Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc y Latindex, entre otros.

Endometrial hyperplasia: a narrative review on its pathogenesis, risk factors and diagnosis.

Invest Clin 2025; 66 (1): 101 – 115

Keywords: endometrial hiperplasia; pathogenesis; risk factors; endometrial biopsy; ultrasound.

Abstract. Endometrial hyperplasia with or without atypia is a common gynecological diagnosis and serve as precursor to endometrial carcinoma. During the reproductive years, the risk of developing endometrial hyperplasia is related to ovulatory disorders. In menopause and postmenopause, endometrial hyperplasia is linked to factors such as obesity, estrogen replacement therapy, and others. This narrative study aims to review and analyze the pathogenesis, risk factors, and different diagnostic methods related to endometrial hyperplasia. The literature from 1970 and November 2024 was reviewed in the Latin American and international bibliography using electronic databases such as Pub-Med, Google Scholar, Springer, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc, and Latindex, among others.

Recibido: 12-06-2024

Aceptado: 18-01-2025

INTRODUCCIÓN

El sangramiento por causa de pre malignidad o malignidad representa el 10% del total de los sangramientos uterinos anormales (SUA). La patología premaligna del endometrio es la hiperplasia endometrial (HE), la cual es una condición patológica caracterizada por cambios hiperplásicos en las estructuras glandulares y estromales endometriales¹. Montgomery y col.² la definen como una proliferación de las glándulas de tamaño y forma irregulares con un aumento de la relación glándulas/estroma. Como se mencionó, la HE es una enfermedad precancerosa, no fisiológica y no invasiva que resulta de la proliferación del endometrio, ocasionando un aumento del volumen de tejido endometrial con alteraciones de la arquitectura glandular (forma y tamaño) y de la glándula endometrial al estroma, en una relación superior a 1:1^{3,4}.

La mayoría de los casos de las HE son el resultado de niveles elevados de estrógenos (Es), combinados con niveles insuficien-

tes de progesterona (P)^{1,5}. La estimulación estrogénica, sin oposición en el endometrio, provoca cambios epiteliales glandulares proliferativos, incluida la remodelación glandular, lo que da lugar a glándulas de forma variable y de distribución irregular¹. Armstrong y col.⁶ reportaron la presencia de HE en el 10% de mujeres premenopáusicas y en el 6% de las mujeres postmenopáusicas con SUA. Se estima que la incidencia de la HE es al menos tres veces mayor que la del cáncer de endometrio (CE). Las estimaciones actuales indican que la incidencia de HE se encuentra alrededor de los 133 a 208 casos por 100.000 mujeres-año en los países occidentales^{7,8}. Las tasas de incidencia de los subtipos de HE son 121 casos por 100.000 mujeres x años para la HE no atípica y 16,8 casos por 100.000 años-mujer para la HE atípica⁷. El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común en el mundo occidental, en especial en países desarrollados⁹. Según Globocan¹⁰ y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (World Cancer Re-

search Fund International) ¹¹ para el año 2022 se reportaron 420.368 nuevos casos de CE en todo el mundo, lo cual representó el 4,34%, ocupando el puesto 6 de todos los cánceres femeninos; asimismo, provocó la muerte de 97.723 mujeres; es decir, un 2,3% de mujeres a nivel global. Igualmente, según Globocan ¹⁰, en el 2022 se diagnosticaron 233.582 casos de CE en el hemisferio occidental; es decir, el 55,6% y provocó la muerte de 53.103 (22,7%). De acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society) ¹² para el año 2024 se diagnosticaron 67.880 casos de CE y se produjeron 13.250 muertes en los Estados Unidos de Norteamérica.

Históricamente, el CE rara vez aparece en mujeres premenopáusicas; sin embargo, con el aumento de la obesidad y la creciente prevalencia del síndrome metabólico, los cuadros de HE y de CE han aumentado notablemente en frecuencia ⁹. La prevalencia del CE aumenta con la edad, cerca de una cuarta parte (21,3%) de nuevos diagnósticos ocurren en pacientes menores de 55 años ^{13,14}. La exposición prolongada a Es sin oposición es el principal factor de riesgo ¹⁵. La hiperplasia endometrial sin atipia tiene el riesgo de progresar entre el 1 al 3% mientras que la HE con atipias o neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) tiene el riesgo de progresar entre un 14 a 45% ⁴; la incidencia de HE con atipias es < 1% ^{6,16}.

Los factores de riesgo para desarrollar la HE y/o el CE que influyen en los niveles de Es y/o P pueden ser: a) patologías tales como obesidad, diabetes y otras anomalías metabólicas; b) iatrogénicos, tales como la terapia de reemplazo hormonal (THR), uso de medicamentos para la fertilidad; c) relacionados con eventos menstruales y reproductivos como la menopausia tardía; d) hábitos de vida como el tabaquismo. Los factores de riesgo para desarrollar la HE y/o el CE son similares.

Sin embargo, se ha sugerido que los factores de riesgo para estas dos condiciones difieren con respecto a la historia reproduc-

tiva, ya que la paridad parece ser un factor protector para el CE, pero no para la HE ⁵.

