



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

HOSPITAL "MIGUEL PÉREZ CARREÑO".

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO MÉDICO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Obstetricia y
Ginecología

Jesús Alejandro Coraspe Ruiz

María Fernanda del Milagro Nucete Méndez

Tutor: José Alejandro León Patiño

Caracas, marzo 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 08/03/2017

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS
DOCTORAL DE LA**

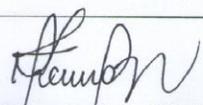
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

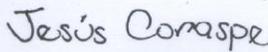
*Nosotros, María Fernanda Nucete Méndez y Jesús Alejandro Coraspe Ruíz, autores del trabajo,
"HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO MÉDICO".*

Presentado para optar al título de especialista en Obstetricia y Ginecología.

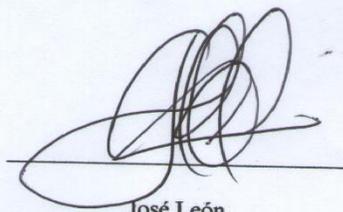
Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	


María Fernanda Nucete Méndez
C.I. N° 17.340.032
e-mail: mafer_2805@hotmail.com

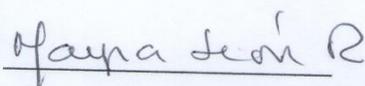

Jesús Alejandro Coraspe Ruíz
C.I. N° 17.747.022
e-mail: jesuscoraspe99@gmail.com

En Caracas, a los 08 días del mes de marzo de 2017.



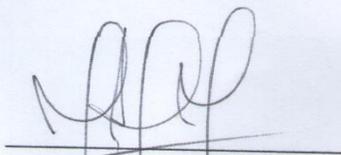
José León

Tutor



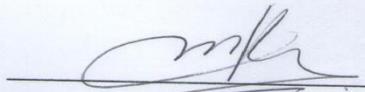
Mayra León

Directora del Programa de Especialización



María Marczuk

Coordinadora del Programa de Especialización



Mireya González Blanco

Asesor Metodológico

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	16
REFERENCIAS	19
ANEXOS	22

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO MÉDICO

María Fernanda del Milagro Nucete Méndez, C.I. V-17.340.032. Sexo: Femenino, e-mail: mafer_2805@hotmail.com Telf.: 0414-1795454. Dirección: Clínica Maternidad Santa Ana. Programa de especialización en obstetricia y ginecología.

Jesús Alejandro Coraspe Ruiz, C.I. V-17.747.022 Sexo: Masculino, e-mail: jesuscoraspe99@gmail.com Telf.: 0414-9100118. Dirección: Clínica Maternidad Santa Ana. Programa de especialización en obstetricia y ginecología.

José Alejandro León Patiño, C.I. V-10.582.448 Sexo: Masculino, e-mail: josealejandroleon@gmail.com Telf.: 0426-5146805. Dirección: Clínica Maternidad Santa Ana. Especialista en obstetricia y ginecología.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de la terapia médica en pacientes diagnosticadas con hiperplasia endometrial en el servicio de ginecología de la Clínica Maternidad "Santa Ana" I.V.S.S entre mayo del 2015 y agosto del 2016. **Métodos:** el tipo de estudio fue experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado. La muestra estuvo conformada por 89 pacientes, cuyas muestras de biopsia de endometrio resultaron con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial. **Resultados:** de las 89 pacientes diagnosticadas con hiperplasia endometrial se observó que el grupo en el cual se utilizó el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel hubo una regresión del 100 % con una significancia estadística de $p = 0,001$, al igual que en el grupo tratado con progestinas más metformina, con una regresión del 76,2 % ($p = 0,001$). **Conclusiones:** al asociar metformina al tratamiento de la hiperplasia endometrial (sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) se observó una mejoría clínica de esta patología en menor tiempo.

Palabras claves: Tratamiento médico, Hiperplasia endometrial, Endometrio

ABSTRACT

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA: ALTERNATIVE MEDICAL TREATMENT

Objective: To evaluate the effectiveness of medical therapy in patients diagnosed with endometrial hyperplasia in the department of gynecology of Motherhood "Santa Ana" I.V.S.S Clinic between May 2015 and August 2015. **Methods:** The type of study is experimental, prospective, longitudinal, comparative, randomized. The sample consisted of 89 patients whose samples were endometrial biopsy with histological diagnosis of endometrial hyperplasia. **Results:** Of the 89 patients diagnosed with endometrial hyperplasia was observed that the group in which releasing levonorgestrel intrauterine system was used, there was a regression of 100% with a statistical significance of $p = 0.001$, as in the group treated with metformin progestins, with a regression of 76.2% ($p = 0.001$). **Conclusions:** by associating metformin for the treatment of endometrial hyperplasia (releasing levonorgestrel intrauterine system) clinical improvement of this pathology was observed in less time.

Keywords: Medical treatment, Endometrial Hyperplasia, Endometrium

INTRODUCCIÓN

La investigación y el manejo del sangrado uterino anormal en las mujeres no grávidas en sus años reproductivos, ha sido difícil por la nomenclatura confusa, aplicada en forma inconsistente, así como por la falta de métodos estandarizados para la investigación y categorización de las diversas causas potenciales ^(1,2). Estas deficiencias obstaculizan la capacidad de los investigadores para estudiar poblaciones homogéneas de pacientes que experimentan sangrado uterino anormal y dificultan la comparación de los estudios realizados por diferentes investigadores o grupos de investigación ⁽³⁾.

Para el año 2011 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propone una clasificación para delimitar la causa del sangrado uterino anormal, estableciendo causas estructurales y causas funcionales.

