

CONSENSO GINECOLOGIA FASGO 2022

SANGRADO UTERINO ANORMAL

COORDINACION:

Rosana Molina

- Médica Especialista en Ginecología
- Especialista en Ginecología Endocrina y la Reproducción
- A cargo de Consultorio de Climaterio Servicio de Ginecología Hospital Rivadavia
- A cargo del Departamento de Climaterio y Osteoporosis de Halitus Instituto Médico
- Docente de UBA Facultad de Medicina
- A cargo del IAR Internado rotatorio de Tocoginecología UBA
- Miembro Titular de SOGIBA y AAPEC

Maria Belen Perez Lana

- Medica
- Especialista en Ginecología y Obstetricia
- Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Especialista en Estadística aplicada a Ciencias de la Salud
- Ex medica de planta a cargo de Sección Endocrinología Ginecológica. Hospital de Clínicas (UBA)
- Docente cursos SOGIBA, FASGO, SAEGRE
- Miembro titular SOGIBA y SAEGRE
- Miembro Comité de Certificación (SAEGRE)

INTEGRANTES

Lia Arribas

- Médica ginecóloga de la Sección de Planificación familiar y guardia del Servicio de Ginecología del Hospital Rivadavia en CABA
- Presidente de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA)
- Miembro plenario de SOGIBA

Alejandra Belardo

- Jefe Sección Endocrinología Ginecológica. Hospital Italiano de Buenos Aires
- Jefe Sección Climaterio, Hospital Italiano de Buenos Aires
- Servicio de Ginecología. Hospital Italiano Buenos Aires. Argentina
- Presidente de AACOG
- Vicepresidente II AAMA
- Prof Adjunta Instituto Universitario Hospital Italiano

Javier Del Longo

- Especialista en Ginecología
- Presidente de la Sociedad Argentina de Endometriosis (SAE)
- Ex presidente de la Sociedad Argentina de Cirugía Ginecológica
- Jefe de Cátedra. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de las Misiones (UCAMII). Posadas, Misiones
- Instructor de Cirugía Laparoscópica del Centro de entrenamiento e investigación en Cirugía Laparoscópica y Miniinvasiva. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes
- Director asociado de los cursos hand on de Histeroscopia. Centro de entrenamiento e investigación en Cirugía Laparoscópica y Miniinvasiva. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes
- Director del Curso Internacional de Cirugía vaginal
- Miembro de AAGL

Alejandra Elizalde Cremonte

- Prof. Titular Cátedra II Clínica Obstétrica
- Facultad de Medicina - Universidad Nacional del Nordeste (UNNE)
- Presidenta Asoc. Latinoamericana de Endoc. Ginecológica (ALEG)
- Presidenta Asoc. Arg. de Perinatología (ASAPER)
- Vicepresidenta 1ª de la Asoc. Arg. de Menopausia y Andropausia (AAMA)
- Maestra Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG)
- Comisión Directiva Federac. Arg. de Soc. de Ginec. y Obstet. (FASGO)
- Comisión Directiva Asociación de Ginecología y Obstetricia de Corrientes (AGOC)

Magali Galarza Taborda

- Rotante Sección Endocrinología Ginecológica y Climaterio Servicio de Ginecología Hospital Italiano Bs As

Laura Giordano

- Médica
- Especialista en Clínica Médica
- Especialista en Hematología
- Médica Hematóloga de Planta (Staff). Servicio de Hematología Clínica y Oncohematología. Hospital Lagomaggiore, Mendoza
- Médica a cargo de Hematología de la Reproducción, perinatología, trombofilia y embarazo, Servicio de Hematología, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza
- Jefa de Trabajos Prácticos Cátedra de Clínica Médica III de la Facultad de Medicina de la Universidad de Mendoza.

Graciela Keklikian

- Prof Adjunta Ginecología UBA
- Jefa de Servicio Ginecología Hospital Tornú CABA
- Presidenta Comité Científico SOGIBA 2023
- Co Directora Capítulo Histeroscopia SACIG

Clelia Magaril

- Médica ginecóloga
- Profesora Adjunta de Ginecología de la UBA
- Ex Jefa de la sección de Climaterio del Hospital General de agudos "J.M.Ramos Mejía" de la Ciudad de Buenos Aires
- Miembro de Honor de la Asociación Médica Argentina
- Miembro Honorario de la Federación Latino americana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM)
- Maestra Latino americana de Climaterio de FLASCYM
- Maestra de Climaterio de la Asociación Argentina para el estudio del Climaterio (AAPEC)
- Fellow del Westminster -College of Canadá
- Miembro del Comité de Ética de AAPEC
- Directora de la sección de tratamientos alternativos de la Asociación Argentina de Andropausia y Menopausia (AAMA)
- Docente de la escuela de Climaterio de la International Menopause Society (IMS)
- Presidente de la Sociedad de Investigación Clínica de la ciudad de Buenos Aires (SIICBA)
- Past Delegada regional de FLASCYM
- Past Delegada científica de FLASCYM
- Miembro de Honor de varias Sociedades de Climaterio y de Ginecóloga de Latinoamérica (Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú...)
- Autora y coautora de muchas publicaciones nacionales y extranjeras

Silvia Oizerovich

- Médica ginecóloga
- Especialista en Ginecología infanto juvenil UBA SAGIJ
- Ex Directora de la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva Ministerio de Salud de la Nación Docente adscripta Facultad de Medicina U.B.A.
- Coordinadora de la Diplomatura en Cuestiones de Género y Salud. Facultad de Medicina. Univ. Favaloro
- Presidenta de la Red Iberoamericana de profesionales de la Salud Sexual y Salud Reproductiva REDISSER
- Miembro del comité de salud sexual y reproductiva de FASGO Ex presidenta de AMADA - Ex presidenta SAGIJ

Maria del Carmen Tinari de Platini

- Médica Especialista en Obstetricia y Ginecología
- Especialista en Ginecología InfantoJuvenil y del Adolescente
- Fellow en Ginecología Pediátrica y del Adolescente
- Licenciada en Sociología
- Magister en Psicología Social
- Docente de la Universidad Nacional de Santiago del Estero
- A cargo Comité Adolescencia de la Asociación de Pediatría de Santiago del Estero
- Delegada Provincial Soc. Arg. de Ginecología Infantojuvenil y de Asoc. Méd. Arg. de Anticoncepción. Miembro Comité Científico SAGIJ
- Miembro del Comité de Salud Sexual y Salud Reproductiva de FASGO
- Miembro Comité de Ética Colegio de Sociólogos de Santiago del Estero

INTRODUCCION

Sangrado uterino anormal (SUA) es el nombre que se usa actualmente para los cambios en la menstruación como resultado del aumento de volumen, duración o frecuencia.

El SUA tiene gran importancia por su frecuencia, afectando al 14-25% de las mujeres en edad reproductiva (1,2). Asimismo, afecta negativamente aspectos físicos, emocionales, sexuales y profesionales de la vida de las mujeres, empeorando su calidad de vida (3).

El SUA en los años reproductivos, no relacionado con el embarazo, rara vez pone en peligro la vida, pero con frecuencia altera la vida. Los síntomas con frecuencia interfieren con la calidad de vida y las niñas y mujeres afectadas por SUA crónico gastan cantidades significativas de recursos personales en productos menstruales y tratamientos.

Estas mujeres son un 30% menos productivas en el trabajo y, en consecuencia, sufren una reducción similar de los ingresos (4,5). Para los países de bajos recursos, la combinación de mala nutrición, la falta de acceso a una terapia simple con reemplazo de hierro y el síntoma de sangrado menstrual abundante (SMA) son colectivamente responsables de la epidemia mundial de anemia por deficiencia de hierro, una circunstancia que establece una población embarazada vulnerable a la hemorragia periparto y sus secuelas, incluida la muerte.

La prevalencia de SUA en los años reproductivos es alta; se estima que afecta al 30% de todas las mujeres en algún momento de su vida. Aproximadamente el 5% busca atención cada año; y hasta el 30% de todas las visitas a ginecólogos son por un síntoma de SUA.

Existe evidencia de que, incluso en los países desarrollados, solo alrededor de la mitad de las afectadas realmente buscan atención, y que muchos de las que lo hacen no están satisfechas con los resultados (6,7). Para muchos, la histerectomía sigue siendo una terapia común para quienes tienen acceso a la atención médica.

En 2011, un grupo de expertos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso una clasificación para los trastornos causantes de SUA que facilitó la comprensión, evaluación y tratamiento de esta afección, y permitió comparaciones entre los datos de la literatura científica (8).

Los sistemas FIGO que definen la nomenclatura y los síntomas del SUA en los años reproductivos (Sistema 1) y la clasificación PALM-COEIN de las causas de SUA (Sistema 2) están diseñados para facilitar la investigación, la educación y la prestación de una atención clínica óptima para las mujeres afectadas.

Parte integral de este desarrollo ha sido la decisión de cesar el uso de términos mal definidos e inconsistentemente utilizados como menorragia, metrorragia y sangrado uterino disfuncional, por nombrar algunos, y reemplazarlos con un conjunto de términos y definiciones que son relativamente fáciles de entender y traducir al espectro de idiomas utilizados por los proveedores médicos y las pacientes a nivel mundial (9,10).

La utilización de estos sistemas requiere un enfoque disciplinado para obtener una historia menstrual, investigaciones de laboratorio relativamente simples y el uso apropiado de técnicas de imagen accesibles para la mayoría de los médicos de todo el mundo.

Definiciones:

El SUA es un síntoma, común en las mujeres, no un diagnóstico. El término se utiliza para describir el sangrado que ocurre fuera de los percentiles 5 a 95 basados en la población general para la regularidad menstrual, la frecuencia, la duración y el volumen (Tabla 1).

El sangrado anormal se considera crónico cuando ha ocurrido durante la mayor parte de los seis meses anteriores, o agudo cuando un episodio de sangrado abundante justifica una intervención inmediata por el impacto hemodinámico de la paciente.

El sangrado intermenstrual es un sangrado que ocurre entre períodos menstruales normales.

Tabla 1: Definiciones de normalidad para parametros clinicos de sangrado (11)

PARAMETRO CLINICO	TERMINO DESCRIPTIVO	NORMALIDAD (percentil 5-95)
	FRECUENTE	< 24
FRECUENCIA	NORMAL	24-38
	INFRECUENTE	>38
	AUSENTE	SIN SANGRADO
REGULARIDAD (ciclo por ciclo)	REGULAR	Variacion 2-20 dias

	IRREGULAR	Variacion >20 dias
	PROLONGADO	>8
DURACION DEL SANGRADO	NORMAL	4.5-8
	ACORTADO	<4.5
	ABUNDANTE	>80
VOLUMEN SANGRADO (ml)	NORMAL	5-80
	ESCASO	<5

El acrónimo PALM-COEIN facilita la clasificación, con PALM refiriéndose a etiologías estructurales (pólipo, adenomiosis, leiomioma, neoplasia maligna e hiperplasia), y COEIN refiriéndose a etiologías no estructurales (coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénica, no clasificada de otra manera). Tabla 2 (12).

La causa exacta del SUA no estructural es incierta, pero se cree que expresa una alteración del eje hipotálamo- hipofiso- gonadal- uterino. La mayoría de los episodios se deben a una alteración de la función ovárica. Alrededor del 80% son causadas por anovulación, y un 20% por un endometrio atrófico o disfunciones del cuerpo lúteo.

Aunque el útero es a menudo la fuente, cualquier parte del tracto reproductivo femenino puede resultar en sangrado vaginal.

Tanto el comienzo de la menstruación como el cese de la misma involucran mecanismos múltiples y complejos. Algunos de estos mecanismos están influenciados por los estrógenos y la progesterona, mientras que otros, son independientes de los niveles hormonales, y están relacionados con la función plaquetaria normal, con la

liberación de sustancias vasoconstrictoras, y con el sustancial proceso de reepitelización de la superficie endometrial.

La prevalencia de afecciones que causan sangrado anormal varía según la edad. Por ejemplo, la anovulación es más común en adolescentes por inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-gonadas, y en mujeres perimenopáusicas como consecuencia de la declinación de la función ovárica y de la mayor incidencia de diferentes patologías. La prevalencia de lesiones estructurales y neoplasias malignas son más frecuentes en la edad adulta y postmenopausia.

Tabla 2: Clasificación PALM-COEIN (original en idioma inglés)

ESTRUCTURAL		NO ESTRUCTURAL	
P	Polipo	C	Coagulopatía
A	Adenomiosis	O	Ovulatory Disfunction (disfunción ovulatoria)
L	Leiomioma	E	Endometrial
M	Malignidad e hiperplasia	I	Iatrogena
		N	No clasificada

El sistema PALM-COEIN es aplicable después de excluir las causas de sangrado relacionadas con el embarazo (13). Después de excluir el embarazo, la evaluación inicial incluye una historia detallada de sangrado y una historia médica centrada en los factores de riesgo de cáncer de endometrio, coagulopatías, medicamentos en uso, enfermedades concomitantes, así como un examen físico completo centrado en los signos de síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, enfermedades de la tiroides, petequias, hematomas, lesiones vaginales o cervicales, y medida uterina.

