



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LA MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA
COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: ANA GRACIELA MEJÍA RODRÍGUEZ

JESSICA RAQUEL MEJÍA RODRÍGUEZ

DIRECTOR: MD. ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA DE LA MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA.

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: ANA GRACIELA MEJÍA RODRÍGUEZ

JESSICA RAQUEL MEJÍA RODRÍGUEZ

DIRECTOR: MD. ANA PAULA VÉLEZ VINTIMILLA, ESP

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DEDICATORIA DE AUDITORIA Y RESPONSABILIDAD.

 <p>Universidad Católica de Cuenca</p>	<h3>DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD</h3>
---	--

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Ana Graciela Mejía Rodríguez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302737457**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia de la monoterapia versus terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial: revisión sistemática.”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **12 de junio de 2025**

F: 

Ana Graciela Mejía Rodríguez

C.I. 0302737457

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jessica Raquel Mejía Rodríguez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302737465**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia de la monoterapia versus terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial: revisión sistemática.”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **12 de junio de 2025**

F: 

Jessica Raquel Mejía Rodríguez

C.I. 0302737465

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS.

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

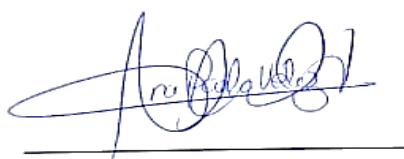
Dra. Ana Paula Vélez Vintimilla

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

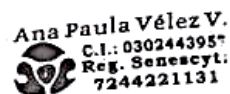
Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **“Eficacia de la monoterapia versus terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial: revisión sistemática.”**, realizado por: **Ana Graciela Mejía Rodríguez** CI No: **0302737457** y **Jessica Raquel Mejía Rodríguez** CI No: **0302737465**, previo a la obtención del título de **MÉDICA** ha sido asesorado, orientado , revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el presente tribunal.

Azogues, 12 de junio 2025



Ana Paula Vélez Vintimilla

CI: 0302443957



Ana Paula Vélez V.
C.I.: 0302443957
Reg. Senescyt:
7244221131

AGRADECIMIENTO

Al culminar esta etapa tan significativa en nuestra formación como médico, deseo expresar nuestros más sinceros agradecimientos a todas las personas que hicieron posible este logro. A Dios, por darnos la vida, la salud y la fortaleza necesarias para seguir adelante, incluso en los momentos más difíciles. A nuestros padres **María Susana Rodríguez Calle y Segundo Agustín Mejía Rodríguez**, por su amor incondicional, por sus sacrificios, y por enseñarnos con su ejemplo el valor del esfuerzo y la perseverancia. Sin su apoyo constante, esto no habría sido posible. A nuestra familia, por ser nuestro refugio, por comprender nuestras ausencias, nuestros desvelos y nuestra dedicación total a esta carrera. A nuestra tutora de tesis **Dra. Ana Paula Vélez Vintimilla** por su apoyo y dedicación incondicional durante todo este proceso. A nuestros docentes, quienes no solo compartieron su conocimiento, sino también su vocación, ética y entrega. Gracias por formar a una nueva generación de médicos con pasión y responsabilidad. A los profesionales de salud con los que tuve el privilegio de formarme en hospitales y centros de salud. Su ejemplo en la práctica clínica fue una escuela invaluable. A cada paciente que confió en nosotras durante nuestro proceso de formación. Ustedes nos enseñaron más de lo que cualquier libro podría haber hecho. A quienes, de una forma u otra, dejaron huella en este camino. Gracias por ser parte de este viaje.

Este logro no es solo nuestro. Es de todos los que nos acompañaron, creyeron en nosotras y nos impulsaron a seguir.

Ana Graciela Mejía Rodríguez

Jessica Raquel Mejía Rodríguez

DEDICATORIA

A Dios, por darnos la fuerza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para llegar hasta aquí. Sin su guía, este camino habría sido mucho más difícil. A nuestros padres **María Susana Rodríguez Calle y Segundo Agustín Mejía Rodríguez**, por su amor incondicional, su apoyo constante y por enseñarnos con su ejemplo el valor del esfuerzo y la dedicación. Este logro también es de ustedes. A nuestros hermanos y hermanas, por estar siempre presente, por cada palabra de aliento y por creer en nosotras incluso cuando nosotras dudábamos. A nuestros profesores y mentores, por compartir sus conocimientos, por su exigencia y por inspirarnos a ser cada día un mejor profesional de la salud. A la **Universidad Católica de Cuenca sede Azogues** por permitir que este sueño se nos haga realidad cumpliendo una meta más en nuestras vidas, por convertirnos en profesionales de éxito para la cual podamos llevar el nombre de la institución en alto. Y a todos los que, de una forma u otra, formaron parte de este proceso.

Ana Graciela Mejía Rodríguez

Jessica Raquel Mejía Rodríguez

Eficacia de la monoterapia versus terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial: revisión sistemática.

Ana Graciela Mejía Rodríguez, Jessica Raquel Mejía Rodríguez, Ana Paula Vélez Vintimilla

Universidad Católica de Cuenca, agmejia57@est.ucacue.edu.ec,
jrmejia65@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: La hiperplasia endometrial es una proliferación anómala del endometrio que, si no se trata adecuadamente, puede progresar a un carcinoma endometrial. Su manejo terapéutico incluye la monoterapia con progestágenos y la terapia combinada con otros agentes como la metformina, sin embargo, existe controversia sobre la estrategia más eficiente para reducir la progresión histológica, la tasa de recurrencia y los efectos adversos. **Objetivos:** Evaluar la eficacia de la terapia combinada con progestágenos más metformina en comparación con la monoterapia con progestágenos para el tratamiento de la hiperplasia endometrial mediante la revisión sistemática de artículos científicos. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices de PRISMA. Se buscaron estudios en bases de datos como PubMed, Scopus, Cochrane Library y LILACS. Se incluyen ensayos clínicos y estudios observacionales que compararán la monoterapia y la terapia combinada en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia o con atipia. **Resultados:** La hiperplasia endometrial es una lesión premaligna con alta incidencia y riesgo de progresión a cáncer de endometrio. En esta revisión sistemática se comparó la eficacia del DIU liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) frente a la terapia combinada de megestrol y metformina, encontrando una mayor tasa de regresión con el DIU-LNG (91.15% vs. 81.74%). La respuesta fue mejor en casos de hiperplasia sin atipia, y no se hallaron diferencias significativas según la edad de las pacientes.

Palabras clave: endometrial hyperplasia, megestrol, levonorgestrel, metformin, treatment outcome

Efficacy of Monotherapy versus Combination Therapy for the Treatment of Endometrial Hyperplasia: A Systematic Review

ABSTRACT

Background: Endometrial hyperplasia is an abnormal proliferation of the endometrium that, if left untreated, can progress to endometrial carcinoma. Therapeutic management includes monotherapy with progestins and combination therapy with other agents, such as metformin. However, the most effective strategy to reduce histologic progression, recurrence rates, and adverse effects is still under debate. **Objective:** To evaluate the efficacy of combination therapy with progestins plus metformin compared to progestin monotherapy for the treatment of endometrial hyperplasia through a systematic review of scientific literature. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Studies were retrieved from databases including PubMed, Scopus, Cochrane Library, and LILACS. Clinical trials and observational studies comparing monotherapy and combination therapy in patients with endometrial hyperplasia without atypia or with atypia were included. **Results:** Endometrial hyperplasia is a premalignant lesion with a high incidence and a significant risk of progression to endometrial cancer. This systematic review compared the efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) versus combination therapy with megestrol and metformin, revealing a higher regression rate with the LNG-IUD (91.15% vs. 81.74%). The therapeutic response was more favorable in cases of hyperplasia without atypia, and no significant differences were found based on patient age.

Keywords: endometrial hyperplasia, megestrol, levonorgestrel, metformin, treatment outcome

ÍNDICE

DEDICATORIA DE AUDITORIA Y RESPONSABILIDAD.....	i
CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS.	iii
AGRADECIMIENTO	iv
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
DESARROLLO.....	5
METODOLOGÍA.....	11
Fuentes de información.....	11
Criterios de inclusión.	11
Criterios de exclusión:	11
Estrategias de búsqueda	12
Proceso de selección de los estudios.	12
Proceso de extracción de los datos	12
Lista de los datos	13
Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales	13
Medidas de efecto	14
Medidas de síntesis	14
Evaluación de la certeza de la evidencia	14
RESULTADOS	15
Selección de estudios	15
Tabla 1: Síntesis de resultados	16
Tabla 2: Tasa de regresión	20
Tabla 3: Factores asociados a la regresión.....	22
Tabla 3: Tipos de progesterona	24
Tabla 4: Escala Newcastle Ottawa para estudios de cohorte transversal	25
Tabla 5: Análisis de riesgo de sesgo en escala RoB 2 ensayos clínicos.....	25

Gráfico 2: Análisis de riesgo de sesgo y preocupación por aplicabilidad herramienta ROB-2	26
RECURSOS.....	27
Tabla 6. Recursos	27
PRESUPUESTO.....	27
Tabla 7. Presupuesto.....	27
CRONOGRAMA	28
Tabla 8. Cronograma.....	28
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	37
Anexo 1: Evaluación de Riesgo de Sesgo – RoB 2	37
Anexo 2: Escala de Newcastle Otawwa	38

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia del endometrio representa un grupo heterogéneo de modificaciones biológicas y anatómicas que abarca desde una proliferación reversible de las células endometriales hasta lesiones premalignas con alto riesgo de progresión a cáncer de endometrio, estas se caracteriza por aumento de la relación glándula/estroma asociada o no con atipia nuclear a consecuencia de una estimulación estrogénica anómala y persistente (1,2).

Pese a que la hiperplasia endometrial sin atipia no actúa como una lesión premaligna que aumente el riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica debido a que el valor de progresión es solo del 5% en 10 años, la existencia de atipias celulares es un agente pronóstico para desarrollar el cáncer presentando con un riesgo del 23% a 4 años, de esta forma el diagnóstico oportuno y el manejo adecuado van a prevenir la progresión a malignidad (3).

Epidemiológicamente pese a que no se conocen con claridad la cifra de hiperplasia endometrial se considera que por el aumento en los factores de riesgo como la disminución de la fertilidad y al aumento en la tasa de obesidad han aumentado la incidencia de neoplasias endometriales progresivamente considerando que actualmente es el segundo tumor ginecológico maligno más frecuente a nivel mundial y la cuarta causa de cáncer en mujeres europeas representando en el año de 2020 un total de 417.367 nuevos casos generando un total de 97.370 fallecimientos en este año (4,5).

Dentro de los determinantes de riesgo individuales más relacionados con la evolución de hiperplasia endometrial (HE) con o sin atipia son el IMC, la edad de la menarquia, el dispositivo intrauterino, la diabetes, el síndrome de Stein Leventhal, el grosor endometrial y la presencia de líquido de la cavidad uterina entre otros (6).

Debido al alto riesgo de avance de una hiperplasia endometrial con atipia celular a carcinoma endometrial en casos en los cuales no esté indicada la histerectomía es necesaria la terapia con progestinas y vigilancia continuo, el tratamiento con progestágenos ha mostrado eficiencia para la regresión de la enfermedad en pacientes con hiperplasia con y son atipia en las cuales no se encuentra indicado el tratamiento quirúrgico con tasas de eficacia del 50 al 90% que varía según el progestágeno de elección y el medio de administración (7).

Los principales progestágenos utilizados para el manejo clínico de la hiperplasia de endometrio son el acetato de mergestrol, el acetato de medroxiprogesterona y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, con la administración de agentes progestacionales se deben realizar un seguimiento histológico para valorar respuesta al tratamiento, no existe evidencia suficiente para determinar la superioridad de una tipo de progestina sobre otro (7).

La metformina ha demostrado ser una opción terapéutica válida y ha demostrado efectos sobre la disminución de la hiperplasia en algunos estudios realizados en humanos, la combinación de progestágenos más el uso de metformina se ha mostrado eficiente para la regresión en etapas tempranas de carcinoma endometrial, en una disminución significativa del IMC y el aumento de la tasa de embarazos después del tratamiento (8,9)

Planteamiento del problema de investigación

La HE es una anomalía que se caracteriza por el cambio en la morfología de las células del endometrio, en esta se evidencia un engrosamiento anormal del mismo llevado por de la proliferación excesiva de las células endometriales; este se considerado una lesión premaligna y su presencia aumenta la amenaza de CA endometrial (10,11).

Según la OMS en el año de 2020 a nivel mundial el cáncer endometrial represento la 6^{ta} neoplasia más común en pacientes femeninas y la 2^{da} enfermedad neoplásica en ginecología más frecuente con una tasa de 8.7 y una mortalidad del 1.8 por cada 100.000 mujeres (12).

Pese a que no se disponen de datos estadísticos confiables sobre la incidencia de las lesiones premalignas que llevan al cáncer de endometrio se estima que en países desarrollados se presentan alrededor de 200.000 casos nuevos de hiperplasia endometrial por año; en el 2023 en los Estados Unidos se presentaron 66.200 casos de carcinoma endometrial, siendo la causa de muerte de 13.030 mujeres (10,13).

En América Latina en el año de 2020 el cáncer de cuerpo uterino presento una incidencia del 8.1 y una mortalidad de 2.0 por cada 100.000 habitantes; en el Ecuador en el año de 2023 según el Instituto nacional de estadísticas y censos las neoplasias uterinas representaron el octava principal causa de defunciones representando el 2.6% del total de defunciones y la décima principal causa de defunciones en adultos entre los 30 y los 65 años de edad representando el 2.2% del total de defunciones en este grupo etario (14,15).

Pese a que la hiperplasia endometrial no es una lesión maligna se identifica como una condición que aumenta la probabilidad para la aparición de una neoplasia uterina, es así que según un metaanálisis publicado en el año de 2020 en el cual se identificaron 36 artículos determino que las mujeres que presentan una hiperplasia endometrial sin atipia tienen un riesgo anual de 2.6% de progresión a malignidad, mientras que las pacientes con hiperplasia endometrial atípica presentaron un riesgo superior al 8.2%, debido a esto es fundamental el estudio a profundidad de las distintas opciones terapéuticas disponibles para el manejo de esta patología y de esta forma mejorar el pronóstico de las pacientes que la padecen (10,16).

El tratamiento estándar para la hiperplasia endometrial incluye el uso de progestágenos en monoterapia, ya sea por vía oral o mediante dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel. Sin embargo, en los últimos años, se ha explorado el uso de terapias combinadas que incluyen metformina, SPRM (moduladores selectivos del receptor de progesterona), IA (inhibidores de aromataasa) o agonistas de la GnRH, con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica, reducir la tasa de recurrencia y minimizar los efectos adversos (10).

A pesar de la existencia de múltiples estudios individuales que evalúan la eficacia de estos enfoques terapéuticos, no hay consenso sobre cuál es la estrategia más eficiente en términos de regresión de la hiperplasia, reducción del riesgo de progresión a cáncer y perfil de seguridad. La falta de evidencia consolidada dificulta una determinación clínica y la instauración de guías de manejo basadas en evidencia por lo tanto la síntesis de la información existente mediante una revisión sistémica permitirá optimizar el manejo clínico y contribuir al desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia.

Planteamiento de la pregunta estructurada.

Población: Mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial

Intervención: Tratamiento con terapia combinada (progestágenos más metformina)

Comparación: Tratamiento con monoterapia (Progestágenos)

Outcome: Regresión de la hiperplasia endometrial

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la eficacia de la terapia combinada con progestágenos más metformina en comparación con la monoterapia con progestágenos para el tratamiento de la hiperplasia endometrial mediante la revisión sistemática de artículos científicos.

Objetivos específicos:

- Comparar la tasa de regresión de la hiperplasia endometrial entre pacientes tratadas con monoterapia con progestágenos y aquellas tratadas con terapia combinada.
- Identificar diferencias en la eficacia de los diferentes tipos de progestágenos (oral, intramuscular o DIU-LNG) en la regresión de la hiperplasia.
- Analizar los factores asociados a una mejor respuesta terapéutica, incluyendo edad, tipo de hiperplasia (con/sin atipia) y presencia de comorbilidades

DESARROLLO

Hiperplasia endometrial

La HE (hiperplasia endometrial) responde a una serie de alteraciones morfológicas caracterizado por la presencia de cambios hiperplásicos en las estructuras estromales y glandulares del recubrimiento uterino evidenciándose un aumento de la relación glándula estroma, esta lesión radica su importancia clínica en el riesgo de aparición de adenocarcinoma endometrial como una progresión o de forma concurrente considerándose las formas atípicas como lesiones premalignas (17,18).

Estas lesiones se determinan por un incremento en el número y volumen de las glándulas endometriales acompañado de alteraciones en la arquitectura y la estratificación de las células epiteliales generada por estimulación estrogénica persistente que no va a ser contrarrestado por el efecto protector de la progesterona (19).

La hiperestimulación estrogénica responsable de la aparición de la hiperplasia endometrial puede estar asociada a varios factores etiológicos como la anovulación crónica durante la edad reproductiva o perimenopausica, mayor producción endógena de estrógenos o por la administración de estrógenos exógenos (19).

Clasificación

El método de clasificación más ampliamente adoptado para la HE continúa siendo el sistema de clasificación de la OMS del año 2014 que va a diferenciar a la hiperplasia endometrial en 2 tipos basada en la presencia de atipia nuclear: (18)

- Hiperplasia endometrial (HE) sin atipia
- Hiperplasia endometrial atípica (AEH) o neoplasia intraepitelial endometrial (EIN).

Mientras que en las lesiones sin atipia se evidencia únicamente un aumento de la relación glándula estroma y dilatación de las glándulas las lesiones premalignas van a presentar características histológicas específicas, las glándulas se van a ver apiladas con patrones de ramificación complejos, las células individuales se van a disponer de forma desordenada a lo largo de la membrana basal, de forma redondeada con nucleolos prominentes con cromatina abierta o vesicular (13).

Esta distinción cobra importancia debido a las diferencias que van a existir en el manejo clínico de cada una, la hiperplasia endometrial sin atipia constituye una lesión benigna la

cual suele revertirse en la mayoría de las situaciones si se recomponen los niveles fisiológicos de progesterona, al contrario la hiperplasia endometrial atípica tiene gran similitud a nivel molecular con el adenocarcinoma endometrial endometroide observándose de forma concomitante en el 50% de los casos de adenocarcinoma endometrial, además presentando un riesgo de progresión a cáncer de endometrio del 15% a 5 años (18).

Etiopatogenia

Las hormonas gonadales tienen un papel fundamental en la regulación de las funciones del endometrio, estas van a presentar variaciones en su secreción a lo largo del ciclo menstrual lo cual lleva a cambios fisiológicos grosor del endometrio en cada una de las fases, así se puede mencionar que el grosor del endometrio es mínimo al final de la menstruación, aumenta durante la fase folicular y alcanza un grosor máximo en la fase lútea, además los estrógenos desempeñan un papel esencial en la regulación del proceso proliferativo, angiogénico e inflamatorio del tejido endometrial (20).

La hiperplasia endometrial viene dada por la existencia de una estimulación estrogénica persistente en las células endometriales con una oposición inadecuada de la progesterona, el origen del aumento anómalo de los niveles de estrógenos puede ser endógeno como en el caso de la anovulación crónica, obesidad, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad o por la presencia de tumores productores de estrógenos o de origen exógeno como el observado en la terapia de remplazo hormonal (21).