El objetivo de esta revisión de la HE es analizar la patogenia, los factores de riesgo, y los métodos para realizar el diagnóstico de la HE en forma temprana con el propósito de prevenir la evolución y el avance de esta patología a CE.

MATERIAL Y MÉTODO

En la presente revisión narrativa se investigó y analizaron los estudios más recientes y relevantes en relación con la patogenia, los factores de riesgo y el diagnóstico de la HE. Se buscaron, revisaron y analizaron publicaciones en los idiomas español e inglés. Siguiendo las guías de PRISMA, se realizó una búsqueda sistemática por vía electrónica de publicaciones sobre el tema en PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase, Web of Knowledge, DOAJ, Google Scholar y the Cochrane Library para artículos originales escritos en el idioma inglés y en Scielo, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc y Google Scholar, para artículos originales escritos en el idioma español. La búsqueda incluyó palabras claves, tales como sangramiento uterino anormal, hiperplasia endometrial, factores de riesgo, y diagnóstico seguido de términos como: hiperplasia endometrial y patogenia o factores de riesgo o diagnóstico. Se incluyeron los artículos publicados en revistas médicas indexadas y fueron excluidas aquellas publicaciones que no pudieron ser abiertas electrónicamente; asimismo, fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos, estudios sin control y resúmenes de congresos. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta noviembre de 2024. La búsqueda electrónica, la escogencia, el evaluó y el análisis de las publicaciones fue realizado por el autor.

Patogénesis

Durante la fase proliferativa del ciclo menstrual normal se produce aumento de la expresión del oncogén *bcl-2*, oncogén situa-

do en el cromosoma 18; el cual fue identificado por primera vez en el linfoma folicular^{17,18}. La expresión de bcl-2 inhibe parcialmente la apoptosis celular lo que permite a una célula prolongar su supervivencia¹⁹. La expresión de bcl-2 parece ser parcialmente regulado a través del control hormonal y su expresión disminuye notablemente al inicio de la fase secretora del ciclo menstrual^{20,21}. La disminución de la expresión de bcl-2 se correlaciona con la aparición de células apoptóticas dentro del endometrio, observada durante la fase secretora del ciclo menstrual²². Se ha demostrado que la expresión de bcl-2 aumenta en la HE^{19,23}; sin embargo, este aumento en la expresión de bcl-2 parece limitarse a la HE compleja. Sorprendentemente, la expresión disminuye en la HE atípica y el CE al compararla con el endometrio proliferativo²³. Recientemente también se ha investigado el papel del gen Fas/FasL, en el desarrollo de la HE²². El Fas es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral/factor de crecimiento nervioso que se une a FasL (ligando de Fas) e inicia la apoptosis. La expresión del Fas y del FasL aumenta en muestras de endometrio después del tratamiento progestacional²⁴. Maruo y col.²⁵ señalan que una interacción entre la expresión de Fas y bcl-2 podría contribuir al desarrollo de HE; es decir, una disminución de la expresión del Fas y aumento de la expresión del bcl-2. Estos estudios han comenzado a proporcionar alguna idea sobre los cambios moleculares que conducen al desarrollo clínico de la HE y el CE².

La hiperplasia endometrial se clasifica en simple y compleja, basada en la complejidad y el hacinamiento del marco glandular. La hiperplasia endometrial simple, anteriormente denominada hiperplasia quística o leve, es una lesión proliferativa de mínima complejidad y amontonamiento glandular con abundante estroma entre glándulas. La hiperplasia endometrial compleja, anteriormente denominada HE moderada, es una lesión proliferativa con severa complejidad y amontonamiento glandular; en la

HE compleja, las glándulas pueden variar en tamaño, y se observa un estroma mínimo entre las glándulas². Igualmente, la HE también se clasifica según la presencia de atipia citológica (AC). La atipia citológica se caracteriza por ser células epiteliales agrandadas, hipereromáticas con nucléolos prominentes y aumento de la relación núcleo-citoplasmática. La atipia citológica es considerada el factor pronóstico más importante para la progresión al CE. La hiperplasia endometrial es un continuo proceso histológico evolutivo, comenzando desde HE simple sin atipia a HE compleja con atipia, seguido del CE²⁶. Basado en esto, se ha establecido y recomendado una clasificación de la HE muy sencilla, tomando en cuenta la AC: HE simple y compleja sin atipia e HE simple y compleja con atipia (esta última conocida anteriormente como HE severa o adenomatosa)^{2,6,27}. Menos del 2% de las HE sin atipia progresan a CE y la duración media de la progresión a CE es de casi 10 años; la HE con atipia progresa a CE en el 23% de los casos, con una duración media de 4 años²⁸. La hiperplasia endometrial simple y compleja sin atipia usualmente regresan espontáneamente en el 69% a 80% de los casos; el 19% de las HE simples sin atipias y el 17% de las pacientes con HE compleja sin atipia permanecen sin cambios. La hiperplasia endometrial simple y compleja con atipias regresan en el 69% y el 57%, y progresan en el 14% y el 23%, respectivamente. Como se mencionó anteriormente, menos del 2% de la HE simple sin atipias progresan primero a HE con atipia antes de desarrollar el CE^{2,28,29} y el 3% de las pacientes con HE compleja sin atipia progresan a CE; el 8% de las pacientes con HE atípica simple y el 29% de pacientes con HE atípica compleja progresan a CE^{2,28,29,31}.

En 2014, la Organización Mundial de la Salud^{1,32} respalda una nueva clasificación de la HE: 1.- HE no atípica que reemplaza la HE benigna sin atipias y 2.- la HE atípica, también denominada neoplasia intraepitelial endometrial/endometroide (NIE), la cual ha sido reconocida como la previamente deno-

minada HE con atipias y es considerada como la lesión precursora del CE. La NIE no debe confundirse con el carcinoma intraepitelial endometrial (CIE), que es una lesión precursora del carcinoma uterino seroso papilar, el cual es más agresivo y representa entre el 5 al 10% de los CE y el 40% de las muertes producidas por los CE ^{4,32}. Según Ring y col. ⁴, esta clasificación binaria permite un pronóstico más sólido; no obstante, algunos patólogos y oncólogos ginecológicos están más familiarizado con el esquema de 1994 (HE simple y compleja, con y sin atipias) y continúan haciendo referencia a él.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo generalmente se asocian con un aumento de Es circulante en relación con la P⁶. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de una HE y/o un CE se pueden mencionar: edad mayor de 45 años, nivel educacional elevado, oligomenorrea/amenorrea, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, índice de masa corporal elevado u obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de ovarios poliquísticos, terapia hormonal de reemplazo estrogénica sin oposición progestacional, terapia con tamoxifeno, antecedentes familiares, Síndrome de Cowden y de Lynch ^{5,33}. Esto es importante a tener en cuenta porque entre el 10% y el 20% de los CE ocurren antes de la menopausia, principalmente en mujeres de edad entre los 40 a 50 años. En 2011, Opolskiene y col. ³⁴ reportaron una incidencia de HE sin atipia del 4%, con atipia del 2% y CE del 24% en mujeres mayores de 45 años.

Obesidad. La obesidad se asocia con niveles elevados circulante de Es en sangre en relación con la P por varios mecanismos, incluidos el aumento de la conversión de androstenediona en estrona en el tejido adiposo y la disminución de la globulina transportadora de hormona sexuales, lo que ayuda a que persista la anovulación crónica ^{35,36}; la magnitud de la obesidad parece ser proporcional al riesgo tanto de la HE como del CE⁶.

Epplein y col. ³⁷ demostraron que las mujeres obesas (IMC >30 kg/m²) presentan un riesgo 4 veces mayor de presentar HE con atipias y aquellas con un IMC ≥ 40 kg/m² tienen 13 veces de riesgo mayor de desarrollar una HE con atipias y 23 veces mayor de presentar un HE sin atipias ^{26,37}.

Anovulación crónica y síndrome de ovarios poliquísticos: Las mujeres anovulatorias pueden tener un riesgo hasta 3 veces mayor de sufrir CE³⁸. Aunque la edad promedio en el momento del diagnóstico de la HE con atipia es a partir de la 5ª década de la vida, las mujeres con amenorrea crónica están en riesgo entre los 20 y 30 años³⁹. La afección más común asociada con la anovulación crónica es el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), aunque la anovulación también puede ocurrir en el período perimenopáusicas o periodo de transición. El síndrome afecta entre el 8% y el 13% de las mujeres en edad reproductiva y, según la OMS ⁴⁰, hasta el 70% de las mujeres con esta patología no son diagnosticados y es la causa de anovulación e infertilidad más común en esa población ⁴¹; entre las comorbilidades comúnmente asociadas con el SOP están la obesidad, infertilidad, nuliparidad y diabetes, factores estos de riesgo para desarrollar HE ⁶.

Nuliparidad e infertilidad. La nuliparidad y la infertilidad parecen ser factores de riesgo independientes para la HE y el CE, con odds ratios (OD) de 2,8 y un intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,1–7,2 para la nuliparidad y de un OD 3,6 con IC del 95%, 1,3 –9,9 para la infertilidad¹⁵. Esta asociación tiende a estar incrementada cuando se ajustan o se comparan con el estado marital, sugiriendo que la infertilidad más que la nuliparidad es el factor de riesgo para desarrollar HE y/o CE ^{5,42}. Además, ambas afecciones están asociadas con otros factores de riesgo de HE, incluidos la anovulación crónica, la obesidad y el SOP. El riesgo de presentar una HE compleja con atipia es inversamente proporcional con el número de partos ³⁴.

Moduladores selectivo de receptores estrogénicos. Algunos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) aumentan el riesgo de HE. Los SERM tienen actividad mixta, agonista o antagonista del receptor de estrógeno (RE), dependiendo del tejido diana. El tamoxifeno es un SERM que actúa como antagonista del RE en el tejido mamario; por lo tanto, se usa comúnmente para prevenir y tratar el cáncer de mama ⁶. Sin embargo, el tamoxifeno actúa como un agonista de los RE en el útero por lo que su uso está asociado con un mayor riesgo para desarrollar una HE y el riesgo de desarrollar un CE es 2,5 veces mayor ^{43,44}. Otro SERM, el raloxifeno, actúa como antagonista del RE tanto en mama como en tejido endometrial; por lo tanto, no aumenta el riesgo de CE ⁴⁵. Runowicz y col. ⁴⁴, en un estudio comparativo en mujeres posmenopáusicas, compararon el raloxifeno con el tamoxifeno y demostraron una incidencia significativamente menor de HE en que usaron raloxifeno (OD: 0,19; IC 95%, 0,12–0,29) y CE (OD: 0,55; IC 95%, 0,36–0,83).

Cáncer colon rectal no polipideo hereditario o síndrome de Lynch. Esta condición genética autosómica dominante está asociada con un mayor riesgo de presentar una variedad de cánceres vinculados a mutaciones hereditarias relacionadas con la reparación del ADN. Las mujeres con el síndrome de Lynch tienen un riesgo de por vida del 40% a 60% de desarrollar CE, en comparación con los no portadores de estas mutaciones ^{46,47}.

Diabetes La asociación entre la diabetes y varios tipos de cáncer ha sido reconocida durante más de un siglo ⁴⁸. La diabetes aumenta el riesgo de CE en aproximadamente el doble que en la población no diabética ⁴⁹; es probable que haya más de un mecanismo para explicar esta asociación. Una posibilidad es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociadas a la diabetes tipo 2 ya que la insulina estimula la proliferación celular ^{6,48,50}.

Factores genéticos Las alteraciones genéticas más comunes en la HE atípica y en el CE son la inestabilidad de microsatélites (IMS), las mutaciones PTEN, la mutación K-ras, la mutación beta-catenina y la mutación de la subunidad catalítica alfa de la fosfatidilinositol 3-kinasa (PIK3CA) ⁵¹⁻⁵⁵. PTEN está implicado en la patogénesis de las lesiones endometriales y puede preceder al desarrollo de la HE ⁵⁰. Un estudio inmunohistoquímico reveló un papel importante de los genes reparadores de errores de coincidencia (hMLH1 y hMSH2) en el desarrollo de la HE atípica y en el CE ⁵⁶. En pacientes con diagnóstico de HE se ha hallado un desequilibrio genómico importante y la ausencia frecuente del brazo corto del cromosoma 8 ^{56,57}. Igualmente, se ha observado una desregulación de CTNNB1/β-catenina en la HE simple atípica, en la HE compleja con atipia y en la NIE ⁵⁸. Más aún, se ha asociado los alelos mutantes de los polimorfismos rs1800716 de CYP2D6 con una mayor probabilidad de tener un endometrio con un espesor de ≥ 5 mm en mujeres posmenopáusicas que toman tamoxifeno ⁵⁹. También se ha encontrado que el polimorfismo CYP17 tiene una correlación con la HE y el CE. Del mismo modo, se ha reportado un aumento significativo del genotipo A1/A1 y una disminución del genotipo A1/A2 en pacientes con HE atípica ⁶⁰. Un reciente estudio mostró el papel de los polimorfismos funcionales de un solo nucleótido tales como: CYP2D6, CYP17, COMT, APOE y HFE, en los genes de la catecol-O metiltransferasa, de la apolipoproteína E y de la hemocromatosis en HE y CE ⁶¹. Gerard ⁶² indica que el 54% de CE y 49% de adenocarcinomas endometrioides de ovario presenta mutación en la subunidad catalítica alfa de la PIK3CA; este hallazgo sugiere que su inhibición pudiera servir como agente terapéutico en potencia.

Terapia hormonal de reemplazo. Las mujeres posmenopáusicas que toman suplementos de E tienen mayor riesgo de HE si no se utiliza P, o una progestina o progestágeno

(Ps) para oponerse a la acción de los Es². El riesgo de desarrollar una HE aumenta con la dosis y la duración del tratamiento con los Es^{63,64}. En el estudio denominado PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions), se encontró que las mujeres que recibieron solo estrógenos equinos conjugados (EEC) tenían más probabilidades de desarrollar HE simple (28% a 1%), HE compleja (23% a 1%) y HE con atipia (11,8% a 0%) al compararlas con las mujeres que recibieron EEC con una Ps en forma cíclica o continua⁶⁵.

Citocinas y marcadores inflamatorios.

El endometrio posee un sistema de citocinas equilibrado durante la fase proliferativa y secretora del ciclo menstrual. La inflamación representa un factor importante en el desarrollo de la HE²⁶. Zhdanov y col.⁶⁶ reportaron en 2003 un desequilibrio en el sistema de citosinas en la HE atípica, la cual se asoció con una producción reducida del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), del antígeno nuclear celular proliferativo y ARNm del factor de crecimiento epitelial, así como también con un aumento de la producción del ARNm del Fas. De igual modo, se encontró que la expresión de los genes del receptor 1 del TNF, interleucina-1 β (IL-1 β) e IL 12 disminuyó solo en la HE quística glandular, mientras que la expresión del gen del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) disminuyó solo en la HE adenomatosa⁶⁷.

La producción de IGF-1 es inducida por el estradiol (E₂) y este factor está implicado en los efectos proliferativo que tiene los Es en el útero⁶⁸. Igualmente, se ha encontrado que el receptor de IGF-1 (IGF-1R) se expresa en niveles más altos en la HE y en el CE, en comparación con el endometrio proliferativo⁶⁹. Se ha demostrado que el TNF se expresa en el endometrio normal así como en HE simples y complejas, pero es regulado negativamente en la HE atípica y en el CE. Asimismo, el factor de transcripción nuclear factor- κ B también se encontró expresado en el endometrio en proliferación y en la HE, pero su expresión fue menor en el CE⁷⁰.

Tumores suprarrenales secretores de andrógenos. Es una causa muy rara; los andrógenos secretados por estos tumores son metabolizados periféricamente a Es².

Tumores de las células de la granulosa del ovario

Los tumores de las células del granuloma (TCG) se mencionan como causantes de HE y CE por su capacidad de secretar Es. El TCG puede ocurrir a cualquier edad, pero se presenta más comúnmente durante el período perimenopáusico o posmenopáusico temprano, con una edad media de diagnóstico entre 50 y 54 años⁷¹.

En el 2001 la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá⁷² publicó una elevada significancia estadística de los diferentes factores de riesgos capaces de ocasionar una HE y/o un CE en mujeres que presenten uno o más de estos factores, como se muestra en la Tabla 1.

Diagnóstico

Antes de proceder al estudio de la causa de la SUA, debe ser descartado un embarazo. Una historia clínica detallada y un examen físico cuidadoso permite realizar un buen diagnóstico; sin embargo, es importante tener en cuenta la edad de la paciente ya que la HE y CE se encuentran más frecuentemente en mujeres perimenopáusicas, menopáusicas y postmenopáusicas.

Biopsia de Endometrio

La biopsia del endometrio (BE) no requiere ser realizada en todas las pacientes con SUA, por lo que es necesario identificar a aquellas mujeres que si la requieran⁷³. La elección de las pacientes que son seleccionados para realizar la BE se basa, sobre todo, en el riesgo de presentar una HE atípica o CE. Una buena anamnesis permite determinar los factores de riesgo y el estudio de ultrasonido por vía transvaginal (UTV) muestra el grosor del endometrio. Varios autores emplean diferentes pautas tales como la

Tabla 1
Prevalencia y Probabilidades de Riesgo
Hiperplasia y cáncer de endometrio.

Factor	Prevalencia	RP 95% IC	Valor p
Todas las pacientes	4,9%	-	-
Peso > 90 Kg	12,7%	5.5 (2.9-10.6)	0.0001
Edad > 45 años	7,9%	3.1 (1.5-6.1)	0.0016
Peso>90 Kg y Edad >45 años	22,2%	-	-
Peso>90 Kg y Edad<45 años	2,3%	-	-
Historia familiar de Ca de Colon	-	5.0 (1.3-19.1)	0.0182
Infertilidad	-	3.6 (1.3-9.9)	0.0127
Nuliparidad	-	2.8 (1.1-7.2)	0.0267
Historia familiar de Ca de Endometrio	-	5.8 (1.1-28.6)	0.0392

RP: Rata de probabilidades y 95% de Índice de Confiabilidad; Ca: cáncer.

Tomado de ⁷² Vilos G, Lefebvre G, Graves G. SOGC Clinical Practice Guidelines Committee Members. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. J Obstet Gynaecol Can 2001; 106:704-709.

edad, patologías asociadas, factores genéticos, y la detección del espesor o grosor del endometrio para determinar qué pacientes deben someterse a una BE ⁷⁴⁻⁷⁶. Aunque Ash y col. ⁷⁷ refieren que la edad no es un factor importante para realizar la BE, la mayoría sugiere que la BE debe ser tomada en las pacientes con SUA mayores de 45 años ⁷⁵.

Los reportes o diagnósticos anatómo-patológicos de las BE tomados en el consultorio son correctos entre un 87 a un 97% en muestras adecuadas y, detectan 67 a 96% de CE ^{75,78,79}. Aunque la elección del método para la toma de la BE puede afectar la precisión diagnóstica, ningún método existente es capaz de obtener un muestreo de todo el endometrio ⁸⁰.

La otra técnica para obtener una BE es la dilatación y curetaje (DyC), considerado hasta no hace mucho como el método “Gold Standard”. El problema de la DyC es que se requiere sedar o anestesiarse a la paciente. En el 10 a 25% de las mujeres que se les practica una DyC no se les descubre patología endometrial. En el proceso se la DyC entre un 0,6 a 1,3% se complica con una perforación uterina y en 0,4% con hemorragia, esto se debe a que es un procedimiento a ciegas;

debe reservarse para situaciones en las cuales no se pueda realizar la BE o la histeroscopia en el consultorio ⁷².

La toma de la BE por medio de la histeroscopia, en especial a nivel de consultorio, permite detectar un mayor porcentaje de anomalías aparte de la toma de la BE, en comparación con la DyC. Las muestras obtenidas por este procedimiento son 87,3% ⁸¹ adecuadas para el estudio histológico.

La BE puede excluir HE o CE en mujeres de 40 años o más con SUA ya que a partir de ese grupo etario es considerado un factor de riesgo de presentar dicha patología debido a que es más probable conseguir una HE o CA en mujeres mayores, perimenopáusicas, menopáusicas o post-menopáusicas que en mujeres jóvenes ⁷³.

Imágenes

La ecografía o UTV brinda una información bastante confiable sobre el tamaño, ubicación, forma y consistencia del útero sobre la existencia de patologías como miomas, fibrosis uterina y adenomiosis e igualmente sobre alguna patología endometrial tales como pólipos, miomas submucosos o sospecha de CE.

Igualmente, nos puede informar si el endometrio es probablemente proliferativo o secretor; también nos puede determinar el grosor endometrial, un endometrio de ≤ 4 es un endometrio lineal que no justifica, es decir, es innecesaria la toma de una muestra de endometrio, en especial en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas debido a las posibilidades de presentar una HE o CE son muy poco probables ^{73,82,83}.

Parecería lógico aplicar este mismo criterio a las mujeres menstrualmente activas con SUA, pero no existe evidencia que sustente este criterio por lo que la decisión de la toma de una BE en estas pacientes se basará en la historia clínica y factores de riesgo ⁷⁰. Paraskevaidis y col. ⁸⁴ refieren que un endometrio con un grosor de ≥ 12 mm aumenta el riesgo de una patología premaligna o maligna del endometrio.

Natarajan y col. ⁸⁵ concluyen que la resonancia magnética (MRI) tiene un valor diagnóstico potencial para mostrar la transformación maligna de la HE con atipias; sin embargo, la MRI no es muy adecuada para determinar la invasión del miometrio en pacientes con CE.

CONCLUSIÓN

La hiperplasia endometrial es una afección ginecológica relativamente común que afecta a mujeres en la adolescencia, en la menopausia y en la posmenopausia. Es importante entender y comprender el proceso de origen y de su evolución, los factores de riesgo que provocan el desarrollo de esta patología endometrial, realizar el diagnóstico correcto para aplicar el tratamiento adecuado y evitar la progresión de las lesiones premalignas a lesiones malignas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflictos de intereses.

ORCID de autor

- José Núñez-Troconis:
0000-0002-5334-7265

Contribuciones del autor

El autor certifica que diseñó, planificó, revisó las referencias, analizó la información y redactó el manuscrito.

Inteligencia Artificial

El autor certifica que no utilizó inteligencia artificial para la preparación y redacción del manuscrito de esta revisión narrativa.

REFERENCIAS

1. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(3):107-111. doi: 10.5114/pm.2017.70589.
2. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(5):368-378. doi: 10.1097/00006254-200405000-00025.
3. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-1153. doi: 10.1055/a-1545-4279.
4. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022;140(6):1061-1075. doi: 10.1097/AO.0000000000004989.
5. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, Polverino G, La Vecchia C. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(3):257-260. doi: 10.1046/j.1525-1438.2002.01105x.
6. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):562-571. doi: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.

7. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):678. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.
8. Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, Nugent D, Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J Surg Oncol*. 2020 10;18(1):34. doi: 10.1186/s12957-020-1811-5.
9. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal Uterine Bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:54-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012.
10. **Corpus uteri. Cancer Today. Globocan 2022** International Agency for Cancer Research. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpeajpegglefindmkaj/https://geo.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/24-corpus-uteri-fact-sheet.pdf. Revisado en junio 11, 2024.
11. **Endometrial cancer statistics.** World Cancer Research Fund International. Disponible en: https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/#:~:text=There%20were%20420%2C368%20new%20cases%20of%20endometrial%20cancer%20in%202022. Revisado en junio 11, 2024
12. **Estadísticas importantes sobre el cáncer de endometrio.** American Cancer Society. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-deendometrio/acerca/estadisticas-clave.html. Revisado en septiembre 09, 2024.
13. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
14. **National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.** Cancer stat facts: uterine cancer. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html. Revisado en noviembre 6, 2023.
15. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983;61(4):403-407. PMID: 6828267.
16. Göl K, Saraçoğlu F, Ekici A, Sahin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(1):63-67. PMID: 11293927.
17. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science*. 1984 30; 226 (4678):1097-1099. doi: 10.1126/science.6093263.
18. Cleary ML, Sklar J. Nucleotide sequence of a t (14;18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint-cluster region near a transcriptionally active locus on chromosome 18. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82 (21):7439-7443. doi: 10.1073/pnas.82.21.7439.
19. Nuñez G, London L, Hockenbery D, Alexander M, McKearn JP, Korsmeyer SJ. Deregulated Bcl-2 gene expression selectively prolongs survival of growth factor-deprived hemopoietic cell lines. *J Immunol*. 1990;144 (9):3602-3610. PMID: 2184193.
20. Gompel A, Sabourin JC, Martin A, Yaneva H, Audouin J, Decroix Y, Poitout P. Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *Am J Pathol*. 1994;144 (6):1195-1202. PMID: 8203460; PMCID: PMC1887458.
21. Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O, Ito Y, Tsujimoto Y, Akao Y. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. *Lancet*. 1994;344 (8914):28-29. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91051-0.
22. Hopwood D, Levison DA. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *J Pathol*. 1976; 119 (3):159-66. doi: 10.1002/path.1711190305. PMID: 956955.
23. Niemann TH, Trgovac TL, McGaughy VR, Vaccarello L. bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Gynecol Oncol*. 199; 63 (3):318-322. doi: 10.1006/gyno.1996.0329. PMID: 8946865.
24. Wang S, Pudney J, Song J, Mor G, Schwartz PE, Zheng W. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia-precursor

- sor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;88 (2):108-117. doi: 10.1016/s0090-8258(02)00008-2.
25. **Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E.** Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod*. 2001; 16 (10):2103-2108. doi: 10.1093/humrep/16.10.2103.
 26. **Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R.** Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27 (1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
 27. **Ronnett BM, Kurman RJ.** Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 467–500.
 28. **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. doi: 10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-encr2820560233>3.0.co;2-x.
 29. **Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, Okada H, Kato J, Yakushiji M, Tanizawa O, Fujimoto S, Nozawa S, Takahashi T, Hasumi K, Furuhashi N, Aono T, Sakamoto A, Furusato M.** The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23(3):223-230. doi: 10.1111/j.1447-0756.1997.tb00836.x.
 30. **Bernstein S.** A visual guide to uterine papillary serous carcinoma. Disponible en: <https://www.webmd.com/cancer/cervical-cancer/ss/slideshow-uterine-papillary-serous-carcinoma>. Revisado en: Marzo 14, 2024.
 31. **Bernstein L.** The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):288-296. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_277.x.
 32. **WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.** WHO Classification of Tumours, 4th Edition. 2024. Volume 6. Edited by Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH.
 33. **Bacon JL.** Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):179-193. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.012.
 34. **Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L.** Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):232-240. doi: 10.1002/uog.8871.
 35. **MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK.** Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130 (4):448-455. doi: 10.1016/0002-9378(78)90287-9.
 36. **Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, Prineas RJ, Potter JD.** Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol*. 1991;20 (1):151-156. doi: 10.1093/ije/20.1.151.
 37. **Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS.** Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. 2008;168 (6):563-570; discussion 571-6. doi: 10.1093/aje/kwn168.
 38. **Haoula Z, Salman M, Atiomo W.** Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27 (5):1327-1331. doi: 10.1093/humrep/des042.
 39. **Chamlan DL, Taylor HB.** Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gynecol*. 1970;36 (5):659-666. PMID: 5473992.
 40. **Polycystic ovary syndrome.** World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome#:~:text=Key%20facts,affected%20women%20remain%20undiagnosed%20worldwid>. Revisado en marzo 20, 2024.

41. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89 (6):2745-2749. doi: 10.1210/jc.2003-032046.
42. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;41 (1):1-16. doi: 10.1016/0090-8258 (91)90246-2.
43. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86 (7):527-537. doi: 10.1093/jnci/86.7.527.
44. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, Vogel VG, Wolmark N. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (6):535.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.067.
45. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999;281 (23):2189-2197. doi: 10.1001/jama.281.23.2189. Erratum in: *JAMA* 1999;282 (22):2124. PMID: 10376571.
46. Win AK, Young JP, Lindor NM, Tucker KM, Ahnen DJ, Young GP, Buchanan DD, Clendenning M, Giles GG, Winship I, Macrae FA, Goldblatt J, Southey MC, Arnold J, Thibodeau SN, Gunawardena SR, Bapat B, Baron JA, Casey G, Gallinger S, Le Marchand L, Newcomb PA, Haile RW, Hopper JL, Jenkins MA. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):958-964. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5590.
47. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipalliam P, Syngal S, Gruber SB. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137 (5):1621-1627. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.039.
48. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1243:54-68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06285.x.
49. Saed L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E, Khazaei Z, Gharahjeh S, Tehrani S, Sioofy-Khojine AB, Najmi Z. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19 (1):527. doi: 10.1186/s12885-019-5748-4.
50. Núñez-Troconis J. Uso de la metformina en cáncer ginecológico. *Gac Méd Caracas* 2021;129(1):88-106. doi: 10.47307/GMC.2021.129.1.12.
51. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res.* 1998;58 (15):3254-3258. PMID: 9699651.
52. Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, Shaw H, Bentley RC, Barrett JC, Berchuck A, Futreal PA. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res.* 1998; 58 (12):2500-2503. PMID: 9635567.
53. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Mazurek A, Kowalczyk O, Niklińska W, Chyczewski L, Kulikowski M. Mutations of the KRAS oncogene in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47 (1):65-68. doi: 10.2478/v10042-009-0014-2.
54. Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, Okayasu I. beta- Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer.*

- 200;84 (2):209-217. doi: 10.1054/bjoc. 2000.1581.
55. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, Douglas W, Solomon GJ, Baker SJ, Ellenson LH. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. Clin Cancer Res. 2006;12 (20 Pt 1):5932-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1375.
 56. Hardisson D, Moreno-Bueno G, Sánchez L, Sarrió D, Suárez A, Calero F, Palacios J. Tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair (hMLH1 and hMSH2 genes) in endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia: relationship with microsatellite instability. Mod Pathol. 2003;16(11):1148-1158. doi: 10.1097/01.MP0000095646.70007.6A.
 57. Fajjani G, Kucera E, Schuster E, Minai-Pour M, Czerwenka K, Sliutz G, Leodolter S, Reiner A, Zeillinger R. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer. Cancer Lett. 2002;175(2):205-211. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00714-5.
 58. O'Hara AJ, Bell DW. The genomics and genetics of endometrial cancer. Adv Genomics Genet. 2012;2012(2):33-47. doi: 10.2147/AGG.S28953.
 59. Dieudonné AS, Lambrechts D, Smeets D, Belmans A, Wildiers H, Paridaens R, Hyonil C, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Neven P. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. Ann Oncol. 2014;25 (1):90-95. doi: 10.1093/annonc/mdt399.
 60. Aban M, Arslan M, Tok E, Tekes S, Budak T, Altintas A. CYP17 genetic polymorphism in patients with endometrial hyperplasia and cancer. Int J Gynecol Cancer. 2006; 16 Suppl 1:448-4 51. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00417.x.
 61. Ivanova TI, Krikunova LI, Ryabchenko NI, Mkrtchyan LS, Khorokhorina VA, Salnikova LE. Association of the apolipoprotein E 2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Oxid Med Cell Longev. 2015; 2015:593658. doi: 10.1155/2015/593658.
 62. Gerhard D. The Largest Whole-genome Sequencing Study in Cancer. Disponible en: https://www.the-scientist.com/the-largest-whole-genome-sequencing-study-in-cancer71782?utm_campaign=TS_News%20Alerts_2024&utm_medium=email&hsenc=p2ANqtz-9yVsb3ARwUmZuhMBcvBnRF_5AkrVYrogPpIICvBAkmvXpHVkRksOUI88_pET6PfQcWoZ0Fc5eITnAljIs-C7OevhCZCA&_hsmi=3030930. Revisado en mayo 4, 2024.
 63. Baskin GB, Smith SM, Marx PA. Endometrial hyperplasia, polyps, and adenomyosis associated with unopposed estrogen in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). Vet Pathol. 2002;39(5):572-575. doi: 10.1354/vp.39-5-572. PMID: 12243467.
 64. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1995;85 (2):304-313. doi: 10.1016/0029-7844(94)00383-0.
 65. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. 1996;275 (5):370-375. doi: 10.1001/jama.1996.03530290040035.
 66. Zhdanov AV, Sukhikh GT, Davydova MP, Slukina TV, Chernukha GE, Samoilova TE, Smetnik VP. Correlations in the cytokine system in endometrial hyperplasia. Bull Exp Biol Med. 2003;136 (3):270-272. doi: 10.1023/b:bebm.0000008980.25653.1b.
 67. Sukhikh GT, Zhdanov AV, Davydova MP, Slukina TV, Chernukha GE, Samoilova TE, Smetnik VP. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy. Bull Exp Biol Med. 2005;139 (2):235-237. doi: 10.1007/s10517-005-0257-7.
 68. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches. Front Endocrinol (Lau-

- sanne). 2014; 5: 76. doi: 10.3389/fendo.2014.00076.
69. **McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies PJ.** Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res.* 2006;12 (21):6373-6378. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0912.
 70. **Vaskivuo TE, Stenbäck F, Tapanainen JS.** Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer.* 2002;95 (7):1463-1471. doi: 10.1002/ncr.10876.
 71. **Schumer ST, Cannistra SA.** Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *J Clinical Oncol.* 2003;21(6): 1180-1189 <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.019>.
 72. **Vilos G, Lefebvre G, Graves G.** SOGC Clinical Practice Guidelines Committee Members. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2001; 106:704-709. doi: 10.1016/S0849-5831(16)31463-X. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/284144950_Guidelines_for_the_management_of_abnormal_uterine_bleeding. Revisado en mayo 16, 2024
 73. **Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.** Abnormal uterine bleeding. Chapter 15. Editors: Taylor HS, Pal L, Seli E. Editorial Wolters Kluwer. 9th Edition. 2020, p 1214-1302.
 74. **Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders.** FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113 (1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
 75. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK).** Heavy Menstrual Bleeding. London: RCOG Press; 2007 Jan. PMID: 21938862.
 76. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).** Committee Opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013;121 (4):891-896, reaffirmed 2019.
 77. **Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G.** Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med.* 1996; 41 (12):892-896. PMID: 8979202.
 78. **Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA.** Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med.* 1995; 40 (8):553-555. PMID: 7473450.
 79. **Llavarasi CR, Jyothi GS, Alva NK.** Study of the efficacy of Pipelle Biopsy Technique to diagnose endometrial diseases in abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health.* 2019;10 (2):75-80. doi: 10.4103/jmh.JMH_109_18.
 80. **Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP.** The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996; 87 (3):345-349. doi: 10.1016/0029-7844(95)00450-5.
 81. **Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A.** 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol.* 1996; 88 (1):87-92. doi: 10.1016/0029-7844(96)00108-1.
 82. **Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS.** Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81 (9):799-816. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.810902.x.
 83. **Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S.** Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188 (2):401-408. doi: 10.1067/mob.2003.154.
 84. **Paraskevaïdis E, Kalantaridou SN, Papadimitriou D, Pappa L, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Kazantzis E, Lolis ED, Ag-**

nantis NJ. Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding. *Anticancer Res.* 2002; 22 (3):1829-1832. PMID: 12168877.

85. Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, Nugent D, Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J Surg Oncol.* 2020; 18 (1):34. doi: 10.1186/s12957-020-1811-5.