Para avanzar en la investigación, se pueden realizar hemogramas, dosaje de ferritina y ecografía ginecológica. Acorde a los resultados se avanzara en la solicitud de estudios (14,15).

En mujeres con bajo riesgo de cáncer de endometrio y ecografía normal, excluyendo causas estructurales como pólipos, fibromas, engrosamiento endometrial u otras neoplasias malignas (clasificadas en el sistema PALM-COEIN), el tratamiento en la mayoría de los casos es farmacológico.

Las lesiones estructurales clasificadas en el sistema PALM-COEIN tienen tratamientos específicos según el diagnóstico.

El objetivo del tratamiento es la reducción del flujo menstrual, reduciendo así la morbilidad y mejorando la calidad de vida.

La terapia farmacológica se considera la primera línea siempre que sea posible. La efectividad y adherencia a esta alternativa está fuertemente ligada a la atención médica y a la excelencia de la relación médico-paciente.

Las intervenciones de emergencia para el sangrado severo que causa inestabilidad hemodinámica incluyen taponamiento uterino, estrógeno intravenoso, dilatación y legrado, y embolización de la arteria uterina. Para evitar riesgos quirúrgicos y preservar la fertilidad, el manejo médico es el enfoque inicial preferido para las pacientes hemodinámicamente estables.

El suministro de información sobre los recursos terapéuticos, su mecanismo de acción, sus beneficios, riesgos, información sobre los resultados esperados y orientación sobre el uso a largo plazo puede ser crucial para la continuidad y adherencia del tratamiento en estas pacientes.

Bibliografía

1. Fraser I.S., Langham S., Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2009;4:179–189.
2. Shapley M., Jordan K., Croft P.R. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract.* 2004;54:359–363.
3. NICE. *Clinical Guideline 44; Heavy menstrual bleeding 2007.* National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf>.
4. Cote I; Jacobs P; Cumming DC. "Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188 (2): 343–8.
5. Frick KD; Clark MA; Steinwachs DM. "Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment". *Women's Health Issues* 2009; 19 (1): 70–8.
6. Liu Z; Doan QV; Blumenthal P; Dubois RW. "A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding". *Value in Health* 2007; 10 (3): 183–94.
7. Fraser IS; Mansour D; Breyman C; Hoffman C; Mezzacasa A; Petraglia F. "Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey". *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2015; Vol. 128 (3):196–200.
8. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S., for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:1–2.
9. Fraser IS; Critchley HO; Munro MG; Broder M. "A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding". *Fertility and Sterility* 2007; 87 (3): 466–76.

10. Fraser IS; Critchley HO; Munro MG; Broder M. "Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding?". *Human Reproduction* 2007; 22 (3): 635–43.
11. Fraser I.S., Critchley H.O., Broder M. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29:383–390.
12. Munro MG; Critchley HO; Broder MS; Fraser IS. "The FIGO Classification System ("PALM-COEIN") for causes of Abnormal Uterine Bleeding in Non-gravid Women in the Reproductive Years, Including Guidelines for Clinical Investigation". *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2011. 113 (1): 3–13.
13. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95(07):2204–2208.
14. Babacan A, Gun I, Kizilaslan C, et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(03):764–769.
15. Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)- pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;40:68–81.

CAUSAS ESTRUCTURALES BENIGNAS Y SU TRATAMIENTO

1. PÓLIPOS DE ENDOMETRIO

Los pólipos endometriales son proliferaciones focales del endometrio constituidas por cantidades variables de glándula, estroma y vasos sanguíneos. El componente glandular siempre presenta algún grado de desorden arquitectural, que puede ser funcional o atrófico según la edad de la paciente. (1)

Su prevalencia es mayor en pacientes con obesidad, síndrome metabólico y dislipidemias (2). Asimismo, constituyen la patología endometrial más frecuentemente asociada con el uso de tamoxifeno. La malignización de pólipos endometriales asociados a tamoxifeno no parece estar relacionada con la duración del tratamiento ni con el tamaño del pólipo. (3)

Aproximadamente el 95 % de los pólipos endometriales son benignos: el hallazgo de hiperplasia atípica o carcinoma ocurre sólo en el 0.5 a 5 % de los pólipos en distintas series, siendo el riesgo mayor en mujeres con factores de riesgo endometrial – por ejemplo, síndrome de Lynch, síndrome de Cowden o con sangrado de la postmenopausia. (4)

La presencia de pólipos múltiples y/o endometrosis pueden ser un factor de riesgo para la recurrencia. (5)

Son una de las causas más frecuentes de SUA; el sangrado intermenstrual es el patrón de sangrado más común. También pueden ser asintomáticos y aparecer como hallazgo incidental en una ecografía transvaginal o una histeroscopia solicitadas por otro motivo.

En pacientes premenopáusicas, los pólipos no tratados, pueden persistir, crecer o resolverse espontáneamente. La resolución espontánea es esperable en pólipos únicos y menores a 1 cm (6,7).

En pacientes con deseo genésico, no existe evidencia de que los pólipos se asocien a riesgo de aborto espontáneo o resultados obstétricos desfavorables. Con respecto a su impacto en la fertilidad varios estudios sugieren que interfieren en la implantación embrionaria y que la polipectomía es beneficiosa en pacientes estériles. Un estudio prospectivo y randomizado sobre 204 pacientes con pólipos endometriales que realizarían inseminación intrauterina mostró una mayor tasa de embarazo en el grupo en que se realizó la polipectomía previa al tratamiento (8,9).

La **ecografía transvaginal** es el diagnóstico por imágenes de primera línea para la evaluación de pacientes con SUA, por su accesibilidad y bajo costo.

La **histeroscopia de consultorio** -utilizando una óptica de 2 ó 2.9 mm de diámetro y una camisa con canal operador- es el gold standard para confirmar el diagnóstico, evaluar las características del pólipo, tomar una biopsia dirigida si presenta características sospechosas o la paciente tiene factores de riesgo endometrial, y en casos seleccionados, realizar la polipectomía, técnica desarrollada por el prof.S. Bettocchi en 2004 y conocida como “see and treat”.(10,11)

Los pólipos pueden crecer en cualquier localización de la cavidad uterina y ser únicos o múltiples, sésiles o pediculados. Según su aspecto endoscópico, se reconocen 3 tipos de pólipos (12):

- **Pólipo adenomatoso:** Es el tipo más frecuente en la edad fértil. Su superficie es rosada y lisa, similar a la del endometrio, si bien no presenta variaciones cíclicas. Su consistencia es blanda, al apoyar la óptica en su superficie, ésta se deprime. La hiperplasia focal polipoide puede presentar un aspecto similar a un pólipo sésil.
- **Pólipo quístico:** Son más frecuentes en la posmenopausia. De consistencia blanda, superficie lisa y color blanquecino-azulado debido a su contenido mucoso, pueden presentar una fina vascularización.
- **Pólipo fibroso:** Más frecuentes en la posmenopausia, representan la involución de un pólipo adenomatoso. Son de color blanco nacarado y consistencia firme.

Tratamiento:

La polipectomía en las pacientes premenopáusicas está indicada en las pacientes sintomáticas y en las siguientes situaciones especiales:

- SUA.
- en tratamiento por esterilidad de baja o alta complejidad
- factores de riesgo para cáncer endometrial
- pólipos mayores de 1.5 cm
- múltiples pólipos
- Pólipos que protruyen por el canal cervical.
- Pólipos asintomáticos persistentes: En pacientes asintomáticas la conducta adecuada es repetir la ecografía transvaginal en postmenstruo luego de 4-6 ciclos.

La polipectomía debe realizarse siempre bajo visión histeroscópica para asegurar la remoción completa del o los pólipos. El procedimiento puede realizarse en el consultorio si se dispone de una óptica e instrumental miniaturizados tales como el

set de Bettocchi con instrumentos mecánicos -graspers, tijeras- o eléctricos; puntero bipolar. (13,14,15) Para ello deben cumplirse las siguientes condiciones:

- a) Tolerancia de la paciente: no debe presentar dolor, disconfort o sudoración durante el procedimiento.
- b) Disponer del instrumental y la destreza adecuados
- c) Pólipo único de tamaño menor a 2 cm y de pedículo estrecho.
- d) Canal cervical permeable.
- e) Relación entre tamaño de pólipo y tamaño de cavidad uterina que permita su abordaje con baja distensión de la cavidad uterina (paciente despierta)

Las cirugías con instrumentos mecánicos son ideales para pacientes con deseo de fertilidad ya que no producen daño térmico en el endometrio.

En los pólipos múltiples, de mayor tamaño o en los casos que no se reúnen las condiciones antes descritas, se aconseja efectuar la polipectomía en quirófano con resectoscopio monopolar o bipolar.

2. ADENOMIOSIS

La adenomiosis es la presencia de glándulas y estroma endometrial en el espesor del miometrio asociado a hipertrofia e hiperplasia reactiva del miometrio adyacente.

Puede presentar distintas configuraciones clínicas: focal, difusa y más raramente quística (16). La adenomiosis focal consiste en la presencia de nódulos circunscritos en la pared anterior o posterior del útero; en la forma difusa numerosos focos de glándulas endometriales y estroma están dispersos en todo el miometrio.

El cuadro clínico incluye SUA, dismenorrea o dolor pelviano y subfertilidad. Es frecuente su asociación con endometrosis y leiomiomas.

Los hallazgos semiológicos típicos de la forma difusa consisten al tacto vaginal en un útero agrandado, de forma globulosa y consistencia disminuida.

La ecografía transvaginal puede revelar engrosamiento de la pared miometrial posterior, quistes miometriales y miometrio heterogéneo.

Una reciente clasificación (18) distingue 2 subtipos de adenomiosis con diferente fisiopatología, clínica y eventual tratamiento:

- a) la adenomiosis intrínseca: afecta solo la mitad interna del miometrio y se genera por invasión directa de la capa basal del endometrio. Puede visualizarse mediante histeroscopia como quistes azulados subendometriales.

b) la adenomiosis extrínseca ocurre en la mitad externa del miometrio, es constituida por la capa superficial del endometrio y se asocia generalmente a endometriosis infiltrativa profunda, pudiendo corresponder a la invaginación en la subserosa de lesiones de endometriosis peritoneal.

La RMN permite cuantificar el engrosamiento de la interfase endometrio-miometrio o "junctional zone" (JZ) que se considera diagnóstico de adenomiosis cuando supera los 12 mm. Otro criterio diagnóstico es si el espesor máximo de la JZ es mayor del 40% del espesor miometrial (17)

Asimismo, la RMN da un mejor diagnóstico diferencial entre adenomiomas y leiomiomas, lo que es de gran utilidad si se debe planificar una cirugía conservadora de la fertilidad.

Tratamiento: La adenomiosis puede recibir tratamiento médico o quirúrgico de acuerdo a los síntomas y deseo genésico de la paciente.

Cuando la paciente es sintomática y no desea un futuro embarazo, la histerectomía es el tratamiento de elección para la adenomiosis difusa o focal.

En pacientes que desean un ulterior embarazo, puede intentarse el tratamiento hormonal para reducir los síntomas de SUA y dismenorrea. El DIU con levonorgestrel es la primera elección por su eficacia para controlar el sangrado y la dismenorrea. Otra opción es el uso de dienogest vía oral sin interrupción. El antagonista de GnRH, elagolix, está siendo evaluado en múltiples protocolos para el tratamiento de adenomiosis aislada o asociada a miomas. Cuando se suspende el tratamiento para buscar el embarazo el sangrado suele recurrir a los 6 meses de la interrupción.

Si bien los anticonceptivos combinados son usados frecuentemente como tratamiento para la dismenorrea, hay escasa evidencia de sus beneficios en la adenomiosis

Otras alternativas de tratamiento: En pacientes con paridad cumplida, o con contraindicaciones para la cirugía, la embolización de las arterias uterinas (UAE) puede ser una alternativa para reducir los síntomas.

En pacientes con deseo genésico la cirugía conservadora con resección en cuña de los adenomiomas es una alternativa en estudio con algunos resultados positivos en la reducción de los síntomas. Las pacientes deben ser advertidas del riesgo aumentado de rotura uterina durante el embarazo (mayor al de las miomectomías). A diferencia de los miomas, los adenomiomas no presentan un buen plano de clivaje con el miometrio circundante y la fibrosis puede dificultar la sutura.

3. LEIOMIOMAS

Los leiomiomas uterinos son los tumores pélvicos benignos más frecuentes en la mujer.

Crecen a partir de las células de músculo liso del miometrio y están constituidos por grandes cantidades de matriz extracelular que contiene colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Una estructura muy importante es la *pseudocápsula* del mioma: Esta estructura es una red de fibras de colágeno, neurofibras y vasos sanguíneos que se forma en torno al mioma como resultado del fenómeno de paulatina compresión e isquemia del miometrio sano subyacente. La superficie de la pseudocápsula fija el mioma al miometrio mediante dichas fibras de colágeno y vasos. Durante la miomectomía la identificación de la pseudocápsula señalará el *plano de clivaje entre mioma y miometrio sano* (19).

Según su localización los miomas pueden ser subserosos, intramurales o submucosos. Los miomas submucosos sólo representan entre el 5 y 10% del total de miomas, pero son los responsables de SUA, esterilidad y aborto recurrente. A veces pueden asociarse a dismenorrea y dolor pelviano

También pueden ocasionar SUA los miomas intramurales, dependiendo de su número y tamaño. El sangrado se produce por el alto grado de vascularización que rodea a los miomas, y la deficiente contractilidad del miometrio vecino; así como también por fenómenos de necrosis y ulceración de los mismos. (20)

La **ecografía transvaginal** es el diagnóstico por imágenes de primera línea para la evaluación de estas pacientes.

La **histeroscopia de consultorio** es el gold standard para evaluar la localización, tamaño, número, vascularización y grado de compromiso intramural de los miomas, y así definir la mejor estrategia terapéutica para cada caso:

- Localización: Aquellos cuya base de implantación se encuentre próxima a la zona cornual merecerán un tratamiento quirúrgico más cauteloso ya que el espesor miometrial es menor en estas áreas, lo que aumenta el riesgo de perforación durante su resección histeroscópica. Asimismo, los miomas de implantación baja –próxima al cérvix– plantean la dificultad de su vecindad con los pedículos vasculares uterinos.
- Clasificación: De acuerdo a la clasificación de miomas de la ESGE y del consenso de F.I.G.O. 2011 podemos reconocer 3 subtipos asociados a SUA:

Mioma tipo 0: mioma submucoso que está totalmente dentro de la cavidad uterina.

Mioma tipo 1: mioma submucoso con una porción intramural menor al 50% de su volumen total.

Mioma tipo 2: impronta de mioma submucoso con una porción intramural mayor al 50% de su volumen total.

- **Factor Ratio:** Es la relación entre el tamaño del mioma y el tamaño de la cavidad uterina (relación contenido/continente,) ya que con un mioma de igual tamaño el grado de dificultad quirúrgica será superior en un útero más pequeño que en uno de mayor tamaño.

Tratamiento: El tratamiento de elección de los miomas submucosos es su exéresis por vía histeroscópica.

En el caso de los **miomas G0** (totalmente dentro de la cavidad y pediculados) puede realizarse su extracción completa con resectoscopio mono o bipolar en quirófano. Recientemente el prof D. Haimovich propuso su tratamiento en consultorio realizando simplemente la sección de su pedículo con energía laser y set de Bettocchi. Si por dimensiones no se consigue la extracción de este por el canal endocervical, tras realización de biopsia, deja al mioma libre en cavidad y realiza un control ecográfico a los 2 meses, constatando la desaparición o licuefacción del mioma. En el caso de **miomas G1 y G2**, la resección tiene más chances de realizarse de forma completa en un único acto quirúrgico si se realiza en quirófano. Es más seguro el uso de un resectoscopio bipolar en estos casos. Una correcta técnica quirúrgica debe realizar la enucleación del componente intramural, siempre la pseudocapsula, a fin de: a) evitar el sangrado y por ende la anemia postoperatoria y b) generar menos adherencias post quirúrgicas y menor compromiso para la fertilidad (19).

Otras alternativas: Otra opción para conseguir la reducción de la masa de los miomas se trata de la MIOLISIS mediante una fibra apta para el canal de trabajo de 5 Fr, con aplicación directa o guiada por ecografía. La técnica consiste en introducir una fibra radial (emite calor en anillo de 360°) hasta el núcleo del mioma, una vez en posición se libera energía que produce 2 efectos, la vaporización del tejido y la coagulación de la vascularización del mioma. (19)

Hasta lograr las condiciones para la miomectomía histeroscópica la paciente puede recibir tratamiento médico hormonal (ACO combinados) o no hormonal (AINEs. Acido tranexámico) para reducir el sangrado y corregir la anemia. El uso de elagolix ha presentado algunos resultados preliminares alentadores.

4. ANOMALIAS ESTRUCTURALES NO CLASIFICADAS: ISTMOCELE Y MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Finalmente, entre las anomalías estructurales no clasificadas en el sistema PALM COEIN y que pueden originar SUA debemos considerar:

- **Istmocele**

Dado el constante incremento en la indicación de cesárea como vía de terminación del embarazo, el defecto de cicatrización uterina se ha vuelto un hallazgo cada vez más frecuente. Si bien desde hace muchos años son conocidas sus potenciales complicaciones obstétricas - rotura uterina, acretismo placentario y embarazo ectópico cervical- solo recientemente se ha puesto el foco sobre los síntomas ginecológicos que puede ocasionar. Un istmocele puede ser asintomático o causar SUA, dismenorrea, dolor pelviano crónico e infertilidad.

El istmocele consiste en un saco o divertículo ubicado en la pared anterior uterina generalmente a nivel del tercio superior del canal cervical, originado por una cicatrización defectuosa de la histerorrafia. Este defecto se asocia a una disminución variable del espesor miometrial a ese nivel.

Su cuadro clínico más frecuente es un sangrado escaso amarronado postmenstrual. El istmocele genera alteraciones anatómicas y funcionales.

El divertículo se comporta como un reservorio donde se acumula el material mucoso y/o hemático que no fue drenado adecuadamente durante la menstruación, lo que genera el spotting de sangre amarronada durante varios días en el postmenstruo.

Asimismo a ese nivel se genera: a) una zona de pobre contractilidad miometrial, que dificulta el drenaje del flujo menstrual y b) un endometrio inflamatorio con distrofia vascular, focos de adenomiosis y/o endometritis crónica.

Su diagnóstico se realiza mediante ecografía TV, RMN e histeroscopia.

Tratamiento: En pacientes con SUA su tratamiento es quirúrgico y puede ser resecado por vía histeroscópica, laparoscópica o combinada dependiendo de las características de cada caso.

- **Malformaciones arteriovenosas**

Son una causa infrecuente de SUA. Si el sangrado no es severo se han descrito casos con resolución espontánea luego de tratamiento con metilergonovina.

Si el sangrado es de mayor magnitud las alternativas son la embolización de las arterias uterinas o la histerectomía si la paciente no desea un embarazo ulterior.

Bibliografía

1. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1057.
2. Bueloni- Dias FN, Spadoto Dias D, Delmanto LR et al Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause* 2016; 23: 759.
3. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL et al: Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR) *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 535 e1.
4. Clark TJ and Stevenson H: Endometrial polyps and abnormal uterine bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 40: 89-104.
5. Gu F, Zhang H, Ruan S et al: High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive age women. *Fertil. Steril* 2018; 109:493
6. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE et al: Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002, 100:3
7. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V et al The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod* 2017; 32:340.
8. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, et al Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD 009461
9. Perez Medina T, Bajo Arenas J, Salazar F et al . Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632
10. Bettocchi S, Nappi L, Oronzo C, Selvaggi L: Office hysteroscopy. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2004: 31,3: 641-654.
11. Goyal BK, Gaur I, Sharma S et al: Transvaginal sonography versus hysteroscopy in evaluation of abnormal uterine bleeding. *Med J A F India* 2015; 71(2): 120-125.
12. Kekliklián G, Hermida M., Marendazzo P: *Manual y Atlas de Histeroscopia diagnóstica y operatoria* Editorial Ascune 2009
13. Preutthipan S., Herabutya Y Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005, 83: 705.
14. Bettocchi S, Bramante S, Bifulco G et al: Challenging the cervix: strategies to overcome the anatomic impediments to hysteroscopy: analysis of 31052 office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2016; 105: e16-e17
15. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M et al. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009 *JMIG* 2010: 17, 436-448.

16. Bergeron, C.; Amant F; Ferenczy A: The pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynecol.* 2006, 20, 511-521
17. Bazot, M.; Cortez, A.; Darai, E.; Roujer, J.; Chopier, J.; Antoine, J.M.; Uzan, S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Correlation with histopathology. *Hum. Reprod.* 2001, 16, 2427–2433.
18. Kishi, Y.; Suginami, H.; Kumamori, R.; Yabuta, M.; Suginami, R.; Taniguchi, F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012, 207, 114.e1–114.e7.
19. Keklikian G, Hermida M, Di Rosso L, Estoup J. Cirugía mínimamente invasiva en ginecología: Manual práctico para residentes. Dres Editorial Ascune 2021

CAUSAS ESTRUCTURALES ONCOLOGICAS

Las hiperplasias de endometrio con o sin atipias y los tumores malignos epiteliales o mesenquimáticos del cuerpo o cuello uterino son causas infrecuentes de SUA en este grupo de pacientes en edad reproductiva. El sistema PALM-COEIN no fue diseñado para reemplazar las clasificaciones vigentes de la FIGO y de la Organización Mundial de la Salud (WHO) motivo por el cual si en la evaluación de una paciente por SUA se descubre alguna de estas lesiones se debe clasificar, estadificar y tratar según los estándares vigentes (1).

La incidencia de hiperplasia endometrial aumenta con la edad, con una estimación general de 133 por 100 000 años-mujer. Raramente se ve en mujeres menores de 30 años y alcanza su punto máximo en mujeres de 50 a 54 años (1). Los avances en genética han llevado a una nueva comprensión de su patogenia y una modificación de la clasificación tradicional de 4 niveles de simple e hiperplasia compleja con y sin atipia.

En 2014, la Organización Mundial de la Salud modificó la clasificación de 1994 para incluir solo 2 categorías:

(1) hiperplasia sin atipia

(2) hiperplasia con atipia: hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial (EIN). (2,3)

Los factores de riesgo asociados con hiperplasia endometrial con o sin atipia son los mismos que los asociados con **carcinomas endometriales endometrioides** y dan como resultado una exposición del endometrio a estrógenos sin oposición a progestágenos de fuentes endógenas o exógenas (4).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la hiperplasia endometrial se pueden dividir en (5-8):

1) factores menstruales (p. ej., edad avanzada o estado posmenopáusico, nuliparidad o infertilidad, menarquia temprana o menopausia tardía, anovulación, transición menopáusica y/o síndrome de ovario poliquístico);

(2) iatrogenia (p. ej., terapia con estrógenos exógenos sin oposición o tamoxifeno)

(3) comorbilidades (p. ej., obesidad, diabetes, hipertensión o síndrome de Lynch).

Sintomas

En mujeres premenopáusicas, los síntomas incluyen sangrado uterino anormal (p. ej., alteraciones en la regularidad, frecuencia, duración y abundancia del sangrado menstrual), así como sangrado intermenstrual (9). En una revisión sistemática de

mujeres premenopáusicas, el riesgo de carcinoma endometrial fue mayor con sangrado intermenstrual (0,52 %, intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,23 %-1,16 %) en comparación con sangrado menstrual abundante (0,11 %, IC del 95 %, 0,04 %-0,32 %) (10).

Debe investigarse cualquier caso de sangrado posmenopáusico.

Hallazgos físicos

Los hallazgos del examen físico pueden ser normales o incluir un índice de masa corporal (IMC) elevado y características del síndrome de ovario poliquístico. Se debe realizar un examen bimanual del útero, seguido de un examen con espéculo, prueba de Papanicolaou si está indicado y una biopsia endometrial.

El muestreo endometrial puede realizarse siguiendo las **pautas publicadas por la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá** (11,12) para:

- el sangrado anormal en mujeres de 40 años o más,
- en aquellas que no responden a la terapia médica
- en mujeres más jóvenes en función de sus factores de riesgo.

La justificación del límite de edad es que los riesgos de hiperplasia endometrial y carcinoma fueron significativamente mayores para el sangrado anormal en mujeres mayores que en mujeres más jóvenes (para edad ≥ 45 años, razón de probabilidad [OR] 3,85; IC del 95 % 1,75-8,49, P = 0,01, para hiperplasia, y OR 4,03; IC 95% 1,54-10,5, P = 0,04, para carcinoma) (13).

En todas las mujeres, un factor de riesgo importante es el IMC: 1 estudio encontró que un IMC de 30 kg/ m² o más mostró un riesgo significativamente mayor de hiperplasia/carcinoma endometrial en comparación con un IMC normal (OR 4,00; IC del 95 %: 1,36-11,74), controlando por edad en mujeres premenopáusicas (14).