Las enfermedades relacionadas con la anovulación están asociadas con un desequilibrio hormonal como ejemplo el SOP actúan como un desencadenante de riesgo para la manifestación de la HE, así mismo el desarrollo de folículos dominantes a lo largo de la etapa lútea del ciclo menstrual se encuentra enlazada con la reducción parcial de la elaboración de progesterona e inhibina A que con el paso del tiempo puede contribuir al aumento del grosor del endometrio (20,21)

La obesidad es una condición de especial importancia para el desarrollo de esta patología esto asociado al incremento de la actividad suprarrenal la cual aumenta la concentración sérica de los precursores androgénicos además en pacientes obesas se ve una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) encargada del transporte de

estradiol fortaleciendo de esta forma el desequilibrio que lleva a la aparición de la hiperplasia endometrial (10)

Entre otras causas importantes de la hiperplasia endometrial destaca el tratamiento con tamoxifeno, la edad avanzada observándose principalmente entre los 50 y los 54 años, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y los síndromes genéticos como el síndrome de Lynch (HNPCC) y el síndrome de Cowden (10,21).

Factores de riesgo

Los factores que predisponen el desarrollo de la hiperplasia endometrial coinciden en gran medida con los del cáncer de endometrio debido a que esta actúa como una lesión precursora del mismo, existen 2 grupos particulares de mujeres con gran riesgo de presentar hiperplasia endometrial las mujeres peri y posmenopáusicas con obesidad y mujeres premenopáusicas con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (20).

Las condiciones que aumentan la exposición a estrógenos endógenos como en los casos de la obesidad, la menarquia temprana, la menopausia tardía y la presencia de tumores productores de estrógenos como los tumores de células teca aumentan el riesgo de presentar una hiperplasia endometrial, así mismo las condiciones inhiben la ovulación como el SOP, la hiperprolactinemia y el estado hormonal premenopáusico estimulan a la proliferación anómala del endometrio (18).

El uso crónico de ciertos fármacos como los antihipertensivos, algunos antiinflamatorios y la terapia de remplazo hormonal, estudios han demostrado que los corticoesteroides aumentan la actividad metabólica y de esta forma influyen en la proliferación anómala del endometrio, estudios han demostrado que algunos fármacos antihipertensivos como los IECA los betabloqueantes y los diuréticos influyen en el desarrollo de la hiperplasia endometrial, la terapia con tamoxifeno para el tratamiento de las neoplasias de mama aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio hasta en un 33.7% (20,22)

Los factores de origen genético como el cáncer colorrectal hereditario no asociado a pólipos y el síndrome de Cowden aumentan el riesgo de desarrollo de una hiperplasia endometrial entre un 27 al 71% con respecto a la población general (18,23).

Diagnostico

Para la determinar la presencia de la hiperplasia endometrial es necesaria una historia clínica detallada y un examen físico minucioso, además existen varios métodos complementarios que permiten la confirmación de las patologías endometriales, entre estos la histeroscopia con biopsia dirigida se considera el gold standard para la detección de patologías endometriales, este método presenta una mayor sensibilidad y especificidad debido a que permite la detección de lesiones focales con la obtención de muestras para análisis histopatológico (24,25).

Los reportes anatomopatológicos son correctos en el 97% de los casos y detectan alrededor del 67% al 96% del cáncer de endometrio sin embargo no todas las pacientes son candidatas a este método diagnóstico, la elección de las pacientes se basa en el riesgo de presentar hiperplasia endometrial atípica o cáncer de endometrio (25).

El ultrasonido tras vaginal presenta una sensibilidad de entre el 92% y el 96% para detectar cualquier patología endometrial, sin embargo la especificidad es baja sobre todo en pacientes con condiciones particulares o que presentan terapia de remplazo hormonal, en condiciones normales el endometrio presenta variaciones en su grosor dependiendo de la fase específica del ciclo en la que se encuentre; de esta forma en la fase proliferativa presenta un grosor de entre 4 a 8 mm, en la fase secretora de entre 8 y 16 mm (24).

Los criterios ecográficos para sospechar de una hiperplasia endometrial se basan en 2 criterios principalmente, el grosor y la morfología del endometrio, en mujeres postmenopáusicas un grosor mayor de entre 4 y 5 mm se considera anormal; en mujeres premenopáusicas como se mencionó previamente el grosor varía con respecto a la fase del ciclo sin embargo se considera a la persistencia de un grosor entre 14 mm y 16 mm como un hallazgo anormal que requiere mas estudios; con respecto a la morfología la evidencia de un endometrio heterogéneo, bordes irregulares, línea central difusa poco definida o la presencia de vascularizad anormal en estudio Doppler son signos que aumentan la sospecha de esta patología (26).

Tratamiento de la hiperplasia endometrial (HE)

A fin de realizar el tratamiento de la hiperplasia endometrial se deben tener en cuenta las condiciones específicas de la paciente, se debe evaluar los factores de riesgo como la edad de la paciente, su estatus menopáusico, deseo de reproducción, IMC entre otros aspectos

de importancia para decidir el manejo clínico, los objetivos terapéuticos van a ser variados entre estos se destaca la conservación de la fertilidad, la eliminación total de la afección, el restablecimiento de la función endometrial normal y la prevención de la progresión al cáncer de endometrio (1,21)

Los progestágenos son el primordial tratamiento para el manejo conservador de la hiperplasia endometrial (HE) sin atipia, esta puede incluir progestágenos orales y dispositivos intrauterinos liberadores de progesterona, su uso se basa en la patogénesis contrarrestando la hiperestimulación estrogénica con el restablecimiento del factor protector de la progesterona, las progestinas actúan sobre las células endometriales causando supresión del crecimiento, la regulación negativa de los receptores estrogénicos e inhibiendo la actividad metabólica que actúa en la síntesis de los estrógenos (27,28).

Las progestinas orales son eficaces para la reversión de la hiperplasia con una tasa de respuesta de alrededor del 70 al 80% sin embargo estas pueden estar asociadas con efectos secundarios sistémicos como aumento de peso, cambios de humor además de aumentar el riesgo de presentar eventos tromboembólicos al contrario el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel genera una liberación progresiva y localizada de progestágenos causando resultados iguales o superiores con efectos adversos sistémicos mínimos (18,29).

Las progestinas orales más estudiadas como tratamiento para la hiperplasia endometrial son el acetato de medroxiprogesterona en dosis de 200 a 1500 mg/día y el acetato de mesterol en dosis desde los 40 a los 480 mg/día ambos por vía oral, estos presentan efectos antiadrenérgicos y antiestrogénicos que estimulan la regresión de la hiperplasia (28).

Los dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel también se la considera como una opción terapéutica, este consiste en un dispositivo de aplicación intrauterino que contiene 52 mg de levonorgestrel que van a ser liberados a una velocidad de 20 mg/día por 5 años, según un ensayo clínico en el cual se evaluó la eficiencia del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel demostró que con respecto a la regresión de la hiperplasia mostro una eficiencia de entre 89 al 90% presentando mayor eficacia que los progestágenos orales reduciendo tasas de histerectomías (27,30).

Una revisión sistémica en la cual se encontraron 21 artículos con una participación de 2276 pacientes con el objetivo de determinar la eficiencia del tratamiento de la hiperplasia endometrial en este se demostró que la probabilidad de regresión completa es elevado en personas que recibieron acetato de medroxiprogesterona que en las personas que recibieron noretisterona, mientras que el dispositivo liberador de levonorgestrel mostro una mayor eficiencia que la noretisterona pero menor que a observada en con otros fármacos sistémicos (31).

Debido a la asociación existente entre el rechazo a la insulina, la hiperinsulinemia la obesidad y la progresión de la hiperplasia endometrial se ha estudiado la adición de metformina para complementar el tratamiento de la hiperplasia endometrial (32).

La metformina es la biguanida mas utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus, se considera que la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina tiene un efecto miogénico que puede llevar al desarrollo de carcinomas por la activación del factor de crecimiento similar a la insulina que promueve a la proliferación celular y la angiogénesis, el uso de la metformina causa un efecto sobre la insulina que reduce la proliferación del endometrio y el riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio, además disminuye la producción de andrógenos que por el proceso de aromatización generan estrógenos que actúan en el tejido periférico (33).

un metaanálisis en el cual se encontraron 251 publicaciones en el que se comparó la utilización de progestinas más la adición de metformina para el tratamiento de la hiperplasia endometrial demostró que la utilización de metformina mejoro la tasa de fertilidad y de embarazos posterior a la finalización del tratamiento en pacientes con hiperplasia endometrial atípica, se evidencio mejores resultados en la combinación de la metformina con el dispositivo intrauterino liberado de levonorgestrel que con progestinas sistémicas, de la misma forma no se evidencio mejor resultados en las pacientes con cáncer de endometrio (32).

METODOLOGÍA

Fuentes de información

Para la siguiente revisión sistémica se tomarán en cuenta estudios observacionales de cohorte y de caso control, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, que evalúen la eficacia de la monoterapia en comparación con la terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial en inglés y español divulgados en los últimos 10 años tomando en cuenta el enfoque PICO previamente descrito:

Población: Mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial.

Intervención: Tratamiento con terapia combinada (progestágenos más metformina).

Comparación: Tratamiento con monoterapia (Progestágenos).

Outcome: Regresión de la hiperplasia endometrial.

Criterios de inclusión.

- Estudios que evalúen a pacientes con diagnóstico de HE con o sin presencia de atipia en edad reproductiva o post menopaúsicas.
- Estudios que analicen la eficacia de la terapia combinada con progestágenos más metformina en comparación con la monoterapia para la regresión de la hiperplasia endometrial.
- Estudios que cumplan con criterios de calidad metodológica con desenlaces clínicos relevantes
- Se tomaron en consideración estudios que fueron publicados desde el mes de enero del 2016 hasta la presente fecha.

Criterios de exclusión:

- Estudios que no tengan desenlaces clínicos importantes o cuantificables.
- Investigaciones que comparen el impacto de otros medios terapéuticos para el tratamiento de la hiperplasia endometrial
- Comentarios editoriales, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, trabajos de titulación y páginas no autorizadas.

Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda de la información se van a utilizar varias bases de datos científicas, en la presente revisión sistémica cuantitativa se emplearon las bases de datos PubMed, Scopus, Cochare library y LILACS.

Proceso de selección de los estudios.

Para la selección de los estudios se realizará una búsqueda en las bases de datos (PubMed, Scopus cochare library y LILACS) con el uso de los artículos conectores AND, OR y AND NOT para la posterior aplicación de filtros disponibles en las plataformas de búsqueda previamente mencionadas; luego los estudios recuperados mediante la búsqueda serán importados al sistema Rayyan para cribado de duplicados y su posterior revisión por lectura de títulos y resúmenes, finalmente, a los estudios preseleccionados pasaran a un proceso de lectura completa para verificar su elegibilidad para el estudio, excluyendo los que no cumplan con los criterios planteados.

Proceso de extracción de los datos

PubMed

Endometrial hyperplasia OR Hyperplastic endometrium AND Progestins OR Megestrol
OR

Levonorgestrel AND metformin AND Treatment Outcome.

Filtros adicionales

- **Año de publicación:** Últimos 10 años.
- **Idiomas:** español/Ingles

Scopus

Endometrial hyperplasia OR hyperplastic endometrium AND progestins OR megestrol
OR levonorgestrel AND metformin AND treatment outcome

Filtros adicionales

- **Año de publicación:** Últimos 10 años.
- **Idiomas:** español/Ingles
- **Tipo de documento:** Artículos
- **Acceso abierto:** Todo acceso abierto

Cochare library

Endometrial hyperplasia AND progestins OR megestrol OR levonorgestrel AND metformin

Año de publicación: Últimos 10 años.

LILACS

Endometrial hyperplasia AND megestrol OR levonorgestrel AND metformin AND treatment outcome

Año de publicación: Últimos 10 años.

- Idiomas: español/Inglés

Lista de los datos

En el presente estudio dos revisores independientes llevaron a cabo la extracción de los datos utilizando un listado previamente diseñado en la cual constan los datos mas relevantes necesarios para llegar a los objetivos planteados en la presente revisión.

Población: Mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial

Intervención: Tratamiento con terapia combinada (progestágenos más metformina)

Comparación: Tratamiento con monoterapia (Progestágenos)

Outcome: Regresión de la hiperplasia endometrial

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

Con el fin de la evaluación de sesgo se utilizaran las herramientas de Cochare library ROB-2 para de esta forma garantizar la validez de los resultados obtenidos mediante la presente revisión; a través de la evaluación de los dominios definidos por las herramientas se buscó identificar la posible fragilidad metodológica de los estudios incluidos así como asegurar la confiabilidad de los resultados de estos permitiendo así garantizar la consistencia de los resultados obtenidos mediante la presente revisión.

Medidas de efecto

No. Artículo	Autor	Diseño	Población	Intervención	Resultados	Riesgo de sesgo

Medidas de síntesis

La recopilación de los resultados se efectuó por medio de un relato resumido de los descubrimientos, los cuales serán dispuestos de manera que ofrezcan una perspectiva ordenada de la información reunida. Este documento también presenta ejemplos relevantes que contrastan con los hallazgos centrales obtenidos a partir de la evaluación, brindando así una comprensión precisa que contextualiza los resultados alcanzados.

Evaluación de la certeza de la evidencia

Con el propósito de evaluar la convicción de la evidencia recolectada mediante la revisión sistémica se utilizó la herramienta Newcastle Ottawa con la cual mediante la evaluación de 3 dominios entre los que se incluyen riesgo de selección, comparabilidad y resultados permite calificar la validez de la evidencia como muy baja, baja, moderada y alta.

RESULTADOS

Selección de estudios

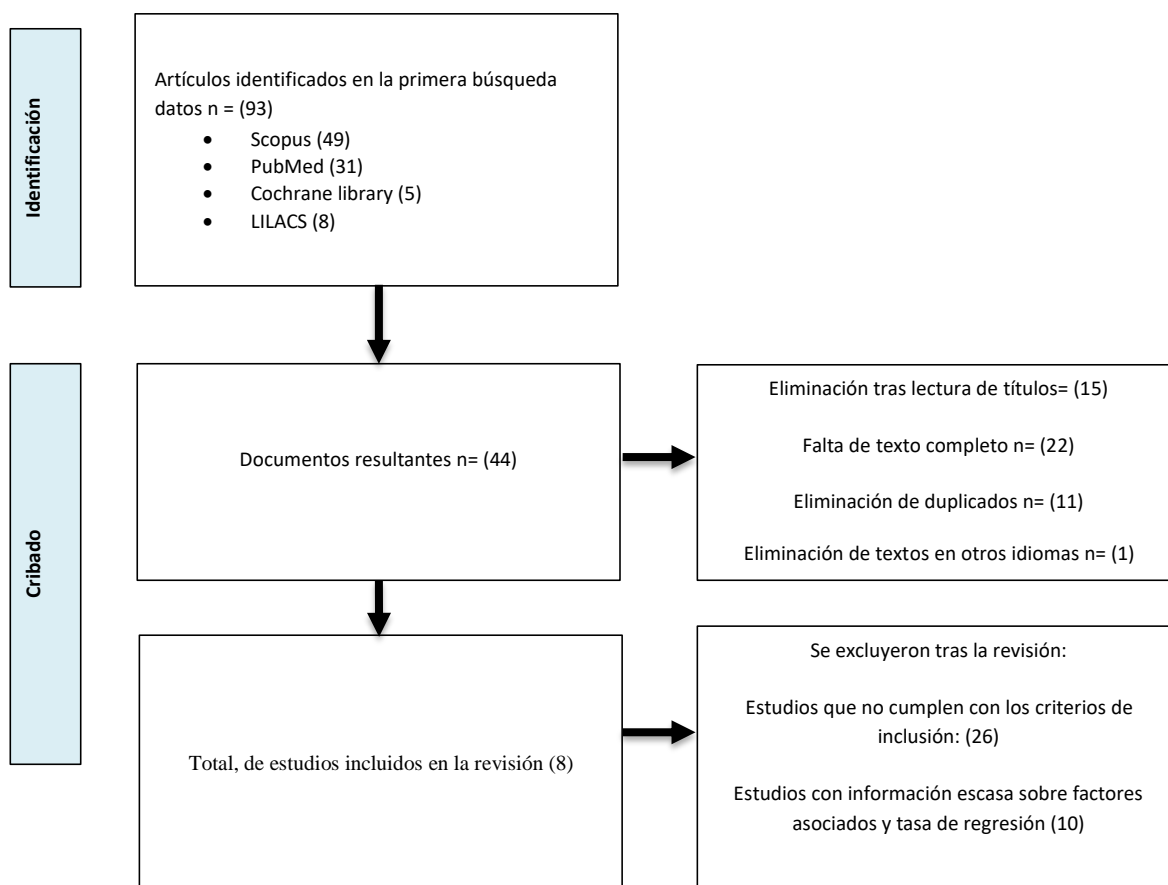


Gráfico 1: Diagrama de Flujo

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: Para la selección de los estudios se ejecutara una indagación profunda en las banco de datos seleccionadas (PubMed, Scopus, Cochrane Library Y LILACS) con el uso de los conectores AND, OR, AND NOT para la posterior aplicación de filtros como idiomas inglés y español, difundidos en los últimos 10 años, tipo de investigación, seleccionando únicamente ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales obteniendo un total de 93 artículos los cuales posteriormente fueron importados a la plataforma de gestión Rayyan para para la eliminación de duplicados donde se excluyeron 11 artículos con una similitud mayor al 95% obteniendo 81 estudios, se eliminaron 22 por falta de texto completo y 1 por presentarse en un idioma diferente al inglés o al español, posteriormente de una lectura de síntesis y títulos se obtuvieron 44 artículos para la lectura preliminar mediante la cual se determinó que 26 no cumplían con criterios de inclusión y 10 no presentaron la información requerida para la presente revisión sistémica seleccionando finalmente 8 ensayos como elegibles.

Tabla 1: Síntesis de resultados

No. Artículo	Autor	Diseño	Población	Intervención	Resultados	Riesgo de sesgo
1	Yuanyuan Wang Tianjiao Lai, Danxia Chu, Jing Bai, Shuping Yan, Haixia Quin, Ruixia Gou.	Ensayo clínico comparativo	58	Acetato de mergestrol 160mg/día más metformina 850 mg/día vs Acetato de mergestrol 160mg/día	Un total de 58 pacientes completaron el tratamiento. Después de 9 meses de tratamiento, 23 (76,7%) pacientes en la agrupación de tratamiento combinado y 20 (71,4%) en la agrupación de control lograron una RC; dos pacientes en el grupo control lograron una RC después de la conversión al tratamiento combinado. El valor de recurrencia no difirió significativamente entre la agrupación de control y la agrupación de tratamiento combinado (30,0% frente a 22,7%, $P > 0,05$). Diez (35,7%) pacientes en el grupo control experimentaron un aumento de peso significativo de $5,7 \pm 6,1$ kg, mientras que ninguna de las pacientes que recibió el tratamiento combinado exhibió cambios significativos en el peso corporal. En comparación con la agrupación de control, las pacientes que recibieron el tratamiento combinado mostraron expresiones endometriales mejoradas de IGFBP-rP1 y p-AMPK con expresión reducida de p-Akt. (34).	Bajo
2	Ramya Dinnekere Ravi1, Jasvinder Kalra, Radhika Srinivasan, Rashmi Bagga, Vanita Jain, Vanita Suri1, Naresh Sachdeva.	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado	51	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 μ g al día vs Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 μ g al día más metformina 500 mg/C12H	En el presente estudio se incluyeron a 51 pacientes a las cuales se las dividió en dos grupos de forma aleatoria, el grupo L con 25 pacientes que al cual se le administró LNG-IUS solo a dosis de 20 μ g al día evidenciándose una tasa de regresión del 95,45% comparación con el grupo M en el cual se administró se LNG-IUS a dosis de 20 μ g al día en conjunto con metformina e 500 mg VO BID en el cual se evidencio una tasa de regresión histológica del 100%, además se evidencio una mejoría clínica en el 92% de pacientes del grupo M en comparación con el grupo L con una tasa de mejoría clínica del 91.97% llegando a la conclusión de que no existió diferencia estadística entre ambos grupos sin embargo el grupo M presento una mejoría	Bajo

					en los parámetros del IMC observando una disminución media del 1,25 kg/cm ² (35).	
3	Manizheh Sayyah-Melli1, Sanam Pourazad1, Parvin Mostafa Gharebaghi1, Elaheh Ouladsahebmadarek1, Mehri Jafari Shobeiri1, Vahideh Rahmani	Ensayo clínico simple ciego	84	Metformina de 500 mg C/12H más acetato de mergestrol 40 mg c/24H vs mergestrol 40 mg C/24H	En el presente ensayo clínico reporto que en el grupo a los que se les administro Metformina de 500 mg C/12H más acetato de mergestrol 40 mg c/24H por 3 meses no presento diferencias estadísticas significativas en compara con el grupo que recibió acetato de mergestrol 40 mg c/24H solo, con respecto a los hallazgos patológicos se evidencio que aproximadamente el 7% de las pacientes que recibieron acetato de mergestrol mas metformina no respondieron al tratamiento en comparación con el 4.9% de las pacientes que recibieron acetato de mergestrol solo (36).	Bajo
4	Yang B, Gulinazi Y, Du Y, Ning C, Cheng YL, Shang W, Luo XZ, Zhu Q, Ma F, Liu J, Sun L, Yu M, Guan J, Chena XJ.	Ensayo controlado abierto aleatorizado	150	Metformina de 500 mg C/8H más acetato de mergestrol 160 mg c/24H vs mergestrol 160 mg C/24H	En el siguiente estudio se administró acetato de mergestrol más metformina a 150 personas que cumplieron los criterios de inclusión planteados de los cuales 61 presentaban hiperplasia endometrial atípica y 15 presentaban cáncer de endometrio endometroide en comparación de otro grupo al cual se le administro acetato de mergestrol 62 presentaban hiperplasia endometrial atípica y 12 presentaban cáncer de endometrio endometroide en el cual se evidencio un diferencia entre ambos observándose una tasa de remisión del 74,3% y del 68.2\$ respectivamente (37).	Bajo
5	Omima T. Taha, Mohammed M. Abd-Elgelil ,Eman A. Kishk ,Mohammed Shaaban yRasha E. Khamees	Ensayo clínico aleatorizado	50	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg al día vs metformina 850 mg.	En el presente estudio se evaluó la eficacia del dispositivo intrauterino productor e levonorgestrel vs la metformina para el tratamiento del a hiperplasia endometrial en él se dividió a las pacientes en 2 grupos de 25 pacientes de forma aleatoria a la cuales se les administro SIU-LNG para ser evaluadas en los 6 meses posteriores, a las pacientes del grupo de la metformina e les administro metformina de 850 mg c/12H por 2 meses y C/8H los siguientes 4 meses observándose una tasa de regresión notablemente superior en las pacientes del grupo del SIU-LNG en comparación con el grupo de la metformina observándose una tasa de	Bajo

					regresión del 96% en comparación con la metformina que fue del 64% (38).	
6	Fateme S, Soheila A, Maryam K, Masoomeh F, Narges S	Enayo clínico aleatorizado	42	Acetato de mergestrol 40mg 1 día vs Acetato de mergestrol 40 mg más metformina 500 mg/C/12H	En el siguiente ensayo se eligió de forma aleatoria a 45 pacientes, en el transcurso del estudio se excluyeron 3 pacientes por sangrado abundante y necesidad de histerectomía, a 20 mujeres se les administro aceto de mergestrol 40 mg más metformina mientras que a 22 pacientes se les administro acetato de mergestrol 40 mg diario por 12 semanas el 81.8% de las mujeres del grupo de acetato de mergestrol más metformina presentaron histología normal a las 12 semanas mientras que el grupo de acetato de mergestrol solo únicamente el 60% de las pacientes presentaron histología normal (39).	Bajo
7	Monika Janda, Kristy P. Robledo, Val Gebski, J.E. Armes, M. Alizart, M. Cummings, C. Chen, Y. Leung, P. Sykes, O. McNally, M.K. Oehler, G. Walker, A. Garrett, A. Tang, R. Land, J.L. Nicklin, N. Chetty, L.C. Perrin, G. Hoet, K. Sowden, L. Eva, A. Tristram y A. Obermair	Ensayo clínico aleatorizado	165	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg	El estudio evaluó la eficacia del dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUD) como tratamiento no quirúrgico en mujeres con hiperplasia endometrial atípica (HEA) o adenocarcinoma endometrial en estadio clínico I, todas con obesidad. A los seis meses de tratamiento, se observó una respuesta patológica completa (pCR) en el 61% del grupo observación, 67% del grupo con programa de pérdida de peso y 57% del grupo con metformina. Al analizar por diagnóstico, la tasa de pCR fue del 82% en mujeres con HEA y del 43% en aquellas con adenocarcinoma endometrial. Estos resultados sugieren que el LNG-IUD puede ser una alternativa terapéutica conservadora prometedora en mujeres seleccionadas, aunque se requiere seguimiento a largo plazo debido al riesgo de recurrencia (40)	Bajo
8	Wei-ya Kong, Zheng-ai Liu, Na Zhang, Xue Wu, Xing-bo Zhao y Lei Yan	Estudio de cohorte prospectivo	219	Acetato de mergestrol 160mg/día, acetato de medroxiprogesterona	este estudio prospectivo incluyó 150 mujeres infértiles con hiperplasia endometrial compleja (EH) o atípica (CAH) que recibieron tratamiento conservador con o sin metformina. La tasa de regresión endometrial fue notablemente superior en el grupo con metformina (93,3%) que en el grupo sin	Bajo

				<p>250 mg/día, acetato de medroxiprogesterona 500 mg/día</p> <p>Acetato de mergestrol 160mg/día, acetato de medroxiprogesterona 250 mg/día, acetato de medroxiprogesterona 500 mg/día más c/8H</p>	<p>metformina (77,3%). Además, las tasas acumuladas de embarazo clínico (56,3% vs. 40,3%) y de nacidos vivos (50,0% vs. 33,9%) también fueron más altas con metformina, lo que sugiere un posible beneficio adyuvante (41).</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2: Tasa de regresión

Estudio	Tipo de intervención	Tipo de hiperplasia	Población	Tasa de regresión
Yuanyuan Wang Tianjiao Lai, Danxia Chu, Jing Bai, Shuping Yan, Haixia Quin, Ruixia Gou.	Acetato de mergestrol 160 mg/día más metformina 850 mg/día	Hiperplasia atípica/ Adenocarcinoma grado 1	58	71.4%
Ramya Dinnekere Ravi1, Jasvinder Kalra, Radhika Srinivasan, Rashmi Bagga, Vanita Jain, Vanita Suri1, Naresh Sachdeva	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg al día	Hiperplasia simple y compleja sin atipia	51	95.45%
Sayyah-Melli1, Sanam Pourazad1, Parvin Mostafa Gharebaghi1, Elaheh Ouladsahebmadarek1, Mehri Jafari Shobeiri1, Vahideh Rahmani	Metformina de 500 mg C/12H más acetato de mergestrol 40 mg c/24H	Hiperplasia endometrial (HE) con atipia/ Hiperplasia endometrial (HE) sin atipia	84	83.72%
Yang B, Gulnazi Y, Du Y, Ning C, Cheng YL, Shang W, Luo XZ, Zhu Q, Ma F, Liu J, Sun L, Yu M, Guan J, Chena XJ.	Metformina de 500 mg C/12H más acetato de mergestrol 40 mg c/24H	Hiperplasia endometrial atípica/ cáncer de endometrio endometriode	150	74.3%
Omima T. Taha, Mohammed M. Abd-Elgelil, Eman A. Kishk, Mohammed Shaaban yRasha E. Khamees	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20	Hiperplasia endometrial simple	50	96%

	µg al día vs metformina 850 mg.			
Fatemeh S, Soheila A, Maryam K, Masoomah F, Narges S	Acetato de mergestrol 40 mg más metformina 500 mg/C/12H	Hiperplasia endometrial simple	42	81.8%
Monika Janda, Kristy P. Robledo, Val Gebiski, J.E. Armes, M. Alizart, M. Cummings, C. Chen, Y. Leung, P. Sykes, O. McNally, M.K. Oehler, G. Walker, A. Garrett, A. Tang, R. Land, J.L. Nicklin, N. Chetty, L.C. Perrin, G. Hoet, K. Sowden, L. Eva, A. Tristram y A. Obermair	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg al día	Hiperplasia endometrial atípica/ Adenocarcinoma endometrial	165	82%
Wei-ya Kong, Zheng-ai Liu, Na Zhang, Xue Wu, Xing-bo Zhao y Lei Yan	500 mg/día Acetato de mergestrol 160mg/día, acetato de medroxiprogesterona 250 mg/día, acetato de medroxiprogesterona 500 mg/día más metformina 500 mg c/8H.	Hiperplasia endometrial compleja/ Hiperplasia endometrial atípica compleja	219	97.5%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3: Factores asociados a la regresión

Estudio	Tratamiento	Edad media	Tipo de hiperplasia endometrial	Tasa de regresión
Yuanyuan Wang Tianjiao Lai, Danxia Chu, Jing Bai, Shuping Yan, Haixia Quin, Ruixia Gou.	Acetato de mergestrol 160mg/día más metformina 850 mg/día	31	Hiperplasia atípica/ Adenocarcinoma grado 1	71.4%
Ramya Dinnekere Ravi1, Jasvinder Kalra, Radhika Srinivasan, Rashmi Bagga, Vanita Jain ,Vanita Suri1, Naresh Sachdeva	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg al día	44	Hiperplasia endometrial sin atipia	95.45%
Manizheh Sayyah- Melli1, Sanam Pourazad1, Parvin Mostafa Gharebaghi1, Elaheh Ouladsahebmadarek1, Mehri Jafari Shobeiri1, Vahideh Rahmani	Metformina de 500 mg C/12H más acetato de mergestrol 40 mg c/24H	34	Hiperplasia endometrial con atipia / Hiperplasia endometrial sin atipia	83.72%
Yang B, Gulinazi Y, Du Y, Ning C, Cheng	Metformina de 500 mg C/8H más	31	Hiperplasia endometrial atípica/	74.3%

YL, Ma F, Shang W, Luo XZ, Guan J, Zhu Q, Liu J, Yu M, Sun L, Chena XJ.	acetato de mergestrol 40 mg c/24H		cáncer de endometrio endometrioide	
Omima T. Taha, Mohammed M. Abd-Elgelil, Eman A. Kishk, Mohammed Shaaban yRasha E. Khamees	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg al día.	48	Hiperplasia endometrial simple sin atipia	96%
Fatemeh S, Soheila A, Maryam K, Masoomah F, Narges S	Acetato de mergestrol 40 mg más metformina 500 mg/C/12H	46	Hiperplasia endometrial simple sin atipia	81.8%
Monika Janda, Kristy P. Robledo, Val Gebiski, J.E. Armes, M. Alizart, M. Cummings, C. Chen, Y. Leung, P. Sykes, O. McNally, M.K. Oehler, G. Walker, A. Garrett, A. Tang, R. Land, J.L. Nicklin, N. Chetty, L.C. Perrin, G. Hoet, K. Sowden, L. Eva, A. Tristram y A. Obermair	Dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel 20 µg al día	53	Hiperplasia endometrial atípica/ Adenocarcinoma endometrial	82%

Wei-ya Kong, Zheng-ai Liu, Na Zhang, Xue Wu, Xing-bo Zhao y Lei Yan	Acetato de mergestrol 160mg/día, acetato de medroxiprogesterona 250 mg/día, acetato de medroxiprogesterona 500 mg/día más metformina c/8H.	31	Hiperplasia endometrial compleja/ Hiperplasia endometrial atípica compleja	97.5%
---	--	----	---	-------

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3: Tipos de progesterona

Tipo de progesterona	Estudios (n)	Tasa de regresión
DIU levonorgestrel	3	91.15%
Acetato de mergestrol más metformina	5	81.74%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4: Escala Newcastle Ottawa para estudios de cohorte transversal

Autor	Año	Selección				Comparabilidad	Outcome			Puntaje	Calidad
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Wei-ya Kong, Zheng-ai Liu, Na Zhang, Xue Wu, Xing-bo Zhao y Lei Yan	2022	*	-	-	**	**	*	*	*	8	Buena

Fuente: Elaboración propia

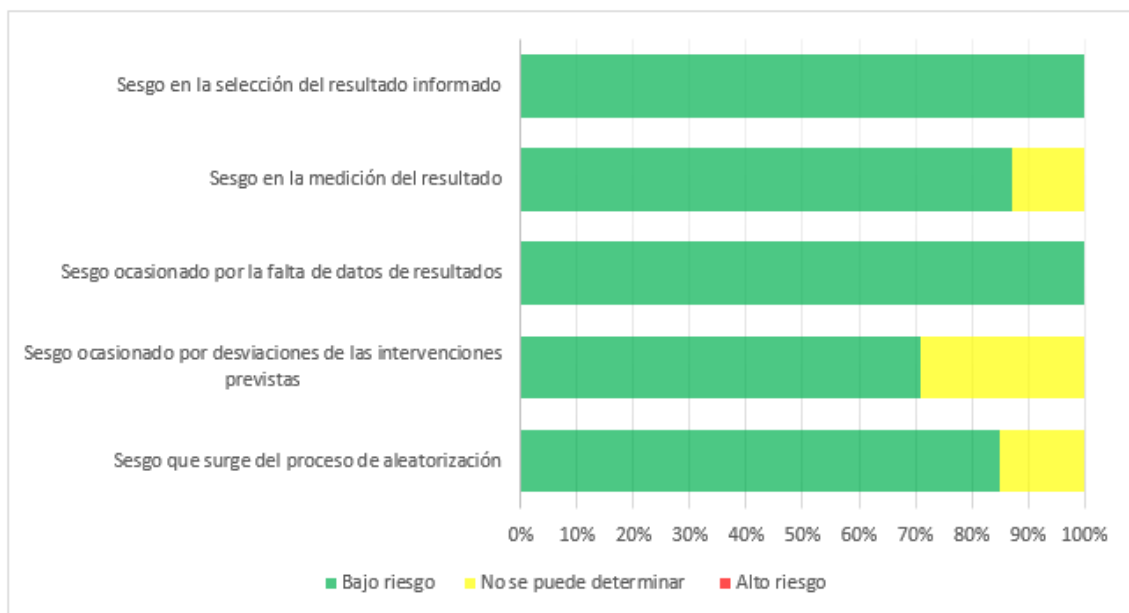
Tabla 5: Análisis de riesgo de sesgo en escala RoB 2 ensayos clínicos

Estudio	Sesgo en el proceso de aleatorización	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a datos faltantes del resultado	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado	Riesgo global de sesgo
Yuanyuan Wang Tianjiao Lal, Danxia Chu, Jing Bai, Shuping Yan, Haixia Qin, Ruixia Gou. (1)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ramya Dinnekere Ravli, Jasvinder Kalra, Radhika Srinivasan, Rashmi Bagga, Vanita Jain, Vanita Surji, Naresh Sachdeva	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Manizbeh Sayyah-Melli, Sanam Pourazad, Parvin Mostafa Gharebaghi, Elabeh Ouladsahebmadarek, Mehri Jafari Shobeiri, Vahideh Rahmani	Riesgo bajo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Yang B, Gulnazi Y, Du Y, Ning C, Cheng YL, Shang W, Luo XZ, Zhu Q, Ma F, Liu J, Sun L, Yu M, Guan J, Chen XJ.	Bajo riesgo	Algunas preocupaciones	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Omlma T. Taha, Mohammed M. Abd-Elgellil, Eman A. Kishk, Mohammed Shaaban yRasha E. Khamees	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Fatemeh S, Sohella A, Maryam K, Masoomeh F, Narges S	Alguns preocupaciones	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Algunas reocupaciones	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Monka Janda, Kristy P. Robledo, Val GebSKI, J.E. Armes, M. Alizart, M. Cummings, C. Chen, Y. Leung, P. Sykes, O. McNally, M.K. Oehler, G. Walker, A. Garrett, A. Tang, R. Land, J.L. Nicklin, N. Chetty, L.C. Perrin, G. Hoet, K. Sowden, L. Eva, A. Tristram y A. Obermaier	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2: Análisis de riesgo de sesgo y preocupación por aplicabilidad herramienta ROB-2



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La gráfica muestra la valoración del riesgo de sesgo en diferentes dominios metodológicos de los estudios incluidos, utilizando un sistema de codificación por colores: verde para bajo riesgo, amarillo para riesgo incierto y rojo para alto riesgo (aunque este último no está presente en la imagen). En general, se evidencio que la mayor parte de las investigaciones incluidas presentaron un reducido riesgo de sesgo en la totalidad de los dominios evaluados. El sesgo en la selección del resultado informado y el sesgo por déficit de datos de resultados presentan un 100% de bajo riesgo. En cuanto al sesgo en el sondeo del resultado, aproximadamente un 90% de los estudios fueron clasificados con bajo riesgo, mientras que el 10% restante tiene un riesgo incierto. El

sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas muestra mayor incertidumbre, con cerca del 73% de bajo riesgo y el 27% restante sin una evaluación concluyente. Finalmente, en el sesgo que surge del proceso de aleatorización, alrededor del 88% de los estudios presentan bajo riesgo y un 12% riesgo incierto.

RECURSOS

Tabla 6. Recursos

Humanos	Materiales
Investigadoras: Ana Graciela Mejía Rodríguez, Jessica Raquel Mejía Rodríguez	Software y herramientas para revisión sistemática: Rayyan. Zotero, Excel
Docente tutor: Dra. Ana Paula Vélez Vintimilla	Banco de datos científicos: Scopus, Cochare library, PubMed, LILACS.
	Guías metodológicas y Documentos: Guía (PRISMA).
	Equipos usados y conectividad: Computadora, enlace a la red de internet.

Fuente: Elaboración propia

PRESUPUESTO

Tabla 7. Presupuesto

Nº	Detalle	Cantidad	Valor Unitario (USD)	Valor Total (USD)
3	Computadoras (ya disponible)	1	0	0
4	Conexión a Internet (plan mensual)	1	28	28
	Total			28

Fuente: Elaboración propia

CRONOGRAMA

Tabla 8. Cronograma

Actividades	Cronograma					
	Enero 2025	Febrero 2025	Marzo 2025	Abril 2025	Mayo 2025	Junio 2025
Elección del título de la revisión						
Definición de los objetivos						
Búsqueda de estudios relevantes para el estudio						
Selección de artículos según criterios de inclusión y exclusión						
Organización de estudios en Rayyan y eliminación de duplicados						
Análisis de la calidad metodológica de los estudios						
Comparación de resultados						
Redacción del documento final.						
Sustentación del trabajo de titulación.						

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

La hiperplasia endometrial se considera una lesión premaligna que incrementa el riesgo de desarrollo cáncer de endometrio asociada a cambios en las estructuras estromales y glandulares del endometrio con alteraciones en la morfología celular, este constituye un gran problema de salud pública debido a la alta incidencia que presenta esta patología considerándose esta hasta tres veces mayor a la del cáncer de endometrio, las estimaciones actuales en los países occidentales reportaron alrededor de 103 a 208 casos por cada 100 000 habitantes por año, de este porcentaje la hiperplasia atípica relacionada con el desarrollo de enfermedad neoplásica presenta una incidencia de 16.8 por cada 100 000 habitantes, debido a esto el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas y la evaluación de su eficacia es de gran importancia para prevenir el desarrollo de neoplasias de cuerpo de útero las cuales representan la sexta principal causa de muerte por neoplasias ginecológicas (12,42).

La utilización de progestinas ha sido establecido como una opción terapéutica viable para el manejo de la HE, en el caso de hiperplasia endometrial simple la administración de las mismas constituye la principal alternativa terapéutica, de la misma forma en pacientes con hiperplasia endometrial atípica cuando existen contraindicaciones para la histerectomía, sin embargo en la actualidad existe una gran heterogeneidad con respecto al control de la HE en relación con el tipo de progestágeno y la combinación con otros fármacos generando así dificultad para llegar a un consenso respecto a la mejor opción terapéutica (19).

La metformina es un fármaco de la familia de las biguanidas que generalmente se emplea para el control de la glicemia en pacientes diabéticos, sin embargo, se ha descrito que también actúa de forma favorable en trastornos endocrinos y ginecológicos, en pacientes con hiperplasia endometrial atípica se ha descrito que el uso de metformina ayuda a la reversión de las anomalías celulares asociadas a la enfermedad reduciendo el riesgo de progresión a una enfermedad neoplásica (43).

De esta forma en la presente revisión sistémica se buscó comparar la eficacia de la monoterapia con el dispositivo intrauterino secretor de levonorgestrel (DIU-LNG) con la terapia combinada de acetato de mergestrol más metformina, en nuestra revisión sistémica se evidencio que la tasa de regresión fue más elevada en pacientes a las cuales se les administro el DIU (dispositivo intrauterino) secretor de levonorgestrel con un índice

de regresión promedio del 91.15% evidenciada en 3 ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión previamente planteados en comparación con el acetato de mergestrol más metformina que presentó una tasa de regresión promedio del 81.74%; Mittermeier et al. en su revisión sistémica Cochare publicada en el año de 2020 la cual incluyó un total de 11 ensayos clínicos mostro resultados diferentes evidenciándose que la tasa de regresión del DIU-LNG fue de entre el 85 al 92% en comparación con la terapia con progestágenos orales en monoterapia que presentó una tasa de regresión del 72% (44).

En los diferentes estudios incluidos en la presente revisión se evidenció la superioridad del DIU-LNG en comparación con las progestinas orales en los estudios de Ramya, Omina, y Janda et al. presentó una tasa de regresión de la enfermedad del 95.45%, 96% y del 82% respectivamente en la mayor parte de los estudios el dispositivo fue aplicado en pacientes con hiperplasia simple sin atipia representando el 66.6% de los estudios incluidos, la tasa de regresión más baja observada fue del 82% en la cual se aplicó el DIU-LNG a pacientes con hiperplasia atípica y adenocarcinoma endometrial grado 1 (31,34,36).

La administración de mergestrol oral a diferente dosis acompañada de metformina fue inferior a la del DIU-LNG sin embargo la mayor parte de los ensayos clínicos incluidos en la revisión utilizaron esta medida terapéutica en hiperplasia endometrial atípica y en adenocarcinoma endometrial grado 1, de esta forma en los estudios en los que se administró el tratamiento en pacientes con hiperplasia endometrial simple que fueron Manizheh et al. y Fathem et al. presentaron tasas de regresión del 83.72% y del 81.8% igualmente inferior a las observadas en las pacientes a las que se les aplicó el DIU-LNG (36,39).

Con respecto a las pacientes en las cuales se les administró acetato de mergestrol oral más metformina que presentaban hiperplasia endometrial atípica Yuan et al, Yang et al y Kong et al. que presentaron tasas de regresión del 71.4%, 74.3% y del 97.5% respectivamente con una tasa promedio de regresión del 81.06% la cual es inferior a la observada con el DIU-LNG que fue del 82%, sin embargo no se identificaron suficientes estudios que cumplieran con los criterios de inclusión para permitir una comparación adecuada entre las intervenciones (30,33,37)

Así mismo *Liu et al.* en su revisión sistema de intervención publicada en el año del 2018 el cual buscaba comparar la administración de un DIU-LNG con la administración de progestinas orales el cual demostró que la aplicación del dispositivo a dosis de 20

microgramos día durante 6 meses mostro una tasa de regresión del 100% en comparación con la administración de progestágenos orales que mostro una tasa de regresión del 77%, datos similares a los observados en la presente revisión en la cual el dispositivo intrauterino con una tasa del 91.15% en comparación con la administración oral de progestágenos más metformina a dosis variables presentando una tasa del 81.4% (45).

Con respecto a los factores asociados a la regresión se observó que en los estudios incluidos la edad media de las personas abarcadas en los estudios fue de 35.87 años con respecto al tipo de hiperplasia 4 artículos incluyeron a mujeres con hiperplasia endometrial sin atipia, 5 artículos incluyeron a pacientes con hiperplasia endometrial con atipia y 3 artículos incluyeron a pacientes con adenocarcinoma de endometrio grado I evidenciándose que las pacientes con hiperplasia simple sin atipia presentaron una mejor respuesta al tratamiento con el DIU.LNG como se puede observar en el estudio de Ramya et al que presento una tasa de regresión del 95.45% así como en el estudio de Omima et al. que presentó una tasa de regresión del 96% (31,34).

Wang et al. en su revisión sistémica en la cual evaluó los primordiales desencadenantes de riesgo relacionados con la manifestación de hiperplasia endometrial determino que la edad avanzada no actuó como causa predisponente para la evolución y la progresión de la hiperplasia, así mismo no se descubrieron desigualdades importantes en la tasa de regresión de los estudios que presentaron una edad promedio menor de 31 años presentaron una tasa de regresión promedio del 72.9% mientras que el estudio con la tasa de edad más avanzada de 53 años presento una tasa de regresión del 82% por lo cual no se puede evidenciar diferencias estadísticamente relevantes (20).

CONCLUSIONES

Los hallazgos de esta revisión sistemática evidencian que la monoterapia con el DIU-LNG (dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel) presenta una mayor medición de regresión de la hiperplasia endometrial en comparación con la terapia combinada de progestágenos orales más metformina, alcanzando una eficacia promedio del 91,15% frente al 81,74%. Al analizar los distintos tipos de progestágenos, se observó una clara superioridad del DIU-LNG frente a las formulaciones orales, tanto en pacientes con hiperplasia con atipia como sin ella.

En cuanto a los factores asociados a una mejor respuesta terapéutica, los datos sugieren que las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia mostraron mayores tasas de regresión, sin que la edad haya representado un factor determinante en la efectividad del tratamiento. Si bien no existieron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el SOP (síndrome de ovario poliquístico) en los estudios analizados, la evidencia disponible sugiere que el tipo de lesión histológica y la vía de administración del tratamiento son factores claves en la elección de la estrategia terapéutica más efectiva. Estos resultados refuerzan la necesidad de individualizar el tratamiento en función del perfil clínico e histológico de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lara E. Neoplasia intraepitelial endometrial: una lesión precursora de cáncer de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2021;81(1):75-85.
2. Claudia Marcela Ramirez Martinez. Hiperplasia endometrial. Curso de actualizacion de ginecologia: Una vision integral de la mujer; 2020.
3. García Ayala E, Cárdenas Mastrascusa L, Sandoval Martínez D, Mayorga Anaya H. Hiperplasia endometrial: analisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]*. 2010 [citado 10 de febrero de 2025];75(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262010000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Hüsing A, Dossus L, Ferrari P, Tjønneland A, Hansen L, Fagherazzi G, et al. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe. *Eur J Epidemiol*. 1 de enero de 2016;31(1):51-60.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
6. Li Z, Yin J, Liu Y, Zeng F. A risk prediction model for endometrial hyperplasia/endometrial carcinoma in premenopausal women. *Sci Rep*. 6 de enero de 2025;15(1):1019.
7. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia. 2023;142(3).
8. Yuan F, Hu Y, Han X, Li Q. Metformin in Combination with Progesterone Improves the Pregnancy Rate for Patients with Early Endometrial Cancer. *Contrast Media Mol Imaging*. 6 de julio de 2022;2022:1961016.
9. Shiwani H, Clement NS, Daniels JP, Atiomo W. Metformina para la hiperplasia de endometrio - Shiwani, H - 2024 | Cochrane Library. [citado 10 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012214.pub3/full/es>
10. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
11. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Endometrial Cancer Prevention (PDQ®): Patient Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65758/>

12. Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://seom.org/171-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-endometrio-utero>
13. Pandey J, Yonder S. Premalignant Lesions of the Endometrium. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562215/>
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
15. Censos IN de E y. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 4 de febrero de 2025]. Defunciones Generales. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales/>
16. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 28 de abril de 2020;15(4):e0232231.
17. González Mariño MA. Comparación entre las clasificaciones de hiperplasia endometrial. Revisión sistemática y evaluación de calidad. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 26 de septiembre de 2021 [citado 9 de febrero de 2025];67(4). Disponible en: <http://51.222.106.123/index.php/RPGO/article/view/2360>
18. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-21.
19. Hernández VMV. Cáncer ginecológico. Editorial Alfil; 2024. 358 p.
20. Wang L, Wei W, Cai M. A Review of the Risk Factors Associated with Endometrial Hyperplasia During Perimenopause. *Int J Womens Health.* 9 de septiembre de 2024;16:1475-82.
21. Díaz AN, Campos PAC, Rubio JMQ. *Obstetricia y Ginecología.* Elsevier Health Sciences; 2022. 592 p.
22. Cera MH, Donado Botero R, Barcasnegras Deavila C, García Osorio A, Turcios Ordoñez D, Hernández Lastra Á, et al. Hiperplasia endometrial asociada al uso del tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama en Barranquilla. *CES Med.* abril de 2021;35(1):16-25.

23. Marzo-Castillejo M, Bartolomé-Moreno C, Bellas-Beceiro B, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C. Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPS 2022. Aten Primaria. octubre de 2022;54(Suppl 1):102440.
24. Blanco M, Pacheco M, Colmenares R, Vásquez L. Eficacia diagnóstica de la ecografía y la histeroscopia en pacientes con patología endometrial. Rev Obstet Ginecol Venezuela. 2021;81(1):39-48.
25. Núñez-Troconis J. Hiperplasia endometrial: una revisión narrativa sobre su patogénesis, factores de riesgo y diagnóstico. Investig Clínica. marzo de 2025;66(1):101-15.
26. Vol. 37 Núm. 2 (2018): Julio - Diciembre | Medicina UPB. [citado 4 de junio de 2025]; Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/issue/view/65>
27. Yao Y, Xu S, Wang T, Jiang R. Efficacy of drugs treatment in patients with endometrial hyperplasia with or without atypia: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 20 de septiembre de 2024;103(38):e39619.
28. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. Medicina (Mex). 11 de septiembre de 2022;58(9):1256.
29. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Progestágenos orales e intrauterinos para la hiperplasia endometrial atípica - Luo, L - 2018 | Cochrane Library. [citado 10 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009458.pub3/full/es?highlightAbstract=hiperplasi%7Cendometrial%7Chiperplasia%7Cendometri>
30. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para la hiperplasia endometrial - Mittermeier, T - 2020 | Cochrane Library. [citado 10 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012658.pub2/full/es>
31. Yao Y, Xu S, Wang T, Jiang R. Efficacy of drugs treatment in patients with endometrial hyperplasia with or without atypia: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 20 de septiembre de 2024;103(38):e39619.
32. (PDF) Metformin and progestins in women with atypical hyperplasia or endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. ResearchGate [Internet]. 9 de diciembre de 2024 [citado 10 de febrero de 2025]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/379080618_Metformin_and_progestins_in_women_with_atypical_hyperplasia_or_endometrial_cancer_systematic_review_and_meta-analysis

33. Shiwani H, Clement NS, Daniels JP, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2024 [citado 4 de junio de 2025];2024(5). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd012214.pub3>
34. Wang Y, Lai T, Chu D, Bai J, Yan S, Qin H, et al. [Megestrol acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early-stage endometrial adenocarcinoma: a prospective study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 20 de noviembre de 2024;44(11):2055-62.
35. Ravi RD, Kalra J, Srinivasan R, Bagga R, Jain V, Suri V, et al. A Randomized Clinical Trial of Levonorgestrel Intrauterine System with or without Metformin for Treatment of Endometrial Hyperplasia without Atypia in Indian Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(3):983-9.
36. Sayyah-Melli M, Pourazad S, Gharebaghi PM, Ouladsahebmadarek E, Jafari-Shobeiri M, Rahmani V. The comparative effect of combination of metformin and megestrol acetate with megestrol acetate alone on endometrial growth disorders. *Int J Womens Health Reprod Sci*. 2018;6(2):211-5.
37. Yang BY, Gulinazi Y, Du Y, Ning CC, Cheng YL, Shan WW, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(7):848-57.
38. Taha OT, Abd-Elgelil MM, Kishk EA, Shaaban M, Khamees RE. Metformin versus levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of endometrial hyperplasia: a randomized clinical trial. *Middle East Fertil Soc J*. 2023;28(1).
39. Sharifzadeh F, Aminimoghaddam S, Kashanian M, Fazaeli M, Sheikhsari N. A comparison between the effects of metformin and megestrol on simple endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. febrero de 2017;33(2):152-5.
40. Janda M, Robledo KP, Gebiski V, Armes JE, Alizart M, Cummings M, et al. Complete pathological response following levonorgestrel intrauterine device in clinically stage 1 endometrial adenocarcinoma: Results of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol*. abril de 2021;161(1):143-51.
41. Kong WY, Liu ZA, Zhang N, Wu X, Zhao XB, Yan L. A Prospective Cohort Study of Metformin as an Adjuvant Therapy for Infertile Women With Endometrial Complex Hyperplasia/Complex Atypical Hyperplasia and Their Subsequent Assisted Reproductive Technology Outcomes. *Front Endocrinol*. 2022;13.

42. Núñez-Troconis J. Hiperplasia endometrial: una revisión narrativa sobre su patogénesis, factores de riesgo y diagnóstico. *Investig Clínica*. marzo de 2025;66(1):101-15.
43. Shao F, Li Y, Zhao Y. Progesterin plus metformin improves outcomes in patients with endometrial hyperplasia and early endometrial cancer more than progesterin alone: a meta-analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 21 de junio de 2023 [citado 12 de mayo de 2025];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1139858/full>
44. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia - Mittermeier, T - 2020 | Cochrane Library. [citado 12 de mayo de 2025]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012658.pub2/full>
45. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia - Luo, L - 2018 | Cochrane Library. [citado 12 de mayo de 2025]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009458.pub3/full>

ANEXOS

Anexo 1: Evaluación de Riesgo de Sesgo – RoB 2

Dominio	Preguntas guía	Juicio (bajo, algunas preocupaciones, alto)	Justificación
1. Sesgo derivado del proceso de aleatorización	¿La secuencia fue verdaderamente aleatoria? ¿Se ocultó la asignación?		
2. Sesgo por desviaciones de las	¿Hubo desviaciones intencionales? ¿Se		

intervenciones previstas	mantuvo el cegamiento?		
3. Sesgo por datos de resultado perdidos	¿Hubo pérdidas importantes? ¿Se manejaron adecuadamente?		
4. Sesgo en la medición del resultado	¿Se cegó a los evaluadores? ¿Fue objetiva la medición?		
5. Sesgo en la selección del resultado informado	¿Se reportaron todos los resultados esperados?		

Anexo 2: Escala de Newcastle Ottawa

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES O TRANSVERSALES ANALÍTICOS

Nota: Un estudio puede recibir un máximo de **una estrella por cada elemento numerado** dentro de las categorías de los dominios de **SELECCIÓN Y EXPOSICIÓN**. Se puede dar un **máximo de dos estrellas** en el dominio de **COMPARABILIDAD**.

SELECCIÓN

1) ¿Es adecuada la definición de caso?

- a) Sí, con validación independiente (p. ej., >1 persona/registro/tiempo/proceso para extraer información, o referencia a la fuente de registro principal, como radiografías o registros médicos/hospitalarios)
- b) Registros de base de datos no confiables o basado en autoinformes
- c) Sin descripción

2) Representatividad de los casos

- a) Todos los casos elegibles con resultado de interés durante un período de tiempo definido, todos los casos en un área de captación definida, todos los casos en un hospital o clínica definidos, grupo de hospitales, organización de mantenimiento de la salud, o una muestra adecuada de esos casos (por ejemplo, una muestra aleatoria)
- b) No cumple con los requisitos de la parte (a), o no declarado.

3) Selección de controles

Este ítem evalúa si los sujetos del grupo de controles provienen de la misma población que los casos y, esencialmente, habrían sido casos si el resultado hubiera estado presente.

- a) Controles comunitarios (es decir, la misma comunidad que los casos)
- b) Controles hospitalarios (derivados de una población hospitalizada)
- c) Sin descripción

4) Definición de controles

a) Si los casos son la primera ocurrencia de un resultado, entonces debe indicar explícitamente que los controles no tienen antecedentes de este resultado. Si los casos tienen una ocurrencia nueva (no necesariamente la primera) del resultado, entonces no se deben excluir los controles con ocurrencias previas del resultado de interés (criterio de valoración)

- b) Sin descripción del antecedente.

COMPARABILIDAD

1) Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis

- a) Los casos y los controles deben coincidir en el diseño (similitud de características)
- b) Los factores de confusión deben ajustarse en el análisis (por ejemplo edad, sexo, escolaridad etc.).
- c) No lo especifican

EXPOSICIÓN

1) Comprobación de la exposición

- a) Registro confiable (por ejemplo, registros quirúrgicos o resultados de exámenes de laboratorio o gabinete)
- b) Entrevista estructurada segada para los casos/controles
- c) Entrevista no cegada al estado de caso / control
- d) Autoinforme escrito o registro médico únicamente
- e) Sin descripción

2) Mismo método de verificación para casos y controles

- a) Si
- b) No

3) Tasa de no respuesta

- a) La misma tasa de respuestas para ambos grupos
- b) No hay descripción de la tasa de respuestas
- c) Tasa diferente

ESTUDIOS DE COHORTES

Nota: Un estudio puede recibir un **máximo de una estrella** por cada elemento numerado dentro de las categorías de los dominios de **SELECCIÓN Y DESENLACE (OUTCOME)**. Se puede otorgar un **máximo de dos estrellas** en el dominio de **COMPARABILIDAD**.

SELECCIÓN

1) Representatividad de la cohorte expuesta

- a) Verdaderamente representativo del grupo expuesto promedio en la comunidad
- b) Posiblemente representativo de grupo expuesto promedio en la comunidad
- c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios
- d) ninguna descripción de la derivación de la cohorte

2) Selección de la cohorte no expuesta

- a) Grupo extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta
- b) Grupo extraído de una fuente diferente
- c) No hay descripción de donde proviene la cohorte no expuesta

3) Comprobación de la exposición

- a) Registro confiable (por ejemplo, registros quirúrgicos o resultados de exámenes de laboratorio o gabinete)
- b) Entrevista estructurada
- c) Autoinforme escrito
- d) Sin descripción

4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.

- a) Si
- b) No

COMPARABILIDAD

1) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis

- a) Las cohortes deben coincidir en el diseño (similitud de características)
- b) Los factores de confusión de las cohortes deben ajustarse en el análisis (por ejemplo edad, sexo, escolaridad etc.).
- c) No lo especifican

DESENLACE (OUTCOME)

1) Evaluación del resultado

- a) Evaluación ciega independiente o confiable (registros quirúrgicos exámenes de laboratorio o gabinetes)
- b) Registros de bases de datos confiables
- c) Autoinforme
- d) Sin descripción

2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?

- a) Sí (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés)
- b) No

3) Adecuación del seguimiento de cohortes

- a) Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados
- b) Es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo - un pequeño número perdido $\geq 30\%$ (si se realizó cálculo del tamaño de la muestra y se consideró dicho porcentaje de pérdidas o seguimiento o descripción proporcionada de los perdidos)
- c) Tasa de seguimiento $<70\%$ (considerando el tamaño de la muestra) y ninguna descripción de los perdidos
- d) Sin declaración

Máximo 9 puntos (estrellas)


- Calidad buena: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
 - Calidad regular: 2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
 - Calidad mala: 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- a) Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas)
 - b) Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas)
 - c) Riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos (estrellas)



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Ana Graciela Mejía Rodríguez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302737457**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de la monoterapia versus terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial: revisión sistemática.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **12 de junio de 2025**

F: 

Ana Graciela Mejía Rodríguez

C.I. 0302737457



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jessica Raquel Mejía Rodríguez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302737465**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de la monoterapia versus terapia combinada para el tratamiento de la hiperplasia endometrial: revisión sistemática.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **12 de junio de 2025**

F: 

Jessica Raquel Mejía Rodríguez

C.I. 0302737465