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con un aumento de la razón glándula/estroma, que se desarrolla a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos, sin que exista oposición a su efecto proliferativo. El signo principal de la hiperplasia endometrial es el sangrado uterino anormal (SUA) que es causa frecuente de consultas ginecológicas, aunque puede también cursar de manera asintomática ⁽⁴⁾. Aunque son relativamente poco comunes en las mujeres en edad reproductiva, la hiperplasia atípica y la malignidad son causas potenciales de los hallazgos relacionados con sangrado uterino anormal. Este diagnóstico debe considerarse en cualquier mujer en edad reproductiva y especialmente en quienes puede haber factores predisponentes, como obesidad o antecedentes de anovulación crónica. En consecuencia, cuando la evaluación de una mujer en edad reproductiva con sangrado uterino anormal identifica un proceso hiperplásico premaligno o maligno, se clasificaría como categoría M y luego se subclasificaría por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el sistema FIGO ⁽⁵⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

La hiperplasia endometrial (HE) es una enfermedad común que implica proliferación de glándulas endometriales, que resultan en una proporción mayor de lo normal en relación glándula a estroma, junto con diversos grados de complejidad arquitectónica y atipia citológica.

El número de nuevos casos de HE por año en el mundo occidental se ha estimado en aproximadamente 200.000 ⁽⁶⁾

La HE se clasifica como simple o compleja, con o sin atipia citológica. Los objetivos de tratamiento de mujeres con HE son reducir el sangrado anormal así como prevenir la progresión a cáncer de endometrio ⁽⁷⁾. La HE simple a menudo experimenta regresión de manera espontánea y rara vez progresa a cáncer de endometrio ⁽⁷⁾. Las opciones de tratamiento para HE simple incluyen solo la observación, el tratamiento con progestina en varios regímenes de dosis y la cirugía ⁽⁸⁾. El tratamiento con progestina es una de las terapias eficaces de la HE simple sin atipia. El esteroide sexual femenino estrógeno estimula la proliferación endometrial en el ciclo menstrual normal y un exceso relativo de esta hormona en comparación con la progesterona, se piensa que es la causa primaria de HE ^(8,9). La progestina ejerce efectos antiestrogénicos que conducen a la regresión de HE ⁽¹⁰⁾.

Infortunadamente, no existe consenso en la literatura de la dosis y el tiempo de tratamiento óptimo para la HE. Además, hay muy pocos datos sobre el tipo de progestina que es más eficaz, y los regímenes defendidos son esencialmente arbitrarios ⁽¹¹⁾.

El eje central de esta investigación considera la búsqueda de la mejor alternativa terapéutica para tratar a las pacientes con hiperplasia endometrial. Por esta razón, se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuál será la eficacia de las diferentes alternativas médicas para el tratamiento de la hiperplasia endometrial en pacientes de la Clínica Maternidad “Santa Ana” I.V.S.S en el periodo comprendido entre mayo 2015 - agosto 2016?

Se estudiaron a todas las pacientes que acudieron a la consulta de ginecología de la Clínica Maternidad “Santa Ana” I.V.S.S con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial y se les planteó 5 alternativas de tratamiento.

Justificación e importancia

Se considera importante el manejo adecuado de las pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial, sabiendo que la presencia y gravedad de las atipias citológicas es el factor pronóstico de mayor interés y teniendo como base que el porcentaje de progresión de la

hiperplasia endometrial varía desde un 1 % para la hiperplasia simple sin atipias hasta un 29 % en la hiperplasia compleja con atipias ⁽¹²⁾.

A consecuencia de lo descrito, un mal manejo de las pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial puede conllevar a la progresión de un adenocarcinoma de endometrio. En la clínica maternidad “Santa Ana” I.V.S.S no existen estadísticas sobre con cuál línea de tratamiento hay una mayor regresión de esta patología, pudiendo con esto, actualizarse importantes datos, que beneficiarían a la comunidad, a la institución y otros hospitales dirigidos a la salud de la mujer.

Antecedentes

En 2009, Reed *et al.* ⁽¹³⁾ publicaron un estudio prospectivo en pacientes con edades comprendidas entre 18 años a 85 años, diagnosticadas con hiperplasia endometrial compleja sin atipias y compleja con atipias. Un grupo fue tratado con progestinas orales y otro grupo no tratada y un intervalo de reevaluación comprendido entre 3 -6 meses. El objetivo fue evaluar la probabilidad de persistencia histológica / progresión de la hiperplasia endometrial. Llegaron a la conclusión que el tratamiento con progestina en las mujeres con hiperplasia compleja con atipias se asoció a un aumento sustancial de la probabilidad de regresión de la lesión durante los siguientes 2 - 6 meses, y la regresión de la hiperplasia compleja sin atipias era común aún sin el uso de la progestina oral.

En 2010 Ozdegirmenci *et al.* ⁽¹⁴⁾ publicaron un estudio comparativo del uso de tres tipos de progestágenos para las pacientes diagnosticadas con hiperplasia endometrial. Se incluyeron 82 mujeres con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial simple sin atipias. A las pacientes les eran ofrecidos progestágenos orales y fueron asignados al azar a uno de tres opciones para 3 meses: acetato de medroxiprogesterona (MPA, 10 mg / día), linestrenol (LYN, 15 mg / día) y noretisterona (NET, 15 mg / día) durante 10 días por ciclo. Llegaron a la conclusión que la eficacia de los progestágenos orales son similares a dosis sencilla para la hiperplasia endometrial simple sin atipias con un porcentaje de regresión variable desde un 36 % hasta un 57 % al momento de la reevaluación.

En 2013 Hubbs *et al.* ⁽¹⁵⁾ publicaron un estudio el cual tenía como objetivo estimar la regresión de la enfermedad, la persistencia y la progresión en mujeres con hiperplasia endometrial compleja y adenocarcinoma de endometrio tipo I tratadas con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) o progestágenos orales. Los resultados no fueron significativamente diferentes entre el SIU-LNG y los progestágenos orales para las pacientes con cáncer en todos los puntos.

En las pacientes con hiperplasia endometrial, los resultados no fueron significativamente diferentes excepto durante la evaluación de 9 a 12 meses donde aquellas que recibieron tratamiento con el SIU-LNG fueron menos propensas a tener persistencia de la enfermedad o la progresión, comparadas con pacientes que tenían tratamiento con progestágenos orales. Tres pacientes lograron embarazo.

En 2013 Gallos *et al.* ⁽¹⁶⁾ publicaron un estudio de cohorte de mujeres tratadas con el SIU-LNG o progestágenos orales para la hiperplasia compleja con o sin atipias en mujeres que desean preservar su fertilidad o aquellos que eran aptos para la cirugía. En las mujeres tratadas con SIU-LNG para hiperplasia compleja, se encontró que hubo regresión del 96 %, con un índice de masa corporal (IMC) de 35 o mayor que fue asociado con la insuficiencia a la regresión. Sólo 3,3 % de las mujeres con hiperplasia compleja tratadas con el SIU-LNG y con IMC menos de 35, experimentaron recaída durante el seguimiento a largo plazo en comparación con el 32,6 % de las mujeres con IMC de 35 o superior.

En el 2013 Mustafa *et al.* ⁽¹⁷⁾ publicaron un estudio en el cual el objetivo fue comparar los efectos antiproliferativos del acetato de medroxiprogesterona (MPA), y metformina en el endometrio de ratas ooforectomizadas. Utilizaron marcadores histológicos uterinos, incluyendo el espesor del endometrio, altura del epitelio luminal y la densidad de glándulas endometriales. Los efectos antiproliferativos de la metformina y MPA se encontró que era comparable para los tres parámetros. En conclusión, la metformina atenúa la estimulación endometrial inducida por estrógenos en el proceso de hiperplasia en ratas ooforectomizadas en el mismo grado que la progesterona.

En 2014 Kim *et al.* ⁽¹⁸⁾ publicaron un artículo donde se estudió con cual método terapéutico es más efectivo tratar la hiperplasia endometrial simple y compleja con atipias, donde la

histerectomía había sido el tratamiento de elección durante muchos años, sin embargo para las pacientes jóvenes con deseos de fertilidad el tratamiento conservador con el uso de progestágenos era la opción más aceptada. El uso de progestágenos vía oral, como el acetato de megestrol (MA) y el MPA, es el método más comúnmente usado para el tratamiento de la hiperplasia endometrial, donde la respuesta era insatisfactoria, especialmente en las hiperplasias endometriales compleja con atipias (aproximadamente 70 %). Además, los progestágenos vía oral están asociados con efectos secundarios sistémicos que podrían limitar su eficacia.

Actualmente, los estudios más notables son los dirigidos a que el tratamiento para hiperplasia endometrial está basado en el uso del SIU-LNG o metformina.

En el 2014 Modesitt ⁽¹⁹⁾ publicó un artículo sobre las cinco discusiones más recientes sobre hiperplasia endometrial, enfocándose en que era más eficaz, si dar tratamiento a las pacientes o la prevención de esta patología. Se realizó un estudio multicéntrico randomizado comparando el uso del SIU-LNG con el uso vía oral continuo de medroxiprogesterona (10 mg diarios), y medroxiprogesterona vía oral cíclico (10 mg por 10 días de cada ciclo), 75 % de mujeres en este estudio estaban por debajo de los 51 años de edad, y 73 % tenían hiperplasia compleja sin atipias; la respuesta con el SIU-LNG a los 6 meses fue excelente (100 %), el grupo de mujeres con medroxiprogesterona de uso continuo tuvo una respuesta estadísticamente superior (96 %) que el grupo de mujeres que usaron la medroxiprogesterona como tratamiento cíclico (69 %). La mayoría de las mujeres en el estudio reportaron efectos secundarios en los primeros 6 meses de tratamiento, incluyendo sangrado irregular (78 %), náuseas (35 %), y dolor (52 %). También se estudió la bien conocida asociación de esta patología con el estilo de vida, para la prevención de la hiperplasia endometrial y cáncer, incluyendo la obesidad, diabetes, sedentarismo, síndrome de ovario poliquístico; se demostró el efecto positivo de modificaciones en el estilo de vida como pérdida de peso, cirugía bariátrica, y mejoría de los hábitos sedentarios.

Marco teórico

El endometrio es un tejido dinámico que experimenta procesos de proliferación, secreción, degeneración y regeneración, para recibir el óvulo fecundado, influido por complejos mecanismos neuroendocrinos relacionados con la secreción ovárica de estradiol y progesterona.

Sus alteraciones se asocian con manifestaciones como atrofia, cambios proliferativos o secretores anormales, hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio.

El concepto de HE implica la presencia de una proliferación anormal endometrial, fundamentalmente del componente glandular. La HE ha sido considerada como un precursor del carcinoma endometrial. En muchas pacientes existe una historia de exposición a estrógenos sin progesterona; estos estrógenos pueden ser endógenos o exógenos ⁽²⁰⁾.

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con un aumento de la razón glándula / estroma, que se desarrolla a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos ⁽²¹⁾, sin que exista oposición a su efecto proliferativo, tal y como ocurre en los ciclos anovulatorios, o cuando se administran en terapia exógena (tratamiento de reposición estrogénica), o en un aumento de la producción de los mismos en entidades clínicas como tumores ováricos funcionantes de células de la granulosa, SOP y tecoma ovárico ^(21,22).

En la actualidad son conocidas más de veinte clasificaciones de hiperplasia endometrial que intentan evaluar y establecer una correspondencia entre la morfología de la lesión y su capacidad de progresión. Inicialmente se propuso clasificarlas en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, pero en 1992 *The International Society of Gynecological Pathologist* y el comité de tumores endometriales de la OMS, deciden adoptar la clasificación de hiperplasia simple, compleja y atípica, con base en la apariencia, aglomeración y la presencia de atipia en el epitelio glandular ⁽²³⁾.

Con base en lo anteriormente expuesto se procede a describir a continuación las características más importantes de los diferentes tipos de hiperplasias. La simple (también conocida como hiperplasia quística o leve) es una lesión proliferativa que se caracteriza por cambios arquitectónicos en las glándulas de diversos tamaños, con mínimos cambios en la complejidad y densidad glandular y abundante estroma entre las mismas. El epitelio superficial es pseudoestratificado con ocasionales figuras mitóticas y ausencia de atipia nuclear. La hiperplasia endometrial compleja es también una lesión proliferativa, en la cual se exhibe un incremento en el número y tamaño de las glándulas endometriales, que lucen apiñadas de forma

irregular y con mínimo estroma interpuesto adoptando una morfología característica conocida como patrón de "espalda contra espalda" (24).

Basándose en las características citológicas, las hiperplasias anteriormente descritas, se subclasifican de una manera mucho más simple: hiperplasia con o sin atipia. Dicha atipia citológica está caracterizada por un aumento en la estratificación con dispolaridad celular, núcleos hipercromáticos, nucléolo prominente, cromatina de aspecto grumoso e incremento de la razón núcleo / citoplasma. La presencia de atipia celular es el factor pronóstico más importante para la progresión a carcinoma endometrial. Diversos factores se han descrito en el aumento de lesiones precursoras de endometrio, al igual que del adenocarcinoma endometrial. La obesidad, es un problema de salud pública en el mundo occidental que se asocia a un incremento de hasta 5 veces más riesgo de padecer una neoplasia endometrial (24).

En mujeres premenopáusicas, la obesidad y el SOP están asociados a ciclos anovulatorios, y como consecuencia de ello, el endometrio se encuentra expuesto a la acción de los estrógenos en ausencia de la acción reguladora de la progesterona (24).

Los factores de riesgo para hiperplasia endometrial parecen ser similares a los de cáncer de endometrio. Lo más notable entre estos están: aumento del IMC y la nuliparidad. Otros factores de riesgo incluyen anovulación crónica, menarquía temprana, inicio tardío de la menopausia, y la diabetes. El vínculo teórico entre la mayoría de estas condiciones es que están asociados con un aumento de estrógeno circulante con relación a la progesterona. La obesidad se asocia con un aumento de los niveles circulantes de estrógeno por varios mecanismos incluyendo aumento de la conversión de androstendiona en estrona dentro de los depósitos de tejido adiposo, disminución de la circulación de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), y el aumento de las tasas de anovulación crónica (25).

Las mujeres que no ovulan pueden tener 3 veces mayor riesgo de cáncer de endometrio. Aunque la edad promedio para el diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipia se encuentra en la quinta década de vida y más allá, las mujeres con amenorrea crónica están en riesgo para esta condición en sus 20 y 30 años. La condición más común asociada con anovulación crónica es el SOP, aunque la anovulación también puede ocurrir en mujeres perimenopáusicas. El síndrome afecta aproximadamente 7 % de las mujeres en edad reproductiva, y es la

endocrinopatía más común en esa población. Las comorbilidades comúnmente asociados al SOP incluyen nuliparidad la obesidad y la diabetes, y estas condiciones son factores de riesgo independientes para la HE ⁽²⁵⁾.

La nuliparidad e infertilidad parecen ser factores de riesgo de HE y carcinoma endometrial, por su estrecha relación con la anovulación crónica, la obesidad y SOP ⁽²⁵⁾.

Los estrógenos solos como terapia hormonal en la mujer post menopáusica están fuertemente asociados con HE. Las mujeres asignadas para recibir conjugado de estrógenos equinos solos eran más propensas a desarrollar HE, mientras que la combinación de conjugado estrógenos equinos con progestágenos cíclicos o continuos protegía al endometrio de cambios hiperplásicos asociados con la terapia con estrógenos solos ⁽²⁵⁾.

Los anticonceptivos orales de sólo progestina o píldoras libres de estrógeno, son también denominados minipíldoras por la baja concentración hormonal que contienen, la cual es menor que la presente en la píldora combinada de estrógeno más progestina. La minipíldora tiene su principal indicación en mujeres lactantes y debe administrarse diariamente sin períodos de pausa. Las píldoras anticonceptivas de sólo progestina no son muy conocidas y su uso no es tan generalizado como lo son los anticonceptivos orales combinados. Suelen conllevar a una mayor tasa de alteraciones que los anticonceptivos orales combinados en los episodios de sangrado mensual, incluyendo períodos de amenorrea. Recientes estudios señalan que una de las progestinas disponibles puede llegar a ser utilizada en mujeres que deseen planificación hormonal oral y presenten patología que contraindique administración de estrógenos, estén o no en lactancia materna. Es el tratamiento más utilizado y el más fisiológico. Se utilizan para cohibir la hemorragia con dosis altas y mantenidas durante 20 días, y como tratamiento de base administrados de manera cíclica (del día 5 al 25 de cada ciclo) durante 3 - 6 ciclos seguidos, para conseguir atrofia endometrial ⁽²⁶⁾.

El SIU-LNG en forma de T libera diariamente 20 µg de levonorgestrel directamente en la cavidad uterina. Esto asegura una alta concentración hormonal en el endometrio y en los tejidos adyacentes y niveles hormonales bajos en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, se reducen al mínimo los efectos secundarios sistémicos. Los niveles plasmáticos de levonorgestrel con el

SIU-LNG son más bajos que aquellos vistos en los implantes subcutáneos, los anticonceptivos orales combinados y las píldoras sólo de progestina ⁽²⁷⁾.

Debido al efecto favorable del gestágeno de liberación local en el endometrio, el SIU-LNG (52 mg en reservorio, con liberación de la hormona a razón de 20 µg/día, con una duración de 5 años) resulta muy eficaz para tratar la menorragia y puede utilizarse para prevenir y tratar la HE sin atipias en la mujer pre y postmenopáusica, es tan eficaz como los gestágenos orales, evita tanto el incumplimiento terapéutico del tratamiento médico como las complicaciones del tratamiento quirúrgico y tiene la ventaja de ser un método reversible. Suprime el crecimiento endometrial, produce atrofia en las glándulas endometriales, la mucosa se adelgaza y el epitelio se vuelve inactivo, además de la reacción de cuerpo extraño que producen todos los dispositivos intrauterinos. Dentro de sus efectos secundarios está el ligero incremento de la formación de quistes ováricos, aunque son asintomáticos y se resuelven de manera espontánea; mala tolerancia en mujeres migrañosas, dolor pélvico, dolor de espalda, acné, seborrea, leucorrea, mastodinia, vaginitis, depresión, aumento de peso, alopecia ⁽²⁷⁾.

En la actualidad la metformina es un fármaco de amplio uso mundial en la regulación de la glucemia de personas con diabetes mellitus. Hace más de 40 años que se utiliza en Europa. Su mecanismo de acción se basa en que posee una cadena lateral corta, que la hace menos lipofílica y por tanto, con menor afinidad por las membranas mitocondriales. Se absorbe principalmente en el intestino delgado y no se une a proteínas plasmáticas, ni se metaboliza en el hígado como la fenformina. El pico de concentración en plasma se alcanza entre 1 y 2 horas después de su ingestión. Su vida media plasmática oscila entre 1,5 a 4,9 horas a las 12 horas de la administración por vía oral el 90 % se habrá eliminado en orina, por filtración glomerular y secreción tubular ⁽²⁸⁾.

El uso a largo plazo de la metformina disminuye significativamente las concentraciones séricas de insulina y los niveles de testosterona total y aumento de la SHBG, lo que lleva a una disminución en el índice de testosterona libre. También se ha demostrado que mejora la ovulación ⁽²⁹⁾.

Pero la metformina no sólo es capaz de inducir la ovulación y mejorar la fertilidad, sino que, además se ha encontrado que las mujeres con SOP tratadas con metformina, exhiben un alto

potencial reproductivo. Se ha postulado que uno de los mayores beneficios del tratamiento con metformina durante el embarazo, proviene de impedir la ganancia de peso en las mujeres con SOP quienes, a la hora de la concepción, son obesas o extremadamente obesas. Así como también disminuye la testosterona que, como en el caso de la prevención en la ganancia de peso, estaría mediada por su acción como agente sensibilizante a la insulina ⁽²⁹⁾.

Objetivo General

Evaluar la eficacia de la terapia médica en pacientes diagnosticadas con hiperplasia endometrial en el Servicio de Ginecología de la Clínica Maternidad “Santa Ana” I.V.S.S entre mayo del 2015 y agosto del 2016.

Objetivos Específicos

1. Medir la frecuencia de regresión, progresión y persistencia en pacientes con hiperplasia endometrial tratadas con MPA cíclico.
2. Estimar la frecuencia de regresión, progresión y persistencia en pacientes con hiperplasia endometrial tratadas con metformina.
3. Calcular la frecuencia de regresión, progresión y persistencia en pacientes con hiperplasia endometrial tratadas con el SIU-LNG.
4. Medir la frecuencia de regresión, progresión y persistencia en pacientes con hiperplasia endometrial tratadas con MPA más metformina.
5. Estimar la frecuencia de regresión, progresión y persistencia en pacientes con hiperplasia endometrial tratadas con el SIU-LNG más metformina.
6. Comparar la eficacia entre las cinco alternativas de tratamiento médico.

Aspectos éticos

Sobre la base del principio de autonomía, las pacientes, firmaron un consentimiento informado (Anexo 1) en el cual se les explicó el procedimiento a realizar, se debe considerar que en este estudio la paciente tuvo la capacidad de decidir su participación voluntaria y sin coacción.

Respetando el principio de beneficencia al comenzar a participar en la investigación, las pacientes estuvieron informadas de los beneficios de las diferentes alternativas médicas,

asímismo, los posibles efectos adversos de las mismas, tomando en consideración que fueron mayores los beneficios obtenidos que los riesgos.

Cuando se asocia el principio de justicia, con la investigación científica, es posible aseverar que lo justo se identifica con lo bueno y lo correcto. Es esperado, por tanto en el contexto del presente estudio que todas las pacientes incluidas se beneficiaron con los resultados.

En cuanto al principio de no maleficencia, en el presente trabajo se excluyeron aquellas pacientes alérgicas a los medicamentos utilizados en el estudio, o que presentaron alguna contraindicación para formar parte de este.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado.

Población y muestra

Según el Departamento de Estadísticas e Información de Salud de la Clínica Maternidad “Santa Ana” I.V.S.S, durante el año 2014, se registraron un total de 327 biopsias de endometrio de los cuales 63 muestras resultaron con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial.

Para calcular el tamaño de la muestra, se utilizó la fórmula de Sierra Bravo para conjuntos finitos, con un error estimado de 7 %, índice de confianza del 95 % y con una proporción del 19 %. Al operacionalizar dicha fórmula, se obtuvo una muestra de 89 pacientes a estudiar.

Criterios de Inclusión

Pacientes en edad reproductiva con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial compleja con atipias que deseen la cirugía (histerectomía) como tratamiento definitivo.
- Pacientes alérgicas a los medicamentos utilizados para el tratamiento.
- Pacientes que presentaron algún tipo de contraindicación para ser tratadas bajo los lineamientos de este estudio.

Procedimientos

Previa autorización de la Dirección de la Clínica Maternidad “Santa Ana” I.V.S.S, y del servicio de ginecología, una vez realizado el diagnóstico de hiperplasia endometrial por estudio histológico, se realizó el proceso de selección, verificando que la paciente cumpliera con los criterios de inclusión. Se les brindó a las pacientes la información de los pasos a seguir en la investigación, previo consentimiento informado y aceptación de las mismas (Anexo 1). Las pacientes fueron distribuidas por azar simple (sorteo) en cinco grupos de tratamiento, divididos

de la siguiente manera: El grupo 1 en el cual se incluyeron 15 pacientes fue tratado con progestágenos vía oral (AMP) a dosis de 10 mg diarios de forma cíclica durante 1 año, el grupo 2 constaba de 16 pacientes, que fueron tratadas con metformina vía oral a dosis de 1,5 g diarios repartidos en 2 tomas (1 g en la mañana y 500 mg en la tarde) durante 1 año, el grupo 3 constituido por 19 pacientes se trató con el SIU-LNG el cual libera de forma sistémica 20 mcg diarios, el grupo 4 en el cual se incluyeron 21 pacientes con progestágenos vía oral (AMP) a dosis de 10 mg los últimos 14 días del ciclo menstrual más metformina vía oral a dosis de 1,5 g diarios repartidos en 2 tomas (1 g en la mañana y 500 mg en la tarde) durante 1 año, y el grupo 5 constituido por 19 pacientes con el SIU-LNG, liberando de forma sistémica 20 mcg diarios, más metformina vía oral a dosis de 1,5 g diarios repartidos en 2 tomas (1 g en la mañana y 500 mg en la tarde) durante 1 año (anexo 3). Todas las pacientes fueron tratadas durante 12 meses. Se llevó a cabo una evaluación médica continua con controles de biopsia de endometrio por histeroscopia y estudio histológico a los 3 - 6 - 9 - 12 meses posterior al inicio del tratamiento, el cual fue mantenido durante todo el lapso del estudio independientemente del resultado histológico.

Tratamiento Estadístico

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. La comparación de la edad y el IMC entre grupos, se basó en la prueba ANOVA de una vía. Las variables nominales (patología y resultado de los controles) entre grupos, se evaluaron con la prueba chi-cuadrado de Pearson. Los cambios entre el control 1 y el control 4 en cada grupo, se realizó con la prueba de McNemar. El análisis de datos fue realizado con la aplicación JMP-SAS versión 12. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se describen las características de las pacientes distribuidas al azar en los grupos de estudios, siendo proporcional en cada grupo. Las diferencias entre los grupos en cuanto a edad, IMC, y patologías de riesgo para hiperplasia endometrial no fueron significativas, lo cual los hace comparables.

En la tabla 2 se presenta la distribución comparativa de la regresión de la hiperplasia durante el tratamiento. A los tres meses se observó una regresión del 89,5 % en el grupo 5, un 53,3 % en el grupo 1 y 52,6 % en el grupo 3, en el grupo 2 y 4 hubo peor desempeño con un 18,8 % y 19 % respectivamente

En el grupo 5 se alcanzó el 100 % de regresión a los 6 meses. En el grupo 3 se alcanzó el 100 % a los 9 meses. Al final del periodo de seguimiento, 93,3 % del grupo 1 y 76,2 % del grupo 4 presentaban regresión ($P=0,001$). El grupo 2 solo se obtuvo un 37,5 % de regresión.

En la tabla 3 se presentan la distribución comparativa de la persistencia de la hiperplasia durante el tratamiento. En el grupo 1 persistió 6,7 % de los casos a los 12 meses, en el grupo 2 persistió el 62,5 % y en el grupo 4 el 23,9 %. En el grupo 3 no hubo persistencia después del mes 9 y en el grupo 5 después del mes 6 ($P=0,001$)

Dentro de las cinco líneas de tratamiento médico que se utilizó para las pacientes con diagnóstico histológico de HE, no se observó progresión de la patología.

Los cambios intragrupal, dentro de cada esquema de tratamiento, se consideró solo en el primer control respecto al cuarto control; en el grupo 1 la regresión de la HE pasó de 53,3 % a 93,3 % pero no fue un cambio significativo ($p = 0,070$); en el grupo 2 la regresión paso del 18,8 % en el primer control al 37,5 % en el cuarto control, sin diferencia estadística ($p = 0,250$); en el grupo 3 la regresión paso del 52,6 % en el primer control a total ausencia en el cuarto control 100 %, y estadísticamente significativo ($p = 0,001$); en el grupo 4 de un 19 % de regresión en el primer control 1 pasó a 76,2 % en el cuarto control , y estadísticamente diferente ($p = 0,001$). El grupo 5 la regresión paso de un 89,5 % en el primer control al 100 % en el cuarto control, fue un cambio no significativo ($p = 0,500$).

DISCUSIÓN

La hiperplasia endometrial (HE) sigue siendo una patología común que implica proliferación de glándulas endometriales, que resultan en una proporción mayor de lo normal en relación glándula a estroma, junto con diversos grados de complejidad arquitectónica y atipia citológica.

Se considera importante el manejo adecuado de las pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial, sabiendo que la presencia y gravedad de las atipias citológicas son el factor pronóstico de mayor interés y teniendo como base que el porcentaje de progresión de la hiperplasia endometrial varía desde un 1 % para la hiperplasia simple sin atipias hasta un 29 % en la hiperplasia compleja con atipias ⁽¹²⁾.

En el presente estudio se observó que tanto la edad, como el IMC, y la presencia de patologías solo garantizaron el equilibrio estadístico ya que fueron necesarios para evaluar que no existió sesgo de selección entre los grupos. En el grupo tratado solo con SIU-LNG se observó que hubo una regresión del 100 % en el tercer control, que se mantuvo hasta el final del estudio, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$)

Se puede observar que los grupos tratados con SIU-LNG presentaron una mejor respuesta (regresión) de la HE en un menor lapso y esto se debe a la liberación de 20 µg de levonorgestrel directamente en la cavidad uterina, lo cual asegura una alta concentración hormonal en el endometrio (bloqueando los receptores estrogénicos endometriales) y en los tejidos adyacentes y niveles hormonales bajos en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, se reducen al mínimo los efectos secundarios sistémicos; asegurando un fiel cumplimiento del tratamiento por tener mejor adherencia al mismo ⁽²⁷⁾.

Gallos *et al.* ⁽¹⁶⁾ concluyen que en las mujeres con SIU-LNG para tratar la hiperplasia endometrial compleja, se encontró que hubo regresión del 96,5 %, con un índice de masa corporal (IMC) de 35 o mayor que fue asociado con la insuficiencia a la regresión. Sólo 3,3 % de las mujeres con hiperplasia compleja tratadas con el SIU-LNG y con índice de masa corporal (IMC) menos de 35, experimentaron recaída durante el seguimiento a largo plazo en comparación con el 32,6 % de las mujeres con IMC 35 o superior.

Al anexarle metformina al SIU-LNG como tratamiento para la HE, se observó regresión en un menor lapso de tiempo debido a que al utilizar sensibilizadores periféricos de insulina conlleva a un mejor proceso ovulatorio en vista de que aumentan la producción y secreción de globulina transportadora de esteroides sexuales y una disminución de las concentraciones séricas de testosterona libre ⁽²⁸⁾.

En los grupos que fueron tratados con AMP vía oral, se debe esperar un mayor lapso de tiempo para observar resultados favorables en las pacientes, por lo que se observa que al final del estudio aún se encontraban pacientes con persistencia de la patología, sin embargo no significa que no sea un tratamiento idóneo para tratar la HE (pero no de primera elección) ⁽²⁶⁾.

En el presente estudio se observó que en los dos grupos tratados con AMP, el grupo al que se le anexo metformina, las diferencias clínicas no fueron significativas; por lo tanto al asociar metformina a la progestina no dará resultados que puedan alcanzar mejorías en el tratamiento en un menor lapso de tiempo.

Mustafa *et al.* ⁽¹⁷⁾ concluyeron que la metformina atenúa la estimulación endometrial inducida por estrógenos en el proceso de hiperplasia en ratas ooforectomizadas en el mismo grado que la progesterona.

Se puede llegar a la conclusión que el SIU-LNG fue el tratamiento óptimo para la HE obteniendo 100 % de efectividad con el mismo; sin embargo al asociar la metformina a SIU-LNG se pudo evidenciar una regresión más rápida en los primeros 3 meses de un 89,5 %; a diferencia de las otras líneas terapéuticas que lograron un menor porcentaje.

Con base a los resultados obtenidos en orden de efectividad para el tratamiento de la HE la combinación de SIU-LNG más metformina tiene mejor resultado, seguido de SIU-LNG y progestina. La terapéutica de metformina sola no es el tratamiento adecuado, ya que estadísticamente no reflejaron mejoría en la regresión de la patología en estas pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor de tesis, Dr. José León por su dedicación, esfuerzo, motivación y conocimientos aportados.

A la Dra. Mireya González, por su manera de trabajar, su paciencia, persistencia y orientación durante todo el desarrollo de nuestro trabajo.

A la Dra. María Caraballo, por su apoyo tecnológico, y motivación.

A las pacientes, por su colaboración en este estudio.

Al I.V.S.S Clínica Maternidad “Santa Ana” a quienes debemos nuestra formación.

REFERENCIAS

- 1.-Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *FertilSteril*. 2008;90:2269-2280.
- 2.- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *CurrOpinObstet Gynecol*. 2007;19:591-595.
- 3.- Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;83(Suppl 1):41-78.
- 4.- Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2003.
- 5.- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA. Carcinoma of the corpus uteri: FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J GynecolObstet*. 2006;95(1):105-143.
- 6.- Tropé C, Lindahl B. Premalignant lesions of the endometrium: clinical features and management; in Coppleson M (ed): *Gynecologic Oncology*, ed 2. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 747–751.
- 7.- Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperlasia. *Best Pract Res ClinObstet Gynecol*. 2001; 15: 393–405.
- 8.- Haimovich S, ChecaMA, Mancebo G, Fusté P, Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in perimenopausal and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause*. 2008; 15: 1002–1004.
- 9.- Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J GynecolOncol*. 2000; 21: 131–134.
- 10.- Bese T, Vural A, Ozturk M, DagistanlF, Demirkıran F, TuncdemirMet *al*. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16: 809–813.
- 11.- Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *GynecolOncol*. 2008; 111: 68–73.
- 12.- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985 Jul 15 ;56(2):403-412.

- 13.- Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M *et al.* Progestin Therapy of Complex Endometrial Hyperplasia With and Without Atypia. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(3): 655–662.
- 14.- Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akif AM, Haberal A. Comparison of the Efficacy of Three Progestins in the Treatment of Simple Endometrial Hyperplasia without Atypia. *GynecolObstet Invest.* 2011;72:10–14.
- 15.- Hubbs JL, SaigRM ,Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and Local Hormone Therapy for Endometrial Hyperplasia and Early Adenocarcinoma. [Obstet Gynecol.](#) 2013 Jun;121(6):1172-80.
- 16.- Gallos ID, GanesanR,GuptaJK.Prediction of Regression and Relapse of Endometrial Hyperplasia with Conservative Therapy. [Obstet Gynecol.](#) 2013 Jun;121(6):1165-71.
- 17.- Mustafa T, Mehmet SK, Serdar SI, Tuncay OM, Oner G, Ozturk F. Comparison of antiproliferative effects of metformine and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats. *GynecolEndocrinol.*2013; 29(4): 311–314.
- 18.- Kim MK, Seong SL. Conservative treatment for atypical endometrial hyperplasia: what is the most effective therapeutic method.*J.GynecolOncol* 2014;25(3): 164-165.
- 19.- ModesittSC.What is the new in Endometrial Hyperplasia Treatment or Prevention? *ACGO.* 2014; 124(5).
- 20.- Cabero L. Lesiones premalignas del endometrio. *Tratado de Ginecologia y Obstericia. SEGO.*2012;2(89): 730-735.
- 21.- Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasiaand related cellular changes. *Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract.* 1994: 441-442.
- 22.- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A *et al.* Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1131-7.
- 23.- Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma.*Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract.* 2002:467-500.
- 24.- García E, Cárdenas L, Sandoval D, Mayorga H. Hiperplasia endometrial: análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Rev ChilObstetGinecol.* 2010; 75(3): 146–152.
- 25.- Armstrong AJ, Hurd WW, ElgueroS,Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. *JMIG.* 2012; 19: 562–571.
- 26.- Monterrosa A. Anticonceptivos orales de solo progestina. *Rev Col de ObstetGinecol.* 2006; 57(1) 10-16.

27.- French RS, Cowman FM, Mansour D. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. Br J ObstetGynecol. 2000;107(10):1218-1225.

28.- Álvarez C, Martínez M, Pérez U, Pallardo LF. Agentes insulinosensibilizadores: biguanidas y tiazolidinedionas. Medicine. 1997;7(64):2991-2997.

29.- Barbieri, R. Metformin for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. ACOG. 2003; 101(2): 785-793.

ANEXO 1.

Consentimiento informado

Este formulario de consentimiento informado se dirige a mujeres atendidas en la clínica maternidad Santa Ana del instituto venezolano de los seguros sociales, y que se invitan a participar de forma voluntaria en el trabajo de investigación, hiperplasia endometrial: alternativas de tratamiento médico, cumpliendo criterios de inclusión, realizado por el Dr. Jesús Coraspe C.I.: 17.747.022, Dra. María Nucete C.I.: 17.340.032, y tutor: Dr. José León C.I.: 10.582.448

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con un aumento de la razón glándula/estroma, que se desarrolla a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos, sin que exista oposición a su efecto proliferativo. El signo principal de la hiperplasia endometrial es el sangrado uterino anormal (SUA) que es causa frecuente de consultas ginecológicas, aunque puede también cursar de manera asintomática.

Este trabajo de investigación se basa en la mejor opción de tratamiento médico para la mejoría de hiperplasia endometrial ofrecido a toda paciente con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial

Yo _____ CI _____, acepto formar parte de la población que será incluida en el trabajo de investigación Hiperplasia endometrial: Alternativas de tratamiento médico. Entendiendo que: mi participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibiré ningún beneficio material, se me permitió tras la explicación del procedimiento realizar preguntas y aclarar dudas, entendí posibles efectos secundarios con el uso de cualquier línea de tratamiento anteriormente expuesta, y me fueron explicados los beneficios que me brindara este tratamiento. Es por eso que consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la misma en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico

Caracas, 2016

ANEXO 2.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombres y Apellidos: _____

Edad: ____ años Domicilio: _____

Teléfonos: _____

Antecedentes patológicos: _____

Peso: _____gr Talla: _____cm IMC: _____ TA: _____ mmHg

Diagnóstico histológico: _____

Tratamiento médico: _____

Control a los 3 meses

Diagnóstico histológico: _____

Control a los 6 meses

Diagnóstico histológico: _____

Control a los 9 meses

Diagnóstico histológico: _____

Control a los 12 meses

Diagnóstico histológico: _____

ANEXO 3.

Distribución de los grupos según esquema de tratamiento

GRUPOS	TRATAMIENTO MEDICO APLICADO
GRUPO 1	AMP: 10 mg diario de forma cíclica durante 1 año.
GRUPO 2	Metformina: 1,5 g diarios repartidos en 2 tomas (1 g en la mañana y 500 mg en la tarde) durante 1 año.
GRUPO 3	SIU-LNG: Libera de forma sistémica 20 mcg diarios.
GRUPO 4	AMP + Metformina: 10 mg diarios de AMP de forma cíclica más metformina 1,5 g diarios repartidos en 2 tomas (1 g en la mañana y 500 mg en la tarde) durante 1 año.
GRUPO 5	SIU-LNG + Metformina: SIU-LNG liberando de forma sistémica 20 mcg diarios más metformina 1,5 g diarios repartidos en 2 tomas (1 gr en la mañana y 500 mg en la tarde) durante 1 año.

Tabla 1
Características de las pacientes

Evolución	AMP N (%)	Metformia N (%)	SIULNG N (%)	AMP+M N (%)	SIULNG+ M N (%)	P
Edad*	40 ± 8	42 ± 9	43 ± 7	44 ± 5	43 ± 7	0,537
IMC*	28,8 ± 6,8	29,5 ± 4,5	29,3 ± 5,0	32,9 ± 5,7	27,0 ± 6,5	0,089
Patologías**						0,953
Diabetes mellitus	0	0	1 (5,3)	2 (9,5)	1 (5,3)	
Hiperinsulinismo	1 (6,7)	0	1 (5,3)	0	0	
HTA	3 (29)	3 (18,8)	2 (10,5)	4 (19)	3 (15,8)	
SOP	2 (13,3)	1 (6,3)	2 (10,5)	1 (4,8)	2 (10,5)	

* Promedio ± DE

** N (%)

Tabla 2

Distribución comparativa de las pacientes según la regresión de la hiperplasia durante el tratamiento

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Evolución	AMP	Metformina	SIULNG	AMP+M	SIULNG+M
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
3 meses	8 (53,3)	3 (18,8)	10 (52,6)	4 (19)	17 (89,5)
6 meses	11 (73,3)	4 (25)	18 (94,7)	6 (28,6)	19 (100)
9 meses	11 (73,3)	4 (25)	19 (100)	11 (52,4)	19 (100)
12 meses	14 (93,3)	6 (37,5)	19 (100)	16 (76,2)	19 (100)
P intragrupo	0,070	0,250	0,001	0,001	0,500

P=0,001

Tabla 3

Distribución comparativa de las pacientes según la persistencia de la hiperplasia durante el tratamiento

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
	AMP	Metformina	SIULNG	AMP+M	SIULNG+M
Evolución	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
3 meses	7 (46,7)	13 (81,3)	9 (47,7)	17 (81)	2 (10,5)
6 meses	4 (26,7)	12 (75)	1 (5,3)	15 (71,4)	0
9 meses	3 (20)	12 (75)	0	10 (47,6)	0
12 meses	1 (6,7)	10 (62,5)	0	5 (23,8)	0
P intragrupo	0,070	0,250	0,001	0,001	0,500

P=0,001