En el caso de metrorragia de la posmenopausia, ***se recomienda el muestreo endometrial.***

Herramientas de diagnóstico y vigilancia de la hiperplasia endometrial

Cualquier mujer con sospecha de hiperplasia endometrial o cáncer endometrial debe ser investigada con muestras de tejido endometrial. Hay numerosos dispositivos disponibles para realizar una biopsia endometrial; entre ellos se encuentran Pipelle, Explora, Accurette y Novak.

Métodos de muestreo endometrial

Existe una fuerte evidencia de que cualquiera de los métodos antes mencionados ofrece la confiabilidad, efectividad y tolerabilidad requeridas para diagnosticar la hiperplasia endometrial. Sin embargo, el metaanálisis de Dijkhuizen et al.15 en 2000

que incluye 39 estudios y 7914 pacientes, mostró que el dispositivo Pipelle era el más sensible para diagnosticar hiperplasia endometrial o cáncer endometrial. La sensibilidad diagnóstica del dispositivo Pipelle fue del 91 % y del 99,6 % para detectar cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente, y del 81 % para detectar hiperplasia atípica.

Estos métodos se consideran "enfoques ciegos" y, por lo general, toman muestras de menos del 50 % de la cavidad endometrial. En determinadas circunstancias, es posible que no proporcionen una cantidad suficiente de tejido y, por lo tanto, impidan un diagnóstico adecuado. En tal escenario, serán necesarios métodos adicionales o alternativos para el muestreo del endometrio. Cualquier paciente con una muestra endometrial no diagnóstica o benigna con alta sospecha restante de hiperplasia endometrial o cáncer, sangrado persistente, estenosis cervical, biopsia endometrial fallida o dolor/ansiedad excesivos se le debe ofrecer una estrategia diagnóstica adicional o alternativa. ***La histeroscopia diagnóstica con muestreo dirigido (Biopsia) es el método de investigación preferido en estas situaciones.***

Aportes de la Histeroscopia

La microhisteroscopia es una técnica segura y atraumática que proporciona una evaluación satisfactoria de la cavidad uterina, y es una herramienta eficaz para la detección de lesiones premalignas y estadios tempranos de cáncer de endometrio. Las imágenes obtenidas son de alta calidad permitiendo de ésta manera una aproximación al diagnóstico histológico (15). El diagnóstico final siempre es histológico. El gradiente de sospecha histeroscópica ofrece una guía de utilidad en la selección de los casos y sitios a donde dirigir la biopsia endometrial.

Los criterios morfológicos derivados de la inspección histeroscópica son subjetivos. En el diagnóstico de hiperplasia endometrial, la sensibilidad de la histeroscopia no supera el 78%. No obstante en las pacientes con SUA que necesitan biopsia, ayuda a dirigir la misma bajo visión directa, estableciendo mayor confiabilidad.

Las anomalías y alteraciones morfológicas relacionadas con la hiperplasia endometrial y el cáncer son visibles en todos los casos. La histeroscopia a menudo no es capaz de hacer un diagnóstico diferencial, pero es capaz en el 100% de los pacientes de sospechar un "área atípica" para la biopsia (17).

Hiperplasia de bajo riesgo

La apariencia de la hiperplasia simple es similar a la de un endometrio normal, con distribución glandular normal, pero más gruesa. Esto se puede medir a través de la depresión (> 7 mm) producida por la punta distal del endoscopio (Muesca).

También es posible observar en relieves que incluyen pequeños quistes.

Hiperplasia de alto riesgo

La superficie endometrial muestra proliferación polipoidea así como puentes interpapilares que pueden ser evidentes sobre un fondo hemorrágico. Solo a través de la histología se puede apreciar esta condición. En otros casos se presenta como un endometrio mamelonado, irregular y el histeroscopio deja una muesca mas evidente en la superficie (16).

Riesgo de diseminacion tumoral a través de histeroscopia o infusión salina

Hubo inquietudes sobre la diseminacion de celulas tumorales (carcinoma de endometrio) y la sobreestadificación del cáncer en mujeres previamente investigadas con histeroscopia o histerosonografía por hiperplasia endometrial o cáncer. Desde 2014, el lavado peritoneal no forma parte de la clasificación por etapas del cáncer de endometrio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. No hay ningún estudio prospectivo o retrospectivo que muestre algún resultado adverso para las pacientes con un procedimiento de diagnóstico endoscópico previo (17).

Resumen de la Guía

¿Qué métodos de diagnóstico y vigilancia están disponibles para la hiperplasia endometrial? (18,19):

- El diagnóstico de hiperplasia endometrial requiere un examen histológico del tejido endometrial. La vigilancia endometrial debe incluir muestreo endometrial mediante biopsia endometrial ambulatoria.
- Se debe considerar la histeroscopia diagnóstica para facilitar u obtener una muestra endometrial, especialmente cuando la muestra ambulatoria falla o no es diagnóstica.
- La ecografía transvaginal puede tener un papel en el diagnóstico de hiperplasia endometrial en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.
- Debe realizarse visualización directa y biopsia de la cavidad uterina mediante histeroscopia cuando se haya diagnosticado hiperplasia endometrial dentro de un pólipo u otra lesión focal discreta.
- No hay pruebas suficientes que evalúen la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN) ponderada por difusión o los biomarcadores como ayuda en el diagnóstico/tratamiento de la hiperplasia endometrial y su uso no se recomienda de forma rutinaria.
- Se recomienda utilizar la clasificación histopatológica de hiperplasia endometrial de la Organización Mundial de la Salud de 2014

(1) Si se sospecha cáncer de endometrio, el primer paso para el diagnóstico es la toma de muestras de tejido endometrial con un dispositivo Pipelle en un entorno ambulatorio

- (2) Las pacientes con síntomas recurrentes de sangrado uterino anormal después de la observación inicial o tratamiento médico deben ser reevaluadas con una biopsia endometrial.
- (3) Las pacientes con hiperplasia endometrial deben ser evaluadas en busca de factores de riesgo reversibles y recibir educación y apoyo de sus médicos para tratar y revertir esas condiciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 678:1–6.
2. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:469–78.
3. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135–6.
4. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition ed. Lyon, France: WHO Press; 2014. p. 125–6.
5. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2013; 23:88–93.
6. The Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67–73.
7. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol* 2012; 125:124–8.
8. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016;27: e8.
9. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011; 29:383–90.
10. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 2017; 124:404–11.
11. Renaud MC, Le T. SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:380–1.
12. Singh S, Best C, Dunn S, et al. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women (replaces No. 106, Aug 2001). *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(5 eSuppl): S1–28.
13. Tram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: when should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148:86–9.

14. Wise MR, Gill P, Lensen S, et al. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215. 598.e1–8.
15. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000; 89:1765–72.
16. <https://images.app.goo.gl/UVjaw1EzRjHMh5YE8>
17. Amy L Garcia Office-based Approach to Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding *Clin Obstet Gynecol* 2019 Dec;62(4):712-726.
18. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A.J *Obstet Gynaecol Can.* 2019 Dec;41(12):1789-1800.
19. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline | February 2016

COAGULOPATÍAS EN EDAD REPRODUCTIVA

Las coagulopatías son causa de SUA, correspondiendo a la **letra C de la clasificación FIGO** para el sangrado uterino anormal NO estructural (1,2).

Se realizará su abordaje desde lo estrictamente hematológico, destacando sólo algunos aspectos a considerar en patologías más relevantes en cuanto al sangrado mucoso como su manifestación principal, pero es importante tener presente la clasificación ya que pueden coexistir varios factores al mismo tiempo que pueden ser la causa principal o contribuir a la presentación de un sangrado uterino anormal (3). Por ello es oportuno considerar la evaluación interdisciplinaria para su óptimo manejo.

El término **COAGULOPATÍA** se utiliza para agrupar enfermedades con trastorno de la hemostasia que pueden ser causantes de sangrado uterino anormal.

- HIPOCOAGULABILIDADES CONGÉNITAS, como la enfermedad de von Willebrand (VWD) siendo la tipo 1 la más frecuente y la portadora de hemofilia A o B.
- HIPOCOAGULABILIDADES ADQUIRIDAS, como la falta de síntesis de factores de coagulación por el uso de drogas anticoagulantes, exceso de consumo de factores.
- ALTERACIÓN PLAQUETARIA, cualitativa por alteración en la agregación o adhesión, congénita o adquirida o cuantitativa por descenso en su recuento como por ej. en la PTI.

Hay scores clínicos que valoran la magnitud del sangrado y son orientativos para realizar la derivación oportuna a hematología (3,4).

Múltiples estudios han demostrado que entre el 15 % y el 30 % de las mujeres con SUA tienen un trastorno hemorrágico subyacente. Entre las mujeres que se sabe que tienen un trastorno hemorrágico, el SUA es el síntoma más común (3,4).

La mayoría de los trastornos hemorrágicos no se pueden diagnosticar mediante las pruebas de detección comúnmente disponibles: hemograma con recuento de plaquetas, tiempo de protrombina/relación internacional normalizada (PT/INR) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), que puede ser normal incluso en las pacientes afectadas. Por lo tanto, se deben realizar pruebas de coagulación especiales que incluyan niveles de factores de coagulación y/o agregación y liberación de plaquetas: FVIII:C, VWF:Ag y VWF:RCo, tiempo de sangría prolongado (Ivy o template) o la adhesividad plaquetaria. Estos están disponibles y requieren conocimiento y experiencia para su realización e interpretación. Se sabe que las **variables pre analíticas** tienen un gran impacto en los resultados (4).

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Es la coagulopatía hereditaria más frecuente, en su mayoría las pacientes refieren el antecedente del diagnóstico realizado ante un sangrado excesivo durante la menarca. Siempre es conveniente realizar un interrogatorio dirigido: antecedentes de hemorragia ante desafíos hemostáticos, como hemorragia post parto, intervenciones quirúrgicas, extracciones dentarias u otro procedimiento invasivo, gingivorragia, epistaxis a repetición de duración prolongada, equimosis frecuentes ante pequeños traumatismos y antecedentes familiares de enfermedades hemorragíparas (4-6).

El tratamiento del SUA asociado a VWD varía de acuerdo con preferencias personales, así como a planes de un embarazo próximo o futuro.

- Tratamiento Hormonal/Quirúrgico: El especialista deberá decidir la conducta más adecuada en cada caso en particular.
- Tratamiento con fármacos hemostáticos, se sugiere (5,6):
 - **Antifibrinolíticos:** de fácil acceso. Administración oral y bajo costo.
 - **Ácido tranexámico** 1 gr cada 8 hs o 6 hs. VO, por 4-7 días según la evolución. Buena tolerancia, efectos 2° incluyen: náusea, diarrea y cefalea. (Grado de recomendación 2A).
 - **Desmopresina:** dosis 0.3 µg/kg/día/subcutánea los días 2 y 3 del ciclo, deben utilizarse las ampollas de 15 µg. Recordar que con dosis repetidas se pierde parte de la eficacia hemostática (taquifilaxia), pero se conserva todo el efecto antiurético. Restringir la toma de líquidos a 1 litro/día en los días que reciba la medicación. Los efectos secundarios incluyen: taquicardia, rubor, cefalea, retención de líquidos e hiponatremia. (Grado de recomendación 2A).
 - **Terapia de reemplazo con hemoderivados comerciales o hemocomponentes concentrados de FVIII/VWF:** están reservados para casos de SUA severo o fenotipo severo (VWD3), cuando el síntoma sea grave como para requerir internación, dicha indicación debe ser manejada por hematología. (Grado de recomendación 2A).
 - **Crioprecipitados** 1 unidad cada 5-10 kg de peso, una o dos veces al día. Sólo si son la única opción disponible.

PORTADORAS DE HEMOFILIA

Muchos estudios han evaluado los síntomas hemorrágicos que experimentan las portadoras de hemofilia, los mismos son múltiples al igual que VWD. La correlación entre los niveles de factor de coagulación y el sangrado anormal fue débil e incluso las portadoras con niveles normales de factores mostraron sangrado excesivo. La fisiopatología subyacente del sangrado se cree que estaría relacionada a una respuesta disminuida y menos sostenida al estrés hemostático (4,7).

SANGRADO UTERINO ANORMAL Y ANTICOAGULACIÓN

Es un problema poco reconocido, afecta a aproximadamente al 70 % de las mujeres que menstrúan y reciben anticoagulantes orales por distintas indicaciones: arritmia, reemplazos valvulares, enfermedad tromboembólica venosa (TVP/TEP). En la dosis correcta, rara vez es causa de sangrados espontáneos, por lo que, si estos ocurren, se debe descartar siempre una afección subyacente (3,8,9).

Se debe advertir a las mujeres (sobre todo en la etapa premenopáusica) del potencial impacto de la terapia anticoagulante sobre el sangrado menstrual al momento de iniciar el tratamiento. El sangrado varía según la elección del anticoagulante.

En el contexto agudo, la decisión de suspender los anticoagulantes se basa en el riesgo de trombosis de una paciente individual versus la gravedad del sangrado (8).

Los anticoagulantes reducen el riesgo de eventos tromboembólicos recurrentes y la evidencia reciente sugiere que el efecto de los anticoagulantes en dosis terapéuticas es suficiente para superar el riesgo protrombótico incrementado asociado con los anticonceptivos hormonales. La guía de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) sugiere que la terapia hormonal puede continuarse en pacientes seleccionados después del inicio de los anticoagulantes. Es importante tener en cuenta que se requiere una terapia anticoagulante adecuada para usar de manera segura la terapia hormonal combinada y la terapia de progestágenos solos, ambas asociadas con un mayor riesgo de TEV. Estas terapias deben ser suspendidas antes de suspender los anticoagulantes (3,8-10).

Manejo de SUA asociado al uso de anticoagulantes

Se debe iniciar el tratamiento específico relacionado con el SUA y solicitar a hematología que evalúe el riesgo trombótico y el manejo anticoagulante (ya sean anti-vitamina K (AVK) – nuevos anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) – heparina no fraccionada (HNF) – heparina de bajo peso molecular (HBPM)), también sobre el manejo continuo de la anemia por deficiencia de hierro como una de las consecuencias principales del sangrado (9,10).

Las terapias relacionadas con SUA en pacientes anticoaguladas incluyen:

- **Terapia hormonal.**

- **Antifibrinolíticos: Ácido tranexámico:** es eficaz y la evidencia actual no respalda la hipótesis de que el ácido tranexámico esté asociado con un riesgo inaceptable de trombosis en mujeres que reciben anticoagulantes.

- **En el sangrado agudo:**

Se administra en una dosis única y se vuelve a evaluar, con sangrado persistente, puede repetirse según sea necesario en intervalos de 6 a 8 horas.

La dosis intravenosa recomendada es de 10 mg/kg por dosis, debe ajustarse de acuerdo con el clearance de creatinina de la paciente.

- **En el sangrado crónico:**

Dosis de 1 gr vía oral cada 8 hs o 6 hs. por 2-3 días (los días de mayor sangrado).

BIBLIOGRAFÍA

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
2. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr;121(4):891-896.
3. James P. Women and bleeding disorders: diagnostic challenges. *Hematology and Soc. Hematol. ASH® Education Program.* 2020 (1): 547–552.
4. Benzadon R, Cambiazzo, S, Casais P, Cédola A, Gómez M, Martínez M, Molnar S, Riveros D, Rondot Radío P, Sánchez Luceros A, Siccardi M. Enfermedad de von Willebrand. *Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento.* 2021 (1): 195-210.
5. Mannuccio PM. New Therapies for von Willebrand Disease. *Hematology and Soc. Hematol. ASH® Education Program.* 2019(1):590-595.
6. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A - *Haemophilia* .2011;17(2):246-251.
7. Grand B, Altuna D. Menorragia. Guía de sangrado, diagnóstico y tratamiento. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT). 2016 (1): 247-268.
8. Samuelson Bannow B. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation *Hematology and Soc. Hematol. ASH® Education Program.* 2020 (1): 533–537.

9. Boonyawat K, O'Brien S, Bates S. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants *Blood* (2017) 130 (24): 2603–2609.
10. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-1425.

OPCIONES DE TRATAMIENTO NO HORMONAL

El sangrado uterino anormal (SUA) corresponde a una consulta frecuente en un servicio de urgencias y en el primer nivel de atención y es de suma importancia realizar un abordaje integral y adecuado a cada paciente. Para poder diferenciar un SUA, primero se debe tener conocimiento de cuál es el patrón menstrual normal y de esta manera, lograr identificar cual es un estado patológico. Así mismo, es importante poder identificar las diferentes causas del sangrado a través del sistema de clasificación PALM-COEIN y, una vez identificada la causa poder dirigir un tratamiento óptimo, tomando en cuenta el tiempo de evolución y estado hemodinámico de la paciente, para valorar la necesidad de referir, de ser necesario, a un nivel de atención superior. El SUA, puede aparecer en la peri menopausia o en la post. El SUA peri menopáusico es difícil de definir porque es difícil distinguir el sangrado uterino normal del anormal. Según el Colegio de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) se define SUA como: "sangrado del cuerpo uterino que es anormal en su ritmo o regularidad, volumen, frecuencia o duración y no está asociado con el embarazo".¹ Resulta habitualmente como respuesta al mal funcionamiento del eje hipotálamo hipofiso ovárico, acompañado de anovulación. Se divide en SUA agudo, que requiere evaluación inmediata de la estabilidad hemodinámica y la consideración de las modalidades de tratamiento agudo y SUA crónico, que se define como SUA que está presente durante la mayor parte del tiempo en los últimos 6 meses. El diagnóstico diferencial es el mismo y ACOG ha adoptado el diagnóstico PALM-COEIN (Palm por palma de la mano y COEIN por moneda), como sistema de clasificación preferido.² "PALM" refiere a anomalías estructurales uterinas y el "COEIN" se refiere a condiciones no relacionadas con anomalías estructurales del útero, descontando el embarazo. El sistema PALM-COEIN se utiliza para clasificar las causas de sangrado anormal en mujeres pre menopáusicas no embarazadas y fue descrito por primera vez en el Grupo de trabajo de la FIGO sobre trastornos menstruales. La prevalencia de SUA es del 3 al 30%, 20% de los casos ocurren en adolescentes y casi el 50% de mujeres de 40 a 50 años experimentan SUA o AUB (Anormal uterine bleeding por sus siglas en inglés). El sangrado uterino abundante y prolongado crónico puede provocar anemia e interferir con las actividades diarias, causando trastornos físicos, psicológicos y sexuales. La anemia por deficiencia de hierro se desarrolla en el 21 al 67% de los casos^{2, 17} Las prevalencias más altas se agrupan en los extremos de la vida reproductiva: peri menarquia y perimenopausia.³ Las mujeres peri menopáusicas pueden experimentar irregularidades menstruales, ciclos menstruales acortados y ciclos con o sin ovulación. Tanto los ciclos cortos como los largos (36 días) se asocian con patrones anovulatorios de secreción de progesterona. Algunos ciclos menstruales acortados son el resultado del llamado LOOP, fenómeno de desfase lúteo, en el que la foliculogénesis comienza durante la fase lútea que precede a la menstruación.⁴ Los ciclos anovulatorios se han

asociado con un sangrado más abundante que suele ser esporádico pero que puede ser agudo. Por tanto, algo de SUA en la peri menopausia puede ser fisiológico. Las lesiones estructurales del útero (PALM) como pólipos, adenomiosis, leiomiomas y neoplasias malignas no son infrecuentes en las mujeres en los años peri menopáusicos, la historia de la paciente debe incluir la revisión del patrón de sangrado, el uso de anticonceptivos, factores de riesgo de cáncer de endometrio, problemas médicos, antecedentes personales o familiares de trastornos hemorrágicos subyacentes y medicación concomitante actual. El examen físico debe incluir examen ginecológico completo y de tiroides. Las pruebas de laboratorio pueden incluir un hemograma completo, pruebas de embarazo, estudios de coagulación, evaluación de trastornos hemorrágicos, si los antecedentes así lo requieren como la Enfermedad de Von Willebrand (EvW) y exámenes de tiroides y eje hipotálamo hipofisario^{5,6}, diagnóstico por imágenes, (ecografía) e instrumental, como la histeroscopia. El manejo debe ser adecuado a la condición de cada paciente. Los tratamientos hormonales son el pilar del tratamiento médico para la SUA, tema que será tratado en otro capítulo.

Para las mujeres con contraindicaciones u objeciones a la terapia hormonal, emplear:

- AINE,s :Fármacos antiinflamatorios no esteroideos programados
- Acido tranexámico o fibrinolíticos
- Suplementos de hierro

Pueden reducir significativamente la pérdida de sangre menstrual.^{7,8} Las pacientes con SUA que no respondan a la terapéutica médica o en SUA agudo y severo, biopsia por curetaje endometrial, evaluación por histeroscopia o ambas. En algunos casos la ablación endometrial o la histerectomía, serán las únicas alternativas razonables y efectivas.⁹ El tratamiento suplementario con hierro, es de buena práctica, sobre todo en pacientes con hemorragia aguda y severa o crónica y persistente que requieren tratamiento más intensivo. El SUA en base a este punto, ha sido clasificado en 3 categorías según la severidad de los niveles de hemoglobina (Hb):

- Leve - Hb >11 g/dL
- Moderada - Hb 9-11 g/dL
- Severa – Hb < 9 g/dL

El tratamiento médico acorde debe ser siempre instituido^{10,11,12} como prevención de complicaciones y en general incluye: terapia hormonal (ej, estrógenos, combinación estrógeno-progestina)¹³ Antiprostaglandinas, Antifibrinolíticos¹⁴. Los tratamientos como la hormona agonista gonadotróficas (GnRH) y los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) tienen muy limitado lugar en un SUA. Se requiere mayor investigación para avalar su uso de rutina.¹⁵

Tratamientos no hormonales

AINES. Drogas antiinflamatorias no esteroideas:

Los AINE suprimen la síntesis de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa y también pueden alterar el equilibrio entre tromboxano A₂ (que causa vasoconstricción y agregación plaquetaria) y prostaciclina (que causa vasodilatación y previene la agregación plaquetaria). Muchos estudios han demostrado un desequilibrio de las prostaglandinas en las mujeres con menorragia y disminución del sangrado menstrual, con drogas de este tipo, como el ibuprofeno (400 mg c/ 8 hs), el ácido mefenámico (500 mg/d) y el naproxeno (500mg c/12 hs), de mayor eficacia si se administran antes del sangrado. Tienen efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético y su mecanismo de acción es la inhibición no selectiva de las ciclooxigenasas 1 y 2, lo que resulta en una reducción en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Este tratamiento puede reducir la pérdida de sangre hasta en un 40%.

Acido aminocaproico, IPSILON^R: se usa para controlar el sangrado que se presenta cuando los coágulos se disuelven muy rápido. Se presenta en forma de inyectable y se comporta como un hemostático. Su uso es bajo estricta indicación médica en forma intravenosa lenta.

Agentes antifibrinolíticos: Son inhibidores de la fibrinólisis vía inhibición de las sustancias activadoras del plasminógeno y en menor grado a través de la actividad antiplasmina. El **ácido tranexámico** pertenece a la categoría de antifibrinolíticos y se usa para tratar el SUA y el sangrado menstrual abundante. Este medicamento actúa bloqueando competitivamente los sitios de unión del plasminógeno, previniendo la formación de plasma, la degradación de fibrina y la degradación de coágulos. El ácido tranexámico oral está aprobado por la FDA para el tratamiento del SUA ovulatorio. No debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa, con creatina sérica superior a 500 micromoles por litro, ni en enfermedad tromboembólica activa o antecedentes de trombosis arterial o venosa. Puede producir manchas en la piel por su acción sobre los melanocitos. Las mujeres con hemorragia menstrual parecen tener un mayor número de activadores del plasminógeno endometrial y más actividad fibrinolítica local que las mujeres con menstruaciones normales.¹⁶ El régimen de tratamiento más comúnmente recetado y estudiado es el ácido tranexámico oral de 1 g – 1,3 g cada 6 a 8 horas durante la menstruación. Contraindicado en desórdenes hemorrágicos por efecto en agregación plaquetaria.¹⁷

Desmopresina

Corresponde a un análogo sintético de la vasopresina, promueve la liberación del factor Von Willebrand de los sitios de almacenamiento de las células endoteliales. Se utiliza para tratar a pacientes con trastornos hemorrágicos, en particular, la enfermedad de

Von Willebrand, durante episodios de SUA aguda. Debe utilizarse sólo cuando hayan fallado todas las demás terapias hormonales y no hormonales. Es indispensable contar con la colaboración de un hematólogo antes del tratamiento del SUA con desmopresina.

Sales de hierro: Usadas para sustituir el hierro perdido durante las hemorragias agudas o crónicas. El organismo acumula hierro en compuestos llamados ferritina y hemosiderina para su uso futuro en la producción de hemoglobina. Su absorción es variable según el tipo y cantidad en la dieta.

Conclusiones:

El sangrado uterino anormal es, para la mayoría de los autores, la segunda causa de consulta ginecológica y muchas veces su diagnóstico o tratamiento puede estar relacionado con enfermedades oncológicas o requerir un abordaje quirúrgico para su tratamiento por lo que la valoración clínica es muy importante. A pesar de los avances en los algoritmos diagnósticos, el uso de técnicas de avanzada y el diagnóstico anatomopatológico, en el sangrado uterino anormal es vital un diagnóstico certero para evaluar el tratamiento adecuado a cada situación y en mérito de prevenir eventos futuros para las pacientes que lo padecen.

Referencias

1. ACOG. Opinión del Comité 557: Manejo del sangrado uterino anormal agudo en mujeres no embarazadas en edad reproductiva. *Obstet Gynecol*, abril de 2013; 121 (4): 891-6.
2. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. Sistema de clasificación FIGO (PALMCOEIN) para las causas de sangrado uterino anormal en mujeres en edad reproductiva que no están embarazadas. *Int J Gynaecol Obstet*, abril de 2011; 113 (1): 3-13.
3. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. La relación de los patrones de sangrado con las hormonas reproductivas diarias en mujeres que se acercan a la menopausia. *Obstet Gynecol*, julio de 2008; 112 (1):101-8.
4. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Patrones atípicos de secreción de estradiol y ovulación causados por eventos lúteos fuera de fase (LOOP) subyacentes a los ciclos menstruales ovulatorios irregulares en la transición menopáusica. *Menopausia* 2009 enero-febrero; 16 (1): 50-9.
5. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Historia natural de los pólipos uterinos y los leiomiomas. *Obstet Gynecol*, julio de 2002; 100 (1): 3-7.

6. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, Dharmarajah K, Widschwendter M, Jurkovic D. La historia natural de los pólipos endometriales. *Hum Reprod*, febrero de 2017; 32 (2): 340-5.
7. Bradley LD, Gueye NA. El tratamiento médico del sangrado uterino anormal en mujeres en edad reproductiva. *Am J Obstet Gynecol*, enero de 2016; 214 (1): 31-44.
8. Santoro N, Clain E. Perimenopausal abnormal uterine bleeding. *Contemporary OB GYN Journal*, February 2021, Vol 66 No 2, Issue 02
9. Defendi GL. Abnormal (Dysfunctional) Uterine Bleeding in Pediatrics. <https://emedicine.medscape.com/article/953078-treatment>. Updated: Jul 01, 2021
10. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013 Jul. 122 (1):176-85.
11. Casablanca Y. Management of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008 Jun. 35 (2):219-34.
12. Stabinsky SA, Einstein M, Breen JL. Modern treatments of menorrhagia attributable to dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Surv*. 1999 Jan. 54 (1):61-72.
13. Rajput R, Dhuan J, Agarwal S, Gahlaut PS. Central venous sinus thrombosis in a young woman taking norethindrone acetate for dysfunctional uterine bleeding: case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Aug. 30 (8):680-683.
14. Gultekin M, Diribaş K, Buru E, Gökçeoğlu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009. 36 (3):163-5.
15. Bs D, Nanda SK. The role of Evista in the management of dysfunctional uterine bleeding. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jan. 7 (1):132
16. Bradley LD, Gueye N-A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Jan;214 (1): 31-44
17. Kaunitz AM. Abnormal Uterine Bleeding: Management in premenopausal patients. *JAMA*. 2021 Jun.
18. Alúdelo, Pérez; E, L. Hemorragia uterina anormal en perimenopausia y posmenopausia. *Rev. colomb. menopaus*, 2020, p. 16-33.
19. Colín MDH, Romo AC. Correlación entre el diagnóstico clínico de sangrado uterino anormal y el resultado anatomopatológico. *Acta Med*. 2020;18 (1):7-10.

TRATAMIENTO HORMONAL DEL SANGRADO UTERINO ANORMAL

El Sangrado uterino anormal (SUA) crónico es el sangrado del cuerpo uterino que es anormal en términos de duración, volumen y/o frecuencia, que estuvo presente en los últimos 6 meses. El SUA agudo, por otro lado, es cualquier episodio de sangrado en una mujer en edad reproductiva no embarazada que sea de una cantidad suficiente para requerir una intervención médica inmediata para minimizar o prevenir una pérdida mayor de sangre. También este último puede presentarse en el contexto de un SUA crónico.¹ El sangrado menstrual abundante (SMA), es la presentación más común del SUA.

El tratamiento médico es el tratamiento inicial más apropiado en la mayoría de las mujeres, en general consiste, en tratamientos a base de progestágenos dentro de los que se incluyen anticonceptivos orales combinados (ACOs), dispositivo intrauterino con liberación de levonorgestrel (DIU-LNG), o progestágenos solos.² El objetivo del tratamiento es controlar el sangrado, tratar la anemia (si está presente) y restaurar la calidad de vida. Sin que haya contraindicación para los distintos tratamientos, su elección dependerá de la preferencia de la paciente. Las mujeres pueden elegir ACOs si prefieren tomar una medicación diaria con sangrado regular cíclico, mientras que otros prefieren la colocación de un dispositivo intrauterino, dispuestas a tolerar un sangrado irregular hasta incluso la amenorrea.

SUA CRONICO

Anticonceptivos combinados: En forma de píldora, anillo vaginal y parche transdérmico han demostrado regular el ciclo menstrual con beneficio adicional al reducir el SMA y proporcionan anticoncepción si fuera necesario. El estrógeno inhibe la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y desarrollo folicular. A su vez, proporciona estabilidad y crecimiento endometrial. El progestágeno inhibe el pico de hormona luteinizante (LH) y la ovulación, crea un endometrio atrófico, con reducción de la pérdida de sangrado por privación. Según la evidencia, el uso de ACOs durante 6 meses reduce el SMA hasta un 77% cuando se las compara con placebo. Sin embargo, los ACOs son menos efectivos que el DIU-LNG para el control del sangrado. En dos estudios donde se compara ACOs con el anillo vaginal, no hubo evidencias de beneficios de un tratamiento sobre otro para la respuesta al tratamiento o la satisfacción de la paciente.³

Los ACOs se pueden administrar en forma cíclica (sangrado por privación mensual), en rango extendido (por ejemplo, con un sangrado por privación cada 3 meses) o continuo. Aunque el uso prolongado o continuo puede suprimir eficazmente la pérdida de sangre menstrual en muchas mujeres, el sangrado no programado es más común.³ Los ACOs con dosis de etinilestradiol (EE) superiores a 20 mcg brindan un patrón de sangrado más confiable con menor riesgo de sangrado intermenstrual. Las formulaciones con intervalo libre corto (24+4) se asocian con menos sangrado, que las otras formulaciones (21+7).²

La FDA aprobó en el 2012, el uso de Valerato de estradiol + dienogest para el SUA. Esta formulación se evaluó en un ensayo aleatorizado en mujeres con SUA, con una reducción del 64% del sangrado cuando se la comparó con el placebo 8%.⁴ Al no haberse comparado directamente con otras formulaciones de ACOs, no es posible establecer si el Valerato de estradiol + dienogest es superior al resto de las formulaciones, para la reducción del sangrado.

Es importante tener en cuenta los criterios de elegibilidad de la OMS, respetando las contraindicaciones para el uso de estrógenos como hipertensión no controlada, antecedente de trombosis, migraña con aura, hábito tabáquico etc. Los anticonceptivos con 17b-estradiol parecen tener menos impacto metabólico en la síntesis de factores pro-coagulantes que los anticonceptivos con EE, por su vida media más corta, reduciendo los efectos del primer paso hepático sobre la coagulación. Estas píldoras con 17b estradiol son particularmente útiles en mujeres mayores de 40 años.⁵

Formulaciones de estrógenos-progestágenos no contraceptivas: dosis ultra baja de estrógenos que se utilizan para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, pueden ser útiles en pacientes seleccionadas con SUA que tienen contraindicación relativa a las dosis anticonceptivas de estrógenos (pacientes obesas, hipertensas, diabéticas o fumadoras). El uso de estas formulaciones puede llevar a la amenorrea en el transcurso de varios meses.²

Dispositivo intrauterino con liberación de Levonorgestrel (DIU-LNG): La administración de levonorgestrel da como resultado niveles elevados de este en el tejido endometrial, pero con bajos niveles en la circulación sistémica. Conduce al adelgazamiento del endometrio y atrofia glandular, con una reducción del SMA en más de un 80% en un periodo de 3 a 6 meses.⁶

Este dispositivo posee 52 mg de levonorgestrel, y ha demostrado que libera 20 mcg diarios del mismo. La mayoría de las mujeres que usan DIU-LNG desarrollan sangrado escaso o amenorrea. Su uso está aprobado por la FDA para el tratamiento de SUA desde el 2009. Resulta en una mayor reducción de pérdida de sangre menstrual desde

el inicio, en mujeres con SMA, en comparación con otro tratamiento médico o placebo, incluyendo mujeres con fibromas, comparable a la ablación endometrial. Luego de 3 meses de la colocación el patrón de sangrado más común es el spotting, mientras que a los 6 meses la supresión menstrual es mayor, experimentando amenorrea o sangrado poco frecuente. Parece ser más eficaz que las otras terapias médicas en relación a la calidad de vida, mayor satisfacción y continuidad con el tratamiento. Cuando el DIU-LNG se usa para tratar el SUA, la supresión menstrual puede atenuarse antes de los 5 años de uso, estas pacientes pueden beneficiarse de la extracción y el reemplazo más frecuente del dispositivo. Aunque este dispositivo se ha estudiado en menor medida en mujeres con SUA de causa ovulatoria, según datos disponibles, sugiere que es eficaz en tratar esta afección tanto en mujeres jóvenes como mayores.² Tanto el uso de DIU-LNG y la histerectomía mejoran la calidad de vida de la mujer con SUA.

Se considera el tratamiento médico más eficaz para el SMA ya que induce una reducción del 70% en los primeros 3 meses después de la inserción, llegando a un 96% durante el primer año de uso, con una eficacia continua durante al menos 4 años⁶, experimentando un 50% de las pacientes amenorrea⁷. Es recomendable esperar al menos 6 ciclos para ver los beneficios del tratamiento.⁸

El DIU-LNG puede provocar una aparente regresión de los pólipos endometriales, posiblemente debido a la mayor concentración local del progestágeno.⁹

El DIU-LNG es el tratamiento de primera línea para el SMA en mujeres sin patología evidente, con miomas menores a 3 cm y sin distorsión de la cavidad uterina o con sospecha o diagnóstico de adenomiosis. La evidencia disponible no mostró diferencias clínicamente importantes en la efectividad y aceptabilidad entre los otros tratamientos farmacológicos, por lo que existen varias opciones que pueden ser consideradas si se rechaza el uso de DIU-LNG.⁹

Progestágenos vía oral: Promueven la atrofia endometrial y tienen acción antiinflamatoria endometrial. Aunque pueden estar indicados para la mayoría de las mujeres, su uso es particularmente relevante para aquellas con contraindicación a los estrógenos o quienes no los toleran.¹⁰ Tener en cuenta que la anticoncepción con sólo progestágenos puede suprimir las menstruaciones, lo que podría ser beneficioso en las mujeres con SMA.⁹ Los progestágenos por vía oral reducen hasta en un 87% el sangrado.²

En altas dosis tanto el acetato de noretisterona (NETA) 5 mg hasta 3 veces al día como el acetato de medroxiprogesterona (AMP) 5 a 30 mg al día, se utilizan para tratar el

SUA. El NETA es más potente para promover la supresión endometrial. No hay estudios de alta calidad que comparen la terapia con progestágenos de uso cíclico o continuo para SUA. Según la experiencia, la terapia de progestágenos continuos en lugar de cíclico es más efectiva y fácil de cumplir para las pacientes. El AMP de 5 mg administrado durante dos meses redujo la pérdida de sangre menstrual en un 33%. Dosis alta de NETA 5mg de una a tres veces al día durante 21 días cada mes, ha demostrado ser eficaz en reducir la pérdida de sangre menstrual en mujeres con SMA. El uso de progestágenos en forma cíclica durante 10 a 14 días al mes en mujeres con SUA ovulatorio resulta en un sangrado por privación moderado y predecible.²

En contraste con otros progestágenos, la noretisterona se convierte parcialmente (aproximadamente 0.4-1%) a EE en el hígado, por lo tanto, también causa efectos estrogénicos en el cuerpo. La ingesta de 10-20mg NETA iguala el efecto de los ACOs que contienen 20-30µg de EE. La dosis típica diaria utilizada para controlar el sangrado uterino se encuentra entre 10- 20mg.¹¹ Su uso en adolescentes logra detener el sangrado en un promedio de 46.1 horas (rango 8-120 hs) después del inicio del tratamiento.¹²

El uso cíclico de progesterona simulando la fase lútea es efectivo en mujeres con SUA de causa ovulatoria. Una dosis de 90 mg de progesterona natural micronizada vaginal del día 17 al 27 del ciclo menstrual, mostró efectividad en la reducción del flujo menstrual y en la presencia de endometrio secretor al final del tratamiento. El uso prolongado de progestágenos oral ha demostrado ser eficaz para reducir el volumen de sangrado, promoviendo la amenorrea en algunas mujeres. Puede estar indicado tanto para SUA de causa ovulatoria como no ovulatoria (AMP 2.5 a 10 mg/día), NET (2.5 – mg/día) PNM 200-400 mg día, utilizados del día 5 al 26 del ciclo o en forma continua.¹¹ Estudios demuestran que el uso de progestágenos cíclicos (AMP o NETA) en la fase lútea, durante 7-10 días es inferior al uso de otros tratamientos médicos como el uso de ácido tranexámico, danazol y el DIU-LNG, en relación con la reducción del sangrado menstrual. Ciclos más largos de progestágenos durante 21 días producen una disminución de la pérdida de sangrado menstrual, pero sigue siendo inferior al comparar con el DIU-LNG a los 3 y 6 meses de seguimiento.¹³

El desogestrel, un progestágeno de tercera generación tiene una alta actividad progestacional con baja actividad androgénica y poco o ningún efecto glucocorticoide y mineralocorticoide. En un estudio que compara la eficacia de la administración cíclica del desogestrel (150 mcg/d) y AMP (10 mg/d), encuentra que el desogestrel no es inferior al AMP para la pseudodecidualización del endometrio en mujeres con SUA ovulatorio. Ambos son efectivos para la normalización de la menstruación en >90% de

los casos. Por lo tanto, el desogestrel cíclico puede ser utilizado como una alternativa al AMP.¹⁴

Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD): Con colocación intramuscular trimestral, generalmente se utiliza en mujeres con SUA que tienen contraindicaciones o prefieren evitar los estrógenos. Un estudio en mujeres con SUA ovulatorio o SMA, demostró que a los 2 meses en mujeres que utilizaban AMPD experimentaron una reducción del 48 % del sangrado menstrual.² El 50% de las mujeres logran amenorrea.⁷

Implante subdérmico de etonogestrel: No hay suficientes estudios para señalar su uso en el SUA. La principal limitación del uso de progestágenos es el sangrado inesperado resultante de la atrofia endometrial. Todos los tratamientos que contienen progestágenos solos pueden tener el efecto adverso de sangrado irregular, principalmente durante los primeros tres meses de uso. Aunque el objetivo inicial es la amenorrea, se produce sólo en el 10-15% de las usuarias de progestágeno solo oral, 20% en las usuarias de implante subdérmico, siendo mucho más frecuente en las usuarias de inyectable trimestral y con el DIU-LNG.¹¹

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): Se unen al receptor de GnRH y producen una disminución de la secreción de FSH y LH. Los agonistas al principio producen inicialmente un rápido aumento de FSH y LH, seguido de una desensibilización del receptor que resulta en un estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. Los agonistas utilizados durante 3 a 4 meses antes de la cirugía de miomatosis uterina, limita el crecimiento de los miomas, reduce la pérdida de sangre menstrual y corrige la anemia preoperatoria. La atrofia endometrial generalmente ocurre dentro de las 3-4 semanas siguientes, con una tasa de amenorrea de hasta un 90%. Sin embargo, presenta varios efectos secundarios como síntomas vasomotores, atrofia vaginal, pérdida de la densidad mineral ósea, entre otros como consecuencia de la deprivación brusca hormonal.⁷ La preocupación más importante es la pérdida de la densidad mineral ósea que llega a un 6% en 12 meses de tratamiento, pero puede recuperarse parcialmente después de su interrupción.⁸ La adición de terapia con estrógenos o estrógenos más progestina, solo se recomienda en mujeres sintomáticas y para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea debido al estado hipoestrogénico. La combinación de agonistas de GnRH y anticonceptivos orales en dosis baja también disminuye significativamente el sangrado menstrual en mujeres con SMA e incrementa el hematocrito con efectos secundarios mínimos.⁷

Se debe considerar el tratamiento con análogos de GnRH antes del tratamiento quirúrgico si los miomas son grandes o producen distorsión uterina para reducción del volumen de los mismos.⁹ Se utilizan cuando otros métodos hormonales están

contraindicados, por un periodo corto de tiempo, hasta que las condiciones de la cirugía sean adecuadas, debiendo considerarse su alto costo y los efectos adversos frecuentes.¹¹

Danazol: Andrógeno sintético con efectos biológicos androgénicos débiles. Inhibe la secreción de FSH y LH, por lo que inhibe el desarrollo folicular y produce atrofia endometrial. El danazol vía oral reduce el sangrado en un 80% en mujeres con SMA. Los efectos secundarios del danazol como sofocos, mialgias, ganancia de peso y acné que ocurren en el 85% de las usuarias, limitan su uso.⁷

Moduladores del receptor de progesterona: Se unen al receptor de progesterona pudiendo provocar un efecto agonista, antagonista o mixto según el tejido. El acetato de Ulipristal controla eficazmente el sangrado en un 90% de las pacientes, con una dosis diaria de 5 a 10mg, e induce amenorrea en un 70%. A su vez reduce el volumen del leiomioma hasta un 50%.⁷

En el 2020 se suspendió temporalmente la licencia del acetato de Ulipristal por aparición de falla hepática asociada a su uso. La última actualización de seguridad de la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios de Reino Unido, en febrero de 2021 restableció la licencia del acetato de Ulipristal pero con indicaciones restringidas. Los beneficios del Ulipristal de 5 mg para controlar los fibromas pueden superar el riesgo de daño hepático en mujeres que no tienen otras opciones de tratamiento. Solo debe usarse en tratamiento intermitente para síntomas moderados a graves de leiomiomas en mujeres premenopáusicas y cuando los procedimientos quirúrgicos no son adecuados o han fallado.¹⁵

10 mg diarios de Mifepristona reducen el sangrado menstrual en un 95% e induce amenorrea en un 84% de las mujeres aumentando el hematocrito en 3 meses de tratamiento. Pero la Mifepristona no está aprobada para el tratamiento de SUA.⁷

SUA AGUDO

El primer paso es restablecer el equilibrio hemodinámico usando soluciones cristaloides y coloides. En algunos casos, puede ser necesario transfusión de hemoderivados. Al mismo tiempo es fundamental detener el sangrado.¹¹

El tratamiento hormonal se considera la primera línea de tratamiento médico en pacientes sin trastornos hemorrágicos conocidos o sospechados. Las opciones incluyen estrógenos conjugados equinos endovenosos, anticonceptivos orales combinados o progestágenos orales. Los ACOs y progestágenos orales, tomados en regímenes de multidosis, son comúnmente utilizados en estos casos. Controlan el sangrado en un 88% los ACOs y en un 76% el AMP en un periodo de tres días. Una

vez controlado el episodio agudo, se puede continuar con los distintos tratamientos del SUA crónico, como el DIU-LNG, ACOs, progestágenos solos, ácido tranexámico, AINEs.¹⁶

Esquemas prácticos:

Anemia leve (Hb 10-12 g/dl): ACO monofásico que contenga 30-35 mcg de EE 2 veces al día hasta que cese el sangrado y luego uno diariamente durante 21 días. Como alternativa, NETA 5- 10 mg hasta la detención del sangrado.

Anemia moderada (Hb 8-10 g/dl): ACO monofásico 30-35 mcg de EE cada 6 hrs durante 2 días, seguido de una pastilla cada 8 hrs durante 48 hrs. Luego una pastilla cada 12 hrs durante 2 días más y se continúa con una pastilla al día. Si el sangrado se reanuda a medida que se reduce la dosis, las pastillas se pueden tomar 2 veces al día hasta completar 21 días. Se recomienda adicionar un fármaco antiemético mientras dure el tratamiento hormonal de altas dosis. Los regímenes de progestágenos solos incluyen un progestágeno cada 8 a 12 hrs hasta que se detenga el sangrado y luego pasar a uno por día.

Anemia severa (Hb < 7g/dl): se debe considerar la transfusión de hemoderivados. El tratamiento con ACO es similar al de anemia moderada, se continúa con una pastilla cada 12 hrs hasta lograr un HTO mayor a 30 %. La terapia con dosis alta de estrógenos es otra posibilidad 4 mg cada 6 hrs hasta que cese el sangrado, seguido de 2 mg cada 6 hrs durante 2 días, luego cada 8 hrs por dos días, luego se disminuye cada 12 hrs por dos días más hasta continuar una dosis día. Se debe agregar un progestágeno durante 10-14 días para estabilizar al endometrio estimulado. Como otra alternativa se puede utilizar NETA 5-10 mg vo cada 6 hrs durante 4 días, luego cada 8 hrs durante 3 días y luego cada 12 hr durante 2 semanas o AMP 10-20 mg vo cada 6 hrs a 8 hrs durante una semana seguido de un comprimido 2 veces al día por una semana y luego uno diario. Los análogos de GnRH se pueden utilizar como última opción farmacológica.

Tabla 1: Esquemas de tratamiento hormonal en SUA cronico

SUA CRONICO		
Medicación	Posología	Eficacia
Anticonceptivo combinado	ACO EE 30-35mcg/día se puede utilizar en forma cíclica, rango extendido o continuo , parche transdérmico, anillo vaginal	77%

Progesterona Oral	AMP (2.5-10mg) o NETA (2.5-5mg) PNM (200-400mg) Con disfunción ovulatoria durante 10 días al mes. (Fase lútea) Sin disfunción ovulatoria: 1 comp/ día del día 5 al 26 del ciclo o uso continuo Desogestrel diario o drospirenona(24+4)	87%
DIU-LNG	DIU-LNG 52mg Inserción cada 5 años, con liberación 20mcg/día	96%
AMPD	150mg IM cada 12 semanas	48-50%
Análogo de GnRH	Acetato de leuprolide 3.75 mg mensual o 11.25mg trimestral IM	90%

Tabla 2: Esquemas de tratamiento hormonal en SUA agudo

SUA AGUDO		
Medicación	Posología	Eficacia
ACO	Monofásico con 30-35mcg EE cada 8 hrs por 7 días, luego 1 día por 3 semanas	88%
Progestágenos orales	AMP 20mg o NETA cada 8 hrs por 7 días, luego 1 día por 3 semanas.	76%
ECE	25mg IV cada 4-6 hrs	72%

Bibliografía

1. Munro, M. G., Critchley, H., Fraser, I. S., & FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2018; 143(3), 393–408.
2. Kaunitz, A. (2017). Management of abnormal uterine bleeding. UptoDate

3. Lethaby A, Wise MR, Weterings MAJ, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD000154.
4. Jensen, J. T., Parke, S., Mellinger, U., Machlitt, A., & Fraser, I. S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*, 2011; 117(4), 77-81.
5. Troia, L., Martone, S., Morgante, G., & Luisi, S. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2021; 37(3), 195–200.
6. Sriprasert, I., Pakrashi, T., Kimble, T., & Archer, D. F. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contraception and reproductive medicine* 2017;2, 20.
7. Brennan, A., & Hickey, M. Abnormal uterine bleeding: managing endometrial dysfunction and leiomyomas. *The Medical journal of Australia* 2018; 208(2), 90–95.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding: assessment and management (NG 88). www.nice.org.uk/guidance/ng88
9. Chowdary, P., Maher, P., Ma, T., Newman, M., Ellett, L., & Readman, E. The Role of the Mirena Intrauterine Device in the Management of Endometrial Polyps: A Pilot Study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019; 26(7), 1297–1302.
10. Benetti-Pinto, C. L., Rosa-E-Silva, A., Yela, D. A., & Soares Júnior, J. M. Abnormal Uterine Bleeding. Sangramento uterino anormal. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2017; (7), 358–368.
11. Huvinen, E., Holopainen, E., & Heikinheimo, O. Norethisterone and its acetate - what's so special about them? *BMJ sexual & reproductive health*, 2021; 47(2), 102–109.
12. Papapanagiotou, I. K., Charamanta, M., Roidi, S., Al-Achmar, N. S., Soldatou, A., & Michala, L. The Use of Norethisterone for the Treatment of Severe Uterine Bleeding in Adolescents: An Audit of Our Experience. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2019; 32(6), 596–599.
13. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 8. Art. No.: CD001016.
14. Soontrapa, N., Rattanachaiyanont, M., Warnnissorn, M. et al. The effectiveness of desogestrel for endometrial protection in women with abnormal uterine bleeding-ovulatory dysfunction: a non-inferiority randomized controlled trial. *Sci Rep* 2022;12, 1662.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2021 exceptional surveillance of heavy menstrual bleeding: assessment and management (NICE guideline NG88)
16. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. (2013). *Obstetrics and gynecology*, 121(4), 891–896.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO SEGÚN GRAVEDAD DE SANGRADO

El SUA Crónico es el sangrado proveniente del cuerpo uterino que es anormal en duración, volumen y/o frecuencia y que ha estado presente en la mayoría de los últimos seis meses.

Mientras que el SUA Agudo es aquel que se presenta en mujeres en edad reproductiva, no gestantes, a modo de episodio agudo, con sangrado abundante y que puede o no producir una descompensación hemodinámica de la paciente. Representa un episodio de sangrado que a opinión del médico es de la gravedad suficiente como para requerir una intervención terapéutica inmediata con el objetivo de prevenir una mayor pérdida de sangre.

El shock hipovolémico se define como una anomalía del sistema circulatorio que lleva a la inadecuada perfusión de los órganos y oxigenación de los tejidos. En la mayoría de los adultos la vasoconstricción cutánea (piel fría) y taquicardia son los primeros signos del shock. Los valores de laboratorio inmediatos como hematocrito o hemoglobina no son confiables para establecer un diagnóstico de shock ya que en una pérdida masiva pueden estar ligeramente descendidos.

CLASIFICACIÓN DE PÉRDIDA SANGUÍNEA SEGÚN AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS (ACS), Advance trauma life support (ATLS) 2010

Parámetros	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida sangre (mL)	<=750	750-1500	1500-2000	>=2000
Pérdida sangre (% volumen sanguíneo total)	<=15%	15-30%	30-40%	>=40%
FC (lpm)	>100	>100	>120	>=140
PA	Normal	Normal	Disminuída	Disminuída
Presión pulso	Normal alta	o Disminuída	Disminuída	Disminuída
Relleno capilar	Normal	Retardado	Retardado	Retardado
Frecuencia respiratoria (rpm)	14-20	20-30	30-40	>35
Diuresis (mL/h)	>=30	20-30	5-10	<5
Estado mental	Discreta ansiedad	Ansioso	Ansiedad, confusión	Confusión, letargia
Reemplazo líquidos	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides +sangre	Cristaloides + sangre

Es importante el reconocimiento precoz del shock, ya que su reversibilidad y, por tanto, su morbimortalidad, dependen del estadio evolutivo en que se encuentre al momento del diagnóstico.

Estadio I o shock compensado: donde los mecanismos de compensación hacen que los síntomas sean escasos y atenuados, preservándose la perfusión de órganos vitales, gracias al mantenimiento de la presión arterial. La taquicardia es el signo más precoz y junto a la vasoconstricción periférica y a una mínima oscilación de la presión arterial, pueden ser las únicas manifestaciones. Generalmente el tratamiento es efectivo en este estadio.

Estadio II o shock descompensado: caracterizado por el desarrollo de manifestaciones neurológicas (ansiedad y agitación) y cardíacas (taquicardia e hipotensión), oliguria y acidosis metabólica. Una actitud terapéutica enérgica es capaz de evitar la irreversibilidad del cuadro.

Estadio III o shock irreversible: disfunción de los órganos diana, que termina en falla multiorgánica y muerte del paciente.

La complejidad del manejo de las pacientes con shock hipovolémico hace que éste sea de abordaje multidisciplinario junto al médico emergentólogo o terapeuta.

Afortunadamente el SUA no es una de las causas más frecuentes de shock hipovolémico, pero se debe estar preparado para su diagnóstico.

El diagnóstico y la terapéutica inicial del SUA Agudo en pacientes con alteración del estado hemodinámico será compartido como se dijo con el médico emergentólogo e incluirá la utilización de **ácido tranexámico una dosis de carga de 1 g en 100 ml de infusión endovenosa de cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5% en 10 minutos, mientras se realizan las maniobras de reanimación con coloides o cristaloides y se intenta aclarar la etiología del sangrado.**

En aquellas situaciones de descompensación hemodinámica también puede ser útil la realización de un taponaje con sonda Foley o con un packing de gasas que pueden lograr un control del sangrado rápido, pero a veces temporal. Otras intervenciones de emergencia incluyen embolización uterina por el equipo de hemodinamia, y raramente la histerectomía (1).

Si la paciente está hemodinámicamente estable, luego de descartar embarazo, la evaluación inicial incluye una detallada historia clínica general y sobre el sangrado en sí, focalizándose en los factores de riesgo para carcinoma de endometrio, coagulopatías, medicaciones concomitantes así como un completo examen físico haciendo hincapié en signos y síntomas de SOP, insulino resistencia, enfermedad tiroidea, petequias y hematomas o lesiones en vulva, vagina o cuello uterino.

El diagnóstico etiológico guiará la elección del tratamiento. Solamente en casos donde el sangrado sea agudo y severo y comprometa el estado hemodinámico de la paciente se pospondrá la investigación para cuando la situación del cuadro hemorrágico mejore.

El tratamiento médico debe ser considerado la primera línea terapéutica para la hemorragia uterina anormal de causa no estructural una vez descartada patología maligna, con el fin de evitar que la mujer pase por un procedimiento quirúrgico que puede tener efectos secundarios. Se debe tener en cuenta que el tratamiento puede ser a largo plazo y por lo tanto debe ser aceptado por la paciente. El objetivo de la terapia es disminuir la pérdida sanguínea, reducir el riesgo de anemia y mejorar la calidad de vida. El sangrado uterino representa la causa más común de deficiencia de hierro en los países desarrollados y es probable que se sume la terapia con hierro.

El tratamiento médico puede ser hormonal o no hormonal

Tratamiento no hormonal

Tabla 1: drogas estudiadas para el tratamiento no hormonal del sangrado uterino abundante

<u>Acido mefenámico</u>
<u>naproxeno</u>
<u>ibuprofeno</u>
<u>flurbiprofeno</u>
<u>diclofenac</u>
<u>Acido tranexámico</u>
<u>etamsilato</u>

- Antiinflamatorios no esteroideos

El interés por los AINEs en el SUA data de los años 80 cuando se comenzó a examinar el rol de las prostaglandinas uterinas en la génesis del sangrado menstrual abundante. Los AINEs interfieren con la síntesis de prostaglandinas a través de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX): el naproxeno, ibuprofeno, acido mefenámico, flufenámico, o indometacina inhiben a la COX 1 mientras que el celecoxib y rofecoxib inhiben a la COX 2. Un metaanálisis de Cochrane que incluyó 16 estudios randomizados no encontró evidencia de que uno sea superior al otro (3).

De los AINEs el más extensamente estudiado ha sido el ácido mefenámico. Tiene la ventaja de además de inhibir las síntesis de prostaglandinas, se une a su receptor, que se encuentra aumentado significativamente en mujeres con sangrado abundante (4). La reducción del sangrado varía entre un 20 a 50 % de acuerdo a los distintos estudios (5,6).

También se ha observado que el tratamiento puede continuar siendo efectivo a largo plazo como se demostró en un estudio donde se realizó seguimiento por 12 a 15 meses (7).

Otros AINEs como naproxeno, ibuprofeno, diclofenac, flurbiprofeno también han demostrado reducir la pérdida sanguínea entre un 25 a 47% (8).

En la mayoría de los estudios el tratamiento se comienza el primer día de menstruación/sangrado y se continúa por 5 días o hasta el cese del mismo. El ácido mefenámico y el naproxeno se han estudiado en dosis de 250 a 500 mg dos a 4 veces por día, el ibuprofeno en dosis de 600 a 1200 mg por día.

El perfil de seguridad de los AINEs permite su uso en mujeres jóvenes que busquen embarazo y son un tratamiento adecuado para el dolor.

Los efectos secundarios gastrointestinales pueden estar presentes, pero son menos frecuentes al ser tratamientos más cortos que por ejemplo en personas con osteoartritis.

- Antifibrinolíticos: ácido tranexámico

El endometrio posee un activo sistema fibrinolítico, se ha encontrado un aumento de los niveles de activadores del plasminógeno, un grupo de enzimas que causa la fibrinólisis, en mujeres con sangrado abundante comparado con mujeres con sangrado normal (9). Los inhibidores del activador del plasminógeno o agentes antifibrinolíticos son entonces un importante grupo terapéutico para el control de la hemorragia uterina.

El ácido tranexámico reduce la pérdida sanguínea en un 40 a 50 % (10) y ha resultado ser más efectivo que placebo, progestágenos orales o AINEs, pero menos efectivo que el DIU (dispositivo intrauterino) hormonal con levonorgestrel (11). La mayoría de los estudios se han realizado con una dosis de 2 a 4 g por día durante 5 días de tratamiento (12).

Está contraindicado en paciente con coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo arterial o venoso, o hematuria macroscópica. Los efectos secundarios son poco frecuentes, pero se manifiestan habitualmente como náuseas, mareos, trastornos digestivos, hipotensión y malestar en caso de inyección rápida (> 1 ml/minuto), convulsiones a dosis altas, trastornos visuales y reacciones alérgicas.

Los estudios a gran escala han demostrado que la incidencia de trombosis en las mujeres tratadas con ácido tranexámico es similar a la incidencia espontánea de trombosis en mujeres no tratadas.

La dosis endovenosa habitual es de 10 mg/kg cada 8 hs. Para una mujer de 60 kg la dosis sería de 600 mg cada 8 hs. Cada ampolla de 5 ml contiene 500 mg de ácido tranexámico, se sugiere cargar dos ampollas lo que hará 1000 mg en 10 ml y así poder calcular según el peso de la paciente.

Puede darse endovenoso en forma lenta o como se utiliza en trauma en hemorragias agudas con signos de hipovolemia una **dosis de carga de 1g en 100ml de infusión endovenosa en 10 minutos cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.**

Tabla 2: Dosis de ácido tranexámico

ÁCIDO TRANEXÁMICO 500MG COMPRIMIDOS
500 mg 4 veces por día
1g- 1.5 g 3 veces por día
1 g cada 6 hs
3 g en un día o un comprimido 6 veces por día
4 g por día por 3 a 5 días

ÁCIDO TRANEXÁMICO 650MG COMPRIMIDOS (no disponible en nuestro país)
1.3g 3 veces por día por 5 días

Ninguno de los esquemas terapéuticos ha demostrado ser superior a otro, aunque **las dosis más altas de 3g por día podrían ser más efectivas** en la hemorragia aguda que las dosis más bajas de 2 g por día. La duración del tratamiento se adecuará según cada caso.

- Etamsilato

Acido alfa aminocaproico, se cree que actúa disminuyendo la fragilidad capilar. Algunos estudios han dado resultados conflictivos, por lo que por ejemplo no se recomienda en las guías de UK. En un estudio comparativo con ácido tranexámico y ácido mefenámico en 76 pacientes con sangrado uterino menstrual abundante se observó que el etamsilato no disminuyó el sangrado, el ácido mefenámico lo disminuyó en un 20% y el ácido tranexámico en 54% (13).

Tratamiento hormonal

- Progestágenos

Se utilizan en distintas rutas de administración y dosis. En forma oral, intermitente en la fase lútea, intramuscular, o en forma continua a través del DIU hormonal. Durante mucho tiempo se han utilizado en forma empírica debido a la falta de estudios randomizados controlados.

La administración de **noretisterona** 5mg dos veces por día durante la fase lútea por 7 días (días 15 o 19 al 26) ha demostrado una leve disminución del sangrado y es inferior a otros tratamientos como ácido tranexámico, danazol, AINEs, y DIU hormonal.

El uso de 5 mg tres veces por día desde el día 5 al 26 del ciclo ha demostrado ser más efectivo. Según una revisión Cochrane la eficacia en reducir el sangrado de este esquema prolongado es menor que la del ácido tranexámico (14). Los efectos secundarios incluyen cefalea, ganancia de peso, edema.

El **acetato de medroxiprogesterona** también se ha utilizado en dosis de 10 mg por 21 días con buena respuesta terapéutica (15). Otro esquema de tratamiento estudiado es 20 mg tres veces por día por 7 días y disminuir la dosis a 20 mg por día por los siguientes 21 días (16). Con este esquema se observó que en 3 días promedio se obtenía el cese del sangrado.

Una opción efectiva para mujeres con sangrado agudo muy abundante y anemia es la combinación de la vía oral con IM. Una inyección IM de acetato de medroxiprogesterona 150 mg combinada con 3 días de acetato de medroxiprogesterona oral 20 mg cada 8 hs durante 3 días (17). El tiempo promedio para el cese del sangrado fue de 2,6 días.

También se investigó el uso de altas dosis de AMP en adolescentes hospitalizadas con diagnóstico de sangrado uterino abundante y anemia. Se utilizaron dosis de 60 a 120 mg durante el primer día de internación y luego 20 mg los siguientes 10 días. El sangrado disminuyó a niveles aceptables en todas las pacientes (18).

El **DIU hormonal Mirena** fue aprobado en 2000 como método anticonceptivo de larga duración 5 años y alta eficacia con una tasa de falla de 0,2%. Consiste en un dispositivo en forma de T de polietileno con un reservorio en su tallo que contiene 52 mg de levonorgestrel. Fue aprobado para el tratamiento de sangrado abundante por al FDA en el año 2009. Un estudio Cochrane comparó la eficacia de múltiples anticonceptivos hormonales con otras terapias en el tratamiento del sangrado menstrual abundante. Mientras los anticonceptivos hormonales combinados fueron efectivos en la reducción del sangrado en el 12 a 77 % de las mujeres, el DIU hormonal probó ser más efectivo aