

## **Hiperplasia endometrial II: Revisión narrativa sobre diferentes opciones de tratamiento.**

*José Núñez-Troconis*

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

**Palabras clave:** Hiperplasia Endometrial; Tratamiento Conservador; Terapia Hormonal;  
Progestágenos; Tratamiento Quirúrgico.

**Resumen.** La hiperplasia endometrial comprende un espectro de cambios en el endometrio que van desde un patrón ligeramente desordenado, como la hiperplasia endometrial sin atipias, hasta alteraciones más severas, como la hiperplasia endometrial con atipias, precursora del carcinoma endometrial. Durante los años reproductivos, el riesgo de la hiperplasia está asociado a oligoanovulación, y durante la menopausia está asociado con factores como la obesidad y la terapia de reemplazo de estrógeno. Esta revisión tiene por objeto, ofrecer un enfoque racional en el tratamiento de la hiperplasia endometrial, incluidos la terapia conservadora como la hormonal y los diferentes métodos quirúrgicos.

## **Endometrial hyperplasia II: A narrative review of different treatment options.**

*Invest Clin 2025; 66 (4): 436 – 453*

**Keywords:** Endometrial Hyperplasia; Conservative Treatment; Hormonal Therapy; Progestogens; Surgical Procedures.

**Abstract.** Endometrial hyperplasia encompasses a spectrum of endometrial changes, ranging from a mildly disordered pattern, such as endometrial hyperplasia without atypia, to more severe alterations, including endometrial hyperplasia with atypia, a precursor to endometrial carcinoma. During the reproductive years, the risk of hyperplasia is associated with oligo-anovulation, and during menopause, it is associated with factors such as obesity and estrogen replacement therapy. This review aims to offer a rational approach to the treatment of endometrial hyperplasia, including conservative therapy such as hormonal therapy and different surgical methods.

Recibido: 30-07-2025      Aceptado: 21-10-2025

### **INTRODUCCIÓN**

El sangrado por causa de premalignidad o malignidad, representa el 10% del total de los sangramientos uterinos anormales (SUA). La hiperplasia endometrial (HE) es una proliferación precancerosa, no fisiológica y no invasiva del endometrio, que produce un aumento del volumen del tejido endometrial con alteraciones de la arquitectura glandular (forma y tamaño), y de la relación glándula endometrial-estroma superior a 1:1<sup>1-3</sup>. La mayoría de los casos de HE son el resultado de niveles elevados de estrógenos, combinados con niveles insuficientes de progesterona<sup>4,5</sup>. La estimulación estrogénica sin oposición y en forma crónica en el endometrio, provoca cambios epiteliales glandulares proliferativos, incluida la remodelación glandular, lo que da lugar a glándulas de forma y número variable y de distribución irregular<sup>3,6</sup>.

Armstrong y col.<sup>7</sup> reportaron la presencia de HE en el 10% de mujeres premenopáusicas y en el 6% de las mujeres postmenopáu-

sicas con SUA. Se estima que la incidencia de la HE es al menos tres veces mayor que la del cáncer de endometrio (CE). Las estimaciones actuales reportan que la incidencia de HE ronda los 133 a 208 casos por 100.000 mujeres-año, en los países occidentales<sup>8,9</sup>. Las tasas de incidencia de los subtipos de HE son 121 casos por 100.000 años-mujer para la HE no atípica y 16,8 casos por 100.000 años-mujer para la HE atípica<sup>8</sup>. El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común en el mundo occidental<sup>10</sup>. Según Globocan<sup>11</sup>, para el año 2020 se reportaron 417.367 nuevos casos de CE en todo el mundo, lo cual representó el 4,5% de todos los canceres femeninos y el segundo más frecuente después del cáncer de cuello uterino (6,5%); provocó la muerte de 97.370 mujeres, o sea, un 23,33% de mujeres a nivel global. En el hemisferio occidental, en el 2020 según Globocan<sup>11</sup>, se diagnosticaron 231.723 casos de CE, es decir, el 55,6% y provocó la muerte de 51.470 (52,9%). Históricamente, el CE rara vez aparece en mujeres premenopáusicas, sin embargo, con el

aumento de la obesidad y la creciente prevalencia del síndrome metabólico, los cuadros de HE y de CE han aumentado notablemente en frecuencia<sup>10</sup>. La hiperplasia endometrial con atipias, cuya denominación ha sido cambiada a neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), es precursora del CE<sup>24</sup>. La prevalencia del CE aumenta con la edad, cerca de una cuarta parte (21,3%) de nuevos diagnósticos ocurren en pacientes menores de 55 años<sup>12,13</sup>. La exposición prolongada a estrógenos, sin oposición es el principal factor de riesgo<sup>14</sup>. La hiperplasia endometrial sin atipia tiene el riesgo de progresar a CE, entre el 1 al 3%, mientras que la HE con atipias o NIE, tiene el riesgo de progresar entre un 14 a 45%<sup>5</sup>; la incidencia de HE con atipias es menor a 1%<sup>7,15</sup>.

El objetivo de esta revisión narrativa, consistió en investigar, revisar y analizar los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos que se utilizan en el manejo de la HE.

## MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión narrativa fue realizada para revisar, investigar y analizar, los estudios más recientes y relevantes, en relación con los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos en la HE. Se buscaron, revisaron y analizaron publicaciones en los idiomas español e inglés. Siguiendo las guías de PRISMA, se realizó una búsqueda sistemática, por vía electrónica, de publicaciones sobre el tema, en PubMed, MEDLINE, ISI, Springer, Embase, Web of Knowledge, DOAJ, Google Scholar y Cochrane Library, para artículos originales escritos en el idioma inglés y en SciELO, Latindex, Imbiomed-L, Redalyc and Google Scholar para artículos originales escritos en el idioma español e inglés. La búsqueda incluyó palabras clave “sangramiento uterino anormal”, “hiperplasia endometrial”, “tratamiento médico”, “tratamiento quirúrgico”, “terapéutica”, “manejo” y seguido de términos como: “hiperplasia endometrial y tratamiento médico”, o “tratamiento quirúrgico”, o “manejo”

o “terapéutica”. Se incluyeron los artículos publicados en revistas médicas indexadas, y fueron excluidas, aquellas publicaciones que no pudieron ser abiertas electrónicamente; asimismo, fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos, estudios sin control y resúmenes de congresos. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta marzo de 2024. La búsqueda electrónica, la escogencia, el evalúo y el análisis de las publicaciones fueron realizados por el autor.

## Tratamiento

Aunque no existe un tratamiento único para la HE, la mayoría de las directrices actuales recomienda las terapias hormonales, o el tratamiento quirúrgico. Los criterios de selección dependerán de la edad de la paciente, la presencia de comorbilidades, de factores de riesgo, fertilidad de la paciente y la presencia o no de atipias en la HE<sup>6,16</sup>. Generalmente las HE sin atipia, responden bien al tratamiento con progestágenos o progestinas (Ps). La terapia hormonal es la recomendada para aquellas pacientes en quienes, por su condición de salud, la cirugía está contraindicada; para mujeres cuya salud general les impide tolerar la cirugía, aunque en los casos donde la HE sin atipias es sintomática (sangrado), otra opción sería la histerectomía. Las mujeres con deseos de fertilidad, se manejan conservadamente, independientemente si la HE es con o sin atipia<sup>6,17</sup>.

Scully y col.<sup>17</sup> recomiendan diferentes opciones de tratamiento, basadas en las probabilidades de progresar a CE (Tabla 1). Bank y col.<sup>18</sup>, empleando el sistema de clasificación de NIE, mencionan que su precisión para predecir la progresión de la HE, es mejor que el sistema de la OMS94.

Según la clasificación NIE, la HE benigna presenta el riesgo de malignización en un 0,6% y recomienda 2 opciones: terapia hormonal o ningún tratamiento; la NIE presenta el 19% de riesgo de evolucionar a cáncer y recomienda también 2 opciones de tratamiento: cirugía o terapia hormonal.

**Tabla 1.** Clasificación según Organización Mundial de la Salud 1994.  
Riesgo y Tratamiento

Hiperplasia Endometrial	Riesgo de Progresar a CE*	Opciones de tratamiento
Simple	1%	Hormonal
Compleja	3%	Hormonal o cirugía
Simple con atipias	8%	Cirugía u hormonal
Compleja con atipias	29%	Cirugía u hormonal

\*CE: Cáncer de endometrio. Fuente: Scully y col.<sup>17</sup>

### Observación:

En 2019, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá y la Sociedad de Oncología Ginecológica de Canadá<sup>19</sup> recomendaron que las pacientes, con HE sin atipias, pueden ser observadas, y no ser tratadas, igualmente, recomiendan el tratamiento hormonal, en los casos que no se resuelvan con la observación o persistan los sangrados.

### Terapia hormonal

#### Progesterona

El uso de la progesterona por vía oral, en forma micronizada, se ha usado para el tratamiento de la HE sin atipia y con atipia. La administración de la progesterona en dosis de 300 mg por vía oral, durante 10 a 14 días en forma cíclica por 3 meses, se ha empleado para tratar la HE sin atipia y el uso de la misma dosis, pero en forma continua para tratar la HE con atipias<sup>6</sup>. Otra vía de administración de la progesterona, ha sido la vía vaginal, usando el gel o crema al 4% o 8% de progesterona, que corresponde a una dosis de 45 a 90 mg/día<sup>7</sup>.

#### Progestinas o progestágenos

Estos compuestos hormonales, son derivados sintéticos de la progesterona, que presentan una acción similar a ella, sobre el endometrio proliferativo, produciendo la conversión a un endometrio secretor. Las progestinas o progestágenos (Ps) actúan,

igual que la progesterona, sobre los receptores de la progesterona (PR) A y B, provocando la transformación del endometrio<sup>7</sup>. Los progestágenos varían en su capacidad de transformar el endometrio secretor o pseudosecretor, o en producir decidualización, determinando su capacidad de disminuir o detener el SUA. La reversión de la HE a un endometrio normal, representa la clave del tratamiento conservador para la prevención del desarrollo del CE<sup>6,7,17,20</sup>. Diferentes autores han reportado que las Ps disminuyen la celularidad glandular al inducir apoptosis e inhibir la angiogénesis en el miometrio subyacente a la HE<sup>21,22</sup>.

El uso de las progestinas o progestágenos, es el tratamiento médico de elección para tratar la HE sin atipias y de HE con atipias, en aquellas pacientes que deseen mantener la fertilidad<sup>6,7,20</sup>. Se pueden administrar por vía oral, vía intramuscular, vía vaginal como crema vaginal micronizada, o por vía intrauterina como dispositivos<sup>23,24</sup>. El modo de administración y la duración del tratamiento son esenciales para su éxito. La hiperplasia endometrial sin atipia, suele mostrar una respuesta después de 10 semanas de administración, pero comúnmente se observan respuestas significativas después de 3 meses de tratamiento, siendo el tiempo medio de resolución de 6 meses<sup>6,25</sup>.

En mujeres de edad reproductiva con HE sin atipias, las Ps, se pueden administrar durante 12 a 14 días por mes, con el objeto por inducir un sangrado menstrual predecible. En mujeres con HE persistente o HE con atipia, se recomiendan las Ps orales diariamente o Ps parenterales para mantener una exposición continua<sup>7</sup>.

Las progestinas son razonablemente bien toleradas por las pacientes, incluso en dosis elevadas, pero uno de los problemas que presentan, son los efectos secundarios, tales como mareos, turgencia mamaria, mastalgia, aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, retraso de la menstruación, menstruación abundante, sangrado uterino irregular, fatiga, dia-

rrea, vómitos y dismenorrea; sin embargo, estos síntomas desaparecen en 48 horas<sup>6,7</sup>. A nivel bioquímico, las Ps por vía oral o parenteral, elevan las lipoproteínas de baja densidad<sup>7</sup>. El empleo de la Ps en el tratamiento no quirúrgico de la HE y CE presenta una resistencia entre 12% al 53%<sup>26</sup>. El fracaso del tratamiento de la HE con Ps puede depender de varios factores, como la edad del paciente, factores de riesgo, presencia de otras comorbilidades y el grado o tipo de HE. Asimismo, Upson y col.<sup>27</sup> reportaron que en pacientes con HE con atipia, la resistencia puede deberse a un nivel bajo o inadecuado de receptores de progesterona RP-A y RP-B particularmente RP-B, o alteración de las funciones de los RP tales como coactivadores o correpresores. También, se han mencionado mecanismos moleculares para la resistencia a la Ps, como son la desregulación del TGF- $\alpha$  y EGFR en las células glandulares endometriales, la expresión de Fas/FasL y survivina, así como resistencia a la insulina<sup>28,29</sup>. van Hylekama y col.<sup>30</sup> reportaron que el uso del acetato de medroxiprogesterona (AMP) inyectable, aumenta en 3 ó 4 veces, el riesgo de enfermedad venosa tromboembólica (EVT). Visilakis y col.<sup>31</sup> han mencionado, que el uso de Ps solas en altas dosis, en el tratamiento de problemas ginecológicos, aumenta el riesgo de EVT; sin embargo, Heineman y col.<sup>32</sup> reportaron que el uso de Ps no incrementa el riesgo cardiovascular, y que el uso del DIU con Ps tampoco aumenta el riesgo de EVT<sup>30</sup>.

### Progestinas orales

El uso oral de la Ps para el tratamiento de la HE tiene más de 40 años. Los primeros en usarse fueron el AMP y el acetato de megestrol (AM)<sup>33</sup>. Otras progestinas o progestágenos como la norestisterona, el levonorgestrel (LNG) y el linestrol han sido usados en el tratamiento de la HE en forma oral continua o cíclica, en diferentes dosis y duración<sup>34-36</sup> (Tabla 2).

### Acetato de medroxiprogesterona

El acetato de medroxiprogesterona oral, se puede administrar en dosis de 5 a 10 mg por 10 a 14 días, en forma cíclica por 3 meses o en forma continua por 6 semanas. En pacientes con una respuesta parcial al AMP, se recomienda el uso continuo durante otros 3 meses, por vía oral y a una dosis de 10 mg, cuatro veces al día (Tabla 2). Ushijima y col.<sup>37</sup> reportaron el uso de 600 mg diarios de AMP por 26 semanas, en pacientes con deseos de fertilidad, con diagnóstico de HE con atipias y CE, una respuesta completa en el 82% y una respuesta parcial en el 18% de las pacientes con HE, y en pacientes con CE una respuesta del 55%.

### Acetato de megestrol

El acetato de megestrol es una progesterona hidroxilada en el carbono 17, con efectos predominantemente progestacionales y antigonadotrópicos, que se ha demostrado que tiene el potencial de inhibir la proliferación del endometrio. Se recomienda la dosis de 160 a 320 mg/día para el tratamiento de la HE (Tabla 2). Sin embargo, estas dosis producen alteraciones de los perfiles de lípidos séricos y de los niveles de la glucosa<sup>38</sup>. Güven y col.<sup>38</sup> y Gal y col.<sup>39</sup>, han reportado remisiones completas de la HE sin y con atipias y del CE en más del 90% de los pacientes. Chandra y col.<sup>6</sup>, mencionaron en un estudio realizado en los Estados Unidos de Norteamérica, que usando dosis de 80 mg 2 veces al día durante 12 semanas, lograron una respuesta positiva o remisiones de la HE en 4 semanas.

### Acetato de norestisterona o noretindrona

La norestisterona o noretindrona (AN), es una Ps sintética, activa por vía oral, con efectos antiandrógenos y antiestrógenos<sup>40</sup>. Portman y col.<sup>41</sup>, demostraron que el AN tiene un papel protector contra el desarrollo de la HE, en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Progestágenos  
Administración, dosis y esquemas de tratamiento.

Progestágeno	Vía administración	Dosis	Esquema	Referencia
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	Oral/ Intramuscular	5-10 mg/ 150 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses/una sola dosis	Chandra y col. <sup>6</sup>
Acetato de megestrol	Oral	160-320 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses	Güven y col. <sup>38</sup> Gal y col. <sup>39</sup>
Norestisterona o Noretindrona	Oral	0,35-0,5 mg/ ≥1mg	continua x 6 semanas a 3 meses/10-14 días x 3 meses	Portman y col. <sup>41</sup>
Linestrenol	Oral	0,5 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses	Chandra y col. <sup>6</sup>
Levonorgestrel	Oral	0,75 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses	Bese y col. <sup>34</sup> Buttini y col. <sup>35</sup> Ozdegirmenci y col. <sup>36</sup>
Desogestrel	Oral	0,75 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses	Ozdegirmenci y col. <sup>36</sup>
Drospiperinona	Oral	4 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses	Ozdegirmenci y col. <sup>36</sup>
Dienogest	Oral	2 mg	10-14 días x 3 meses o continua x 6 semanas a 3 meses	Ozdegirmenci y col. <sup>36</sup>

### Progestinas inyectables

Otra vía de administrar las Ps, en el tratamiento de la HE, es la vía parenteral, específicamente la intramuscular (IM). El progestágeno más comúnmente y frecuentemente usado es el AMP de depósito, en dosis de 150 mg, por vía intramuscular, cada 3 meses (Tabla 2). Esta progestina está bastante bien indicada en paciente menopáusicas o post-menopáusicas o con resistencia parcial a la terapia oral.

### Dispositivo intrauterino liberador de progestina

El levonorgestrel (LNG) es una Ps de segunda generación, común en anticonceptivos orales. Nisker y col.<sup>42</sup> en 1988, en-

contraron una incidencia de CE de 17,2%, en conejas a las cuales se les había colocado un dispositivo intrauterino, portador de LNG, en uno de los cuernos uterinos, en comparación con las conejas controles que presentaron una incidencia del 42,4% de CE, diferencia que fue significativa ( $p<0,05$ ). El dispositivo intrauterino (DIU) portador y liberador de LNG, es actualmente una opción de tratamiento de la HE<sup>6,7</sup>. Este DIU contiene un depósito de 52 mg de LNG, y se reemplaza cada 5 años. El DIU liberador de Ps libera una dosis alta de Ps al endometrio, con efectos sistémicos mínimos, y es un tratamiento eficaz para tratar la HE<sup>35</sup>. Con el DIU-LNG se consigue una concentración del LNG en el endometrio, 100 veces mayor que

cuando se administra por vía oral<sup>43</sup>. Esta es una opción para pacientes con riesgo de EVT o cuando el cumplimiento del tratamiento es un problema<sup>7</sup>. Con el DIU-LNG más del 50% de las pacientes, desarrollará amenorrea dentro de los 6 meses posteriores a la inserción<sup>44</sup>. Las pacientes con HE tratadas con el DIU-LNG, muestran un endometrio histológicamente normal, después de 6 meses de tratamiento<sup>6</sup>. Pacientes perimenopáusicas con HE sin atipias, tratadas con DIU-LNG, mostraron una tasa de curación o regresión total del 88,1% después de 1 año de uso del DIU<sup>45</sup>. Varma y col.<sup>46</sup>, reportaron una regresión histológica del 90%, en pacientes con HE, y Vereide y col.<sup>47</sup> encontraron una remisión del 100% en pacientes con HE, que usaron del DIU-LNG.

### Tratamiento y seguimiento

Singh y col.<sup>48</sup>, mencionaron 3 principios básicos en el tratamiento de la HE: 1.- descartar la presencia de una neoplasia maligna endometrial coexistente; 2.- prevenir el desarrollo/progresión de malignidad endometrial; 3.- ofrecer el plan de tratamiento que mejor se adapte a las necesidades de la paciente.

En septiembre de 2023, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)<sup>49</sup>, mencionó, que no hay suficientes evidencias para recomendar ningún agente progestacional de uso oral, sobre otro, y estas pacientes que han sido tratadas con Ps orales deben ser evaluadas histológicamente, después de los 3 a 6 meses de la terapia. La primera opción, es la resolución o regresión completa de la HE, la biopsia mostrará un endometrio atrófico, secretor o proliferativo. La segunda opción, es la resolución o regresión parcial de la HE, es decir, la biopsia endometrial (BE) revelará una HE, pero sin atipia. La tercera opción es la persistencia de la HE sin cambio alguno en la BE, posterior al tratamiento. La cuarta opción es la progresión de la HE al CE; el ACOG menciona que en aquellos ca-

sos donde la regresión es parcial o no hay ninguna regresión, se puede considerar 3 a 6 meses más de tratamiento dependiendo del caso, y si no hay respuesta, se debe considerar la opción quirúrgica definitiva<sup>49</sup>. Tampoco hay datos que determinen la duración óptima de la terapia con progesterona o con Ps; esto es particularmente importante en las mujeres en edad reproductiva que desean mantener la fertilidad, ya que, sin tratamiento continuo, es probable que el riesgo de recurrencia aumente con el tiempo, sobre todo en las pacientes que presentan factores de riesgo como anovulación u obesidad. En estas pacientes, el tratamiento con Ps, debe ser oral, continuo o cíclico, durante 3 a 6 meses o más, hasta que la HE reivierta, determinado por la BE<sup>25</sup>.

Diferentes autores recomiendan el tratamiento con Ps oral o inyectable, durante 3 a 6 meses, con control histológico por BE al terminar la terapia<sup>7,25,49,50</sup>. El tratamiento de la HE con Ps por cualquier vía de administración es eficaz. Gunderson y col.<sup>25</sup>, han reportado una resolución completa de la HE del 66% en un plazo de 39 meses, con el uso de Ps. Gallos y col.<sup>50</sup>, encontraron al comparar el uso del DIU-LNG con el uso de Ps por vía oral, que el primero es más efectivo en lograr la regresión completa de la HE compleja (92% vs 66%) y de la HE simple con atipia (90% vs 69%), aunque la respuesta completa de la HE sin atipia, ha sido reportada como similar (96% vs 86%).

Según el ACOG<sup>49</sup>, hay datos limitados sobre la superioridad del DIU-LNG sobre las Ps orales, en la regresión de la HE con atipias y NIE. Sin embargo, esta sociedad recomienda el DIU-LNG como medicación de primera línea, sobre todo en pacientes con HE sin atipias.

### Otras terapias

#### Danazol

El danazol, es un andrógeno sintético, derivado de la 17 $\alpha$ -etiniltestosterona, que suele utilizarse como opción de trata-

miento para la endometriosis<sup>51</sup>. El danazol induce un efecto hipoestrogénico al inhibir la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), produciendo atrofia endometrial<sup>52</sup>. Varios estudios han demostrado los efectos significativos del danazol contra el HE<sup>53-55</sup>, siendo sugerido como una alternativa eficaz y segura, para el tratamiento de la HE<sup>54</sup>. Los DIU que contienen danazol (DIU-D), se ha mencionado que podrían ser un método novedoso, alternativo y eficaz para el tratamiento de la HE<sup>56</sup>. Los efectos secundarios del danazol tales como el aumento de peso, calambres musculares, acné, seborrea, disminución del tamaño de los senos, caída del cabello, hirsutismo y engrosamiento de la voz, están relacionados con su acción androgénica; también se ha mencionado que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres con endometriosis<sup>57,58</sup>.

### Genisteína

La genisteína, es un isoflavonoide extraído de los productos de soja, que es un conocido inhibidor de las proteínas tirosinaquinasa y tropoisomerasa II<sup>59,60</sup>. Se ha demostrado que la genisteína suprime los genes inducidos por estrógenos, como c-fos y c-jun, así como la IL-1 $\alpha$  y TNF- $\alpha$ , a través de vías mediadas por citoquinas y de los RE<sup>61</sup>. La administración de la aglícrona de genisteína a 19 pacientes, a razón de 54 mg diarios, durante 6 meses, provocó una tasa de respuesta positiva del 42% en mujeres premenopáusicas con HE sin atipia, asimismo mostraron una mejoría significativa de los síntomas; igualmente, se encontró una reducción significativa en la tinción de los ER- $\alpha$  y PR, y una tinción mejorada para ER- $\beta$ 1, con regresión completa del sangrado<sup>62</sup>. Los resultados de los diferentes estudios impulsan el uso de aglícrona de genisteína para el tratamiento de la HE, particularmente en pacientes sin atipia. Sin embargo, se necesitan más estudios y ensayos clínicos para establecer a la genisteína como un fármaco potente para el tratamiento de la HE.

### Metformina

La metformina o N, N-dimetilbiguanida, es una bioguanida que se utiliza en diferentes patologías, entre ellas, la resistencia a la insulina<sup>63</sup>. La metformina se ha asociado a la aparición de la HE<sup>64</sup>. La metformina ha demostrado que tiene efectos antiproliferativos, antiinvasivos y antimetastásicos, en múltiples cánceres<sup>65</sup>. Xie y col.<sup>66</sup>, demostraron que la metformina induce la expresión de los RP a nivel de las células endometriales hiperplásicas, por lo que se podría mejorar la eficacia de la terapia con Ps o superar la resistencia a la Ps, causada por el agotamiento de RP, en terapias a largo plazo. Erdemoglu y col.<sup>67</sup>, demostraron los efectos antiproliferativos de la metformina en endometrio de ratones tratadas con E<sub>2</sub> o tamoxifeno. Varios estudios han establecido a la metformina, como agente antiestrogénico eficaz, en el control de la HE sin y con atipias<sup>64,68,69</sup>.

### Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas

El endometrio posee receptores de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y los agonistas de la GnRH pueden competir y regular negativamente estos receptores. Los análogos de la GnRH suprimen el eje hipotálamo pituitario ovárico, inhibiendo la liberación de la FSH y LH por parte de la glándula pituitaria, y, por lo tanto, no hay estímulo de los ovarios para producir Es. Por lo anterior, los análogos de la GnRH tienen un efecto antiproliferativo directo sobre las células endometriales<sup>70</sup>, y producen apoptosis de las células endometriales<sup>71</sup>. Se ha empleado una ampolla de estos compuestos (3,75 mg por vía IM cada 28 días, durante 6 meses), en el tratamiento de pacientes con HE sin y con atipias, sin embargo, el 25% de las pacientes mostraron recurrencia de la HE dentro de los 16 meses de la finalización de la terapia<sup>72</sup>. Agorastos y col.<sup>73</sup>, trataron pacientes con HE sin y con atipias con 3,75 mg de acetato de leuprolide (análogo de la GnRH) y tibolona, como terapia “add-back”, y lograron una completa remisión en todas

las pacientes, pero con un 19% de recurrencia dentro de los 2 años posteriores al cese del tratamiento.

Las desventajas del uso de estos análogos de la GnRH son el alto costo, los síntomas climatéricos y la descalcificación ósea por el uso prolongado de ellos.

### **Posibles futuras terapias**

La HE es una enfermedad compleja que puede ser tratada de diferentes formas simultáneamente, para lograr un tratamiento eficaz. Con el avance en el conocimiento sobre la biología molecular y las vías relacionadas con la progresión de una enfermedad particular, la era de las terapias dirigidas se han convertido en un área o campo de investigación prometedora. Para el desarrollo de agentes terapéuticas de la HE, se requiere una investigación cuidadosa sobre las modulaciones moleculares en la HE y el CE. Dado que la HE es básicamente un problema hormono-dependiente, relacionado con expresiones elevadas de los RE, expresiones bajas y/o respuesta inadecuada de los RP, las investigaciones apuntan hacia el desarrollo de nuevos tratamientos para dicha enfermedad<sup>6</sup>. Sin embargo, para tratar o curar mejor esta patología endometrial, se requiere un conocimiento más profundo de las funciones de RE $\alpha$ , RE $\beta$  o GPRE y sus interacciones.

### **Antagonistas de la GnRH**

Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (anGnRH), son moléculas que actúan en la adenohipófisis, como inhibidores competitivos de los receptores de GnRH (GnRHR), compitiendo contra la GnRH endógena, y una vez que se unen a este receptor, causan la supresión inmediata del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG), con una disminución rápida y sostenida de los niveles de gonadotropina y hormonas sexuales, a través de la regulación negativa, previniendo picos prematuros de hormona luteinizante (LH)<sup>16</sup>. Estos pueden usarse durante cualquier momento de la fase folicular<sup>16</sup>. La supresión del eje

HPG está relacionada con la dosis, con dosis más bajas se logra una supresión parcial, y dosis más altas, una supresión completa<sup>16</sup>. Los antagonistas de GnRH inducen un inicio rápido de los efectos clínicos, sin el efecto “flare-up” que se observa con los agonistas, y tienen efectos terapéuticos inmediatos, entre 24 a 72 horas, y una vez concluido este tratamiento, la supresión hormonal cesa rápidamente, con normalización de la función gonadal en pocos días, garantizando un aumento de la concentración de GnRH<sup>16</sup>. La ventaja de los anGnRH es su administración por vía oral, además algunos se administran por la vía subcutánea tales, como el acetato de cetrorelix, el acetato de ganirelix y el Nal-Glu.

El elagolix, el relugolix y el elagolix se administran por vía oral<sup>16</sup>. La dosis y la duración de los anGnRH, dependerán de la patología a tratar. El uso de los antagonistas de la GnRH tiene un futuro en el tratamiento de la HE; su empleo oral presenta una ventaja sobre los agonistas<sup>16</sup>.

Las desventajas del uso de los anGnRH, igual que los agonistas, son su alto costo, los síntomas climatéricos y la descalcificación ósea por el uso prolongado de ellos.

### **Antiestrógenos o moduladores selectivos de receptores estrogénicos**

Estos medicamentos compiten con los ligandos de los RE, provocando una regulación negativa de ellos<sup>6</sup>. El fulvestrant (ICI 182,780), es un antagonista no esteroideo del RE que bloquea el RE e inhibe los efectos proliferativos del E en las células tumorales<sup>74</sup>. Igualmente, Long y col.<sup>75</sup> demostraron que este antiestrógeno, también inhibe la aromatasa a nivel celular, ya que se deduce porque afecta la acción de los Es por dos vías diferentes. Se ha usado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas y actúa produciendo la degradación de los RE<sup>76</sup>. El acolbifeno (EM-652) y el EM-800, son antiestrógenos no esteroideos que reducen el peso uterino y la expresión de los

RE a nivel uterino/vaginal <sup>77</sup>. El acolbifeno parece ser más eficaz que el fulvestrant para inhibir el CE y la proliferación de las células endometriales inducida por el E<sub>2</sub> <sup>78</sup>. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los antiestrógenos o SERM, pueden ser beneficiosos para tratar la HE, al reducir la expresión de RE y actuar como agentes antiproliferativos, pero se requiere más estudios <sup>6</sup>. El 2-[piperidinoetoxifenil]-3-[4-hidroxifenil]-2H-benzo(b)pirano, es un compuesto no esteroideo, triaretíleno, triarilpropenona antiestrogénico, que se encontró que inhibía el crecimiento uterino <sup>79,80</sup>. La capacidad de este compuesto para inhibir el crecimiento uterino, se atribuye a su capacidad para antagonizar la acción de los Es e inducir la apoptosis <sup>80</sup>. La actividad de este compuesto, también ha sido validada en cultivo celular de células endometriales humanas con hiperplasia atípica, lo que sugiere su uso potencial como una nueva terapia dirigida para HE, mediante la inhibición de la vía de señalización Wnt, así como la inhibición de la vía de supervivencia celular <sup>81</sup>.

### Inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa impiden la producción de E, reduciendo los niveles de los Es <sup>82</sup>. Entre los inhibidores de la aromatasa tenemos el letrozole, el anastrozole y el exemestano, los cuales, se usan comúnmente para tratar el cáncer de mama, y se cree que son útiles en el tratamiento de la CE <sup>83,84</sup>. El anastrozole y el letrozole, reducen el grosor del endometrio en pacientes con HE y CE <sup>85</sup>. Tabatabaie y col. <sup>86</sup>, y El-shamy y col. <sup>87</sup>, recomiendan el uso del letrozole como una buena opción terapéutica para la HE simple sin atipia. Agosastos y col. <sup>88</sup>, han reportado que el anastrozole es otra alternativa para el tratamiento de la HE en mujeres posmenopáusicas obesas.

### Anticuerpos contra citocinas

Las terapias dirigidas a las citocinas inmunitarias elevadas en HE y CE, también podrían ser una opción prometedora <sup>6</sup>. Guo

y col. <sup>89</sup> han demostrado que un anticuerpo neutralizante contra la IL-22 humana, inhibe la proliferación de células estromales del endometrio. Se está estudiando el uso de anticuerpos neutralizantes e inhibidores químicos del IGF-R1, en el CE y podrían tener también aplicabilidad para tratar la HE <sup>90</sup>. Asimismo, se ha demostrado que una quimiocina (motivo C-C), un anticuerpo neutralizante del ligando 2 y un antagonista de CCL 2, inhiben la proliferación de células del estroma endometrial, por lo que podrían, potencialmente, estudiarse para el tratamiento de HE <sup>91</sup>.

### Diindolilmetano (DIM)

Es un fitoquímico e indol de origen vegetal, presente en verduras crucíferas, como el brócoli, las coles de Bruselas, el repollo, la coliflor y la col rizada. Posee propiedades inmunomoduladoras, antineoplásicas, quimopreventivas, antioxidantes y antivirales, además tiene propiedades moduladoras sobre los estrógenos. Su derivado estable y activo, el indol-3-carbinol (IC), el diindolilmetano (DIM) promueve el metabolismo de los estrógenos, al aumentar la formación de metabolitos de 2-hidroxiestrógenos, lo que incrementa la actividad antioxidante. Se sabe que el DIM, causa detención del crecimiento y apoptosis de células de cáncer cervical *in vitro*, aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta actividad *in vivo* <sup>92-95</sup>. En 2010, Del Priore y col. <sup>92</sup>, reportaron el uso de 41 mg de DIM, en 64 pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical 2 y 3, sin embargo, sus resultados no fueron superiores a los del placebo. Leong y col. <sup>96</sup>, demostraron que el DIM tiene un potente efecto citostático y un fuerte efecto antiproliferativo, en células de cáncer endometrial humano. El uso de este agente en el tratamiento de la HE requiere estudios clínicos en un futuro.

### Tratamiento quirúrgico

Cuando se ha completado la maternidad, la opción quirúrgica es quizás la más adecuada.

### Hiperplasia endometrial sin atipias

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) recomienda la histerectomía total (HT) con ooforosalpingectomía bilateral (OSTB), en pacientes menopáusicas y posmenopáusicas con HE sin atipias. En pacientes premenopáusicas, la HT está indicada cuando la maternidad se ha completado o cuando falla el tratamiento médico. Cuando hay progresión a HE con atipias o CE y/o recidiva de la HE, la SOGC recomienda la salpingectomía total bilateral con o sin ooforectomía total bilateral. Esto último, debe ser una decisión individualizada, es decir, de la paciente previa discusión con el médico tratante<sup>6,19</sup>.

### Hiperplasia endometrial con atipias/ Neoplasia intraepitelial endometrial (NIE)

Las recomendaciones del tratamiento quirúrgico de la HE con atipia-NIE son similares a las mencionadas en el manejo de la HE sin atipias<sup>6,19</sup>.

### Histerectomía total

La histerectomía es el tratamiento más adecuado, en la mayoría de los casos de mujeres con HE con atipia/NIE, que no están interesadas en la maternidad, debido al alto riesgo de complicaciones concurrentes y/o al peligro de progresión al CE. La histerectomía extrafascial por cualquier vía, es apropiada para el tratamiento de HE con o sin atipia/NIE. Sin embargo, se debe considerar el riesgo de encontrar una neoplasia maligna concurrente a la HE con atipia/ NIE, por lo que es recomendable abrir el útero para realizar una observación de la cavidad endometrial y/o una congelación intraoperatoria, para realizar una evaluación del endometrio durante la HT<sup>7,48</sup>.

### Otras opciones quirúrgicas

En mujeres con HE con o sin atipias, que tienen contraindicaciones médicas para realizar una cirugía mayor, se ha empleado la ablación endometrial (AE), usando diferentes técnicas como ablación con resectoscó-

pio, con electrocautero, con radiofrecuencia, con balón térmico o con láser. En teoría, la remoción o destrucción del endometrio, podría prevenir la progresión de HE a CE<sup>7</sup>; sin embargo, ninguno de estos métodos, desarrollados originalmente para tratar la menorragia, destruye todo el endometrio, por lo que el uso de estas técnicas es limitado. Hasta que se realicen estudios más amplios con seguimientos más prolongados, la resección o la AE no se pueden recomendar como terapia primaria para la HE<sup>7</sup>. Diferentes autores<sup>6,97</sup> han mencionado que, en la AE, el uso del balón térmico o del resectoscopio es una opción factible, segura y eficaz para tratar la HE simple y compleja con o sin atipias. El ACOG no recomienda el uso de la AE con ninguna técnica<sup>48</sup>.

### CONCLUSIÓN

Es importante entender y comprender el proceso de origen y evolución de la HE y el CE, asimismo, los factores de riesgo que provocan su desarrollo, para entonces lograr un tratamiento adecuado de esas patologías y evitar la progresión de las lesiones premalignas a malignas; igualmente, colocar tratamientos preventivos en pacientes con factores de riesgo. Para HE sin atipia, la terapia con Ps es el tratamiento más utilizado, sin embargo, a veces se requiere histerectomía, porque no haya respuesta adecuada al tratamiento o porque persiste el sangrado o igual progresión de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe ser individualizado, sobre todo en mujeres que han completado su maternidad<sup>6,7,19</sup>.

Además de los tratamientos médicos con progesterona, Ps, danazol, ginesteina, metformina y análogos de la GnRH, el tratamiento novedoso con los antiestrógenos, los antagonistas de la GnRH, los inhibidores de la aromatasa y las citoquinas, podrían dar resultados optimistas para la HE; asimismo, la continuación de estudios de mutaciones y SNP en la biología de HE y CE, ayudará a identificar nuevos agentes terapéuticos dirigidos a mejorar el tratamiento de la HE.

**Financiamiento**

Ninguno.

**Conflictos de intereses**

El autor no tiene conflictos de intereses.

**Número ORCID del autor**

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

**Contribuciones del autor**

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

**Inteligencia Artificial**

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

**REFERENCIAS**

1. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2004; 59(5):368-378. <https://doi.org/10.1097/00006254-200405000-00025>.
2. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021; 81(10):1145-1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>.
3. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022;140(6):1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>.
4. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16(3):107-111. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.70589>.
5. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12(3):257-260. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x>.
6. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Divedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27(1):e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
7. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(5):562-571. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.05.009>.
8. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(6):678. e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>.
9. Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, Nugent D, Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-1811-5>.
10. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34:54-65. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012>.
11. International Agency for Cancer Research. World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO). Corpus uteri. *Cancer Today*. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/24-corpus-uteri-fact-sheet.pdf>.
12. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023; 73(1):17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
13. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: uterine cancer. 2023. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
14. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983; 61(4):403-407. PMID: 6828267.

15. Göl K, Saraçoğlu F, Ekici A, Sahin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2001; 15(1):63-67. PMID: 11293927.
16. Martínez-Núñez EN, Carvallo-Ruiz DE, Núñez-Troconis JT. Gynecological uses of GnRH antagonists: review article. *Obstet Gynecol Int J*. 2022; 13(4):226-238. <https://doi.org/10.15406/ogij.2022.13.00654>.
17. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. International Histological Classification and Typing of Female Genital Tract Tumours. 2nd Ed. New York, NY: Springer-Verlag; 1994: 1-189. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-85014-1>.
18. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103(11):2304-2312. <https://doi.org/10.1002/cncr.21058>.
19. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41(12):1789-1800. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can*. 2020; 42(10):1287.
20. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 69:62-73. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004>.
21. Amezcua CA, Lu JJ, Felix JC, Stanczyk FZ, Zheng W. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2000; 79(2):169-176. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5955>.
22. Abulafia O, Triest WE, Adcock JT, Sherrer DM. The effect of medroxyprogesterone acetate on angiogenesis in complex endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1999;72(2):193-198. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5106>.
23. Figueroa-Casas PR, Ettinger B, Delgado E, Javkin A, Vieder C. Reversal by medical treatment of endometrial hyperplasia caused by estrogen replacement therapy. *Menopause*. 2001; 8(6):420-423. <https://doi.org/10.1097/00042192-200111000-00006>.
24. 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. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318198a10a>.
25. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(2):477-482. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.003>.
26. Brun JL, Belaisch J, Rivel J, Hocké C. Les hyperplasies endométriales résistant aux progestatifs: alternatives aux traitements traditionnels. [Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002; 30(3):244-251. [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(02\)00301-6](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(02)00301-6).
27. Upson K, Allison KH, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Swisher EM, et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(1):36.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.012>.
28. Wang S, Pudney J, Song J, Mor G, Schwartz PE, Zheng W. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia-precursor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003; 88(2):108-117. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(02\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(02)00008-2).
29. Chen X, Zhang Z, Feng Y, Fadare O, Wang J, Ai Z, et al. Aberrant survivin expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance. *Mod*

- Pathol. 2009; 22(5):699-708. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.25>.
30. van Hylekama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(11):2297-2300. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.211482>.
31. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet.* 1999; 354(9190):1610-1611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04394-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04394-9).
32. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1999; 4(2):67-73. <https://doi.org/10.3109/13625189909064007>.
33. Eichner E, Abellera M. Endometrial hyperplasia treated by progestins. *Obstet Gynecol.* 1971; 38 (5):739-42. PMID: 5114224.
34. Bese T, Vural A, Ozturk M, Dagistanli F, Demirkiran F, Tunedemir M, et 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(2):809-813. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00533.x>.
35. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: An Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(3):316-322. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.00981.x>.
36. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akgul MA, Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 72(1):10-14. <https://doi.org/10.1159/000321390>.
37. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multi-center phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol.* 2007; 25(19):2798-2803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8344>.
38. Güven M, Dikmen Y, Terek MC, Ozsaran AA, Itil IM, Erhan Y. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. *Arch Gynecol Obstet.* 2001; 265(4):183-186. <https://doi.org/10.1007/s004040000154>.
39. Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146(3):316-322. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90754-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90754-8).
40. Garza-Flores J, Menjívar M, Cardenas M, Reynoso M, García GA, Pérez Palacios G. Further studies on the antigenadotropic mechanism of action of norethisterone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991; 38(1):89-93. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90406-u](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90406-u).
41. Portman DJ, Symons JP, Wilborn W, Kempfert NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):334-342. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.91>.
42. Nisker JA, Kirk ME, Nunez-Troconis JT. Reduced incidence of rabbit endometrial neoplasia with levonorgestrel implant. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(2):300-303. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90142-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90142-1).
43. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982; 17(6):529-536. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1982.tb01625.x>.
44. Suhonen SP, Allonen HO, Lähteenmäki P. Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am*

- J Obstet Gynecol. 1995; 172(2 Pt 1):562-567. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90573-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90573-1).
45. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. J Gynecol Oncol. 2013; 24(2):128-134. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.2.128>.
46. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-a long-term follow-up study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 139(2):169-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.02.022>.
47. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Ørbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. Gynecol Oncol. 2003; 91(3):526-533. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.07.002>.
48. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
49. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. Obstet Gynecol. 2023; 142(3):735-744. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005297>.
50. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(6):547.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.037>.
51. Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scholer HF. Clinical studies with an anti-gonadotropin-Danazol. Fertil Steril. 1971; 22(2):102-112. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)38045-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)38045-1).
52. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. Hum Reprod Update. 2006; 12(2):179-189. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi049>.
53. Mariani L, Sedati A, Giovinazzi R, Sindaco R, Atlante G. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. Int J Gynaecol Obstet. 1994; 44(2):155-159. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(94\)90071-x](https://doi.org/10.1016/0020-7292(94)90071-x).
54. Soh E, Sato K. Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women. Cancer. 1990; 66(5):983-988. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900901\)66:5<983:aid-cncr2820660530>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900901)66:5<983:aid-cncr2820660530>3.0.co;2-6).
55. Grio R, Piacentino R, Marchino GL, Bocci A, Navone R. Danazol in the treatment of endometrial hyperplasia. Panminerva Med. 1993; 35(4):231-233. PMID: 8202337.
56. Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y, Sakakura K, Kamei K, Nagatani M, Ezawa S. Treatment of endometrial hyperplasia with a danazol-releasing intrauterine device: a prospective study. Gynecol Obstet Invest. 2004; 58(1):42-48. <https://doi.org/10.1159/000077882>.
57. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2003; 9(14):5142-5144. PMID: 14613992.
58. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. Drugs. 2009; 69(6):649-675. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969060-00002>.
59. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. J Biol Chem. 1987; 262(12):5592-5595. PMID: 3106339.
60. Yamashita Y, Kawada S, Nakano H. Induction of mammalian topoisomerase II dependent DNA cleavage by nonintercalative flavonoids, genistein and orobol. Biochem

- Pharmacol. 1990; 39(4):737-744. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90153-c](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90153-c).
61. Lian Z, Niwa K, Tagami K, Hashimoto M, Gao J, Yokoyama Y, Mori H, Tamaya T. Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice. *J Cancer Res.* 2001; 92(7):726-734. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2001.tb01154.x>.
62. Bitto A, Granese R, Triolo O, Villari D, Maisano D, Giordano D, et al. Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia. *Phytomedicine.* 2010; 17(11):844-850. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.024>.
63. Núñez-Troconis, J. Uso de la metformina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(1):128-139. <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.1.14>
64. Shao R, Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):41. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-41>.
65. Núñez-Troconis, J. Uso de la metformina en cáncer ginecológico. *Gac Méd Caracas* 2021;129(1):88-106. <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.1.12>.
66. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, Liao QP. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 126(3-5):113-120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.12.006>.
67. Erdemoglu E, Güney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145(2):195-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.04.034>.
68. Session DR, Kalli KR, Tummon IS, Damarrio MA, Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol.* 2003; 17(5):405-407. <https://doi.org/10.1080/09513590312331290298>.
69. Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 2):465-467. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181719b92>.
70. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Barañao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2003; 18(9):1767-1771. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg356>.
71. Fister S, Günthert AR, Emons G, Gründker C. Gonadotropin-releasing hormone type II antagonists induce apoptotic cell death in human endometrial and ovarian cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2007; 67(4):1750-1756. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3222>.
72. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. *Gynecol Oncol.* 1997; 65(1):102-114. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4639>.
73. Agorastos T, Vaitsi V, Paschopoulos M, Vakiani A, Zournatzi-Koiou V, Saravelos H, et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas.* 2004;48(2):125-132. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.08.008>.
74. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:827724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827724>.
75. Long BJ, Tilghman SL, Yue W, Thianchanawat A, Grigoryev DN, Brodie AM. The steroid antiestrogen ICI 182,780 is an inhibitor of cellular aromatase activity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;

- 67(4):293-304. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(98\)00122-8](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(98)00122-8).
76. Scott SM, Brown M, Come SE. Emerging data on the efficacy and safety of Fulvestrant, a unique antiestrogen therapy for advanced breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(5):819-826. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.595560>.
77. Sourla A, Luo S, Labrie C, Bélanger A, Labrie F. Morphological changes induced by 6-month treatment of intact and ovariectomized mice with tamoxifen and the pure antiestrogen EM-800. *Endocrinology.* 1997; 138(12):5605-5617. <https://doi.org/10.1210/endo.138.12.5560>.
78. Tremblay A, Tremblay GB, Labrie C, Labrie F, Giguère V. EM-800, a novel antiestrogen, acts as a pure antagonist of the transcriptional functions of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 1998; 139(1):111-118. <https://doi.org/10.1210/endo.139.1.5702>.
79. Fatima I, Chandra V, Saxena R, Manohar M, Sanghani Y, Hajela K, et al. 2,3-Diaryl-2H-1-benzopyran derivatives interfere with classical and non-classical estrogen receptor signaling pathways, inhibit Akt activation and induce apoptosis in human endometrial cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 348(1):198-210. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.08.018>.
80. Chandra V, Fatima I, Saxena R, Kitchlu S, Sharma S, Hussain MK, et al. Apoptosis induction and inhibition of hyperplasia formation by 2-[piperidinoethoxyphenyl]-3-[4-hydroxyphenyl]-2H-benzo(b)pyran in rat uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(4):362.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.05.024>. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(1):84.
81. Chandra V, Fatima I, Manohar M, Popli P, Sirohi VK, Hussain MK, et al. Inhibitory effect of 2-(piperidinoethoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2H-benzo(b)pyran (K-1) on human primary endometrial hyperplastic cells mediated via combined suppression of Wnt/β-catenin signaling and PI3K/Akt survival pathway. *Cell Death Dis.* 2014; 5(8):e1380. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.334>.
82. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(12):2051-2063. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01587.x>.
83. Bershtein LM, Maksimov SIa, Danilova MA, Gershfel'd ÉD, Boiarkina MP, Khadzhimba AS, et al. [Effectiveness of aromatase inhibitors in comparison with metformin for neoadjuvant treatment in patients with endometrial cancer]. *Vopr Onkol.* 2011; 57(6):737-741. Russian. PMID: 22416390.
84. Lai CH, Huang HJ. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18(1):29-34. <https://doi.org/10.1097/01.geo.0000192994.37965.c6>.
85. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(5):1105-1109. <https://doi.org/10.1185/03007990902860549>.
86. Tabatabaie A, Karimi Zarchi M, Dehghani-Tafti M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, Dehghani A. Comparing letrozole with medroxyprogesterone acetate (MPA) as hormonal therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in adult and middle-aged women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34(6):552-555. PMID: 24601050.
87. El-shamy M, Gibreel A, Refai E, Sadek E, Ragab A. Aromatase inhibitor "letrozole" versus progestin "norethisterone" in women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a prospective cohort trial. *Middle East Fertil Soc J.* 2012; 17(2):111-115. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2011.11.005>.
88. Agorastos T, Vaitsi V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Re*

- prod Biol. 2005; 118(2):239-240. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.07.002>.
89. Guo Y, Chen Y, Liu LB, Chang KK, Li H, Li MQ, Shao J. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6(10):2011-2020. PMID: 2133578.
90. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5:76. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00076>.
91. Li MQ, Li HP, Meng YH, Wang XQ, Zhu XY, Mei J, Li DJ. Chemokine CCL2 enhances survival and invasiveness of endometrial stromal cells in an autocrine manner by activating Akt and MAPK/Erk1/2 signal pathway. *Fertil Steril.* 2012; 97(4):919-929. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.049>.
92. Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, Restivo AM, Malanowska-Steaga J, Arslan AA. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):464-467. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.060>.
93. Dalessandri KM, Firestone GL, Fitch MD, Bradlow HL, Bjeldanes LF. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer.* 2004;50(2):161-167. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc5002\\_5](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5002_5).
94. Chen DZ, Qi M, Auborn KJ, Carter TH. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J Nutr.* 2001;131(12):3294-3302. <https://doi.org/10.1093/jn/131.12.3294>.
95. Savino JA 3rd, Evans JF, Rabinowitz D, Auborn KJ, Carter TH. Multiple, disparate roles for calcium signaling in apoptosis of human prostate and cervical cancer cells exposed to diindolylmethane. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(3):556-563. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0355>.
96. Leong H, Firestone GL, Bjeldanes LF. Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor- $\alpha$  expression. *Carcinogenesis.* 2001; 22(11):1809-1817. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.11.1809>.
97. Järvelä I, Tekay A, Santala M, Jouppila P. Thermal balloon endometrial ablation therapy induces a rise in uterine blood flow impedance: a randomized prospective color Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(1):65-70. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00317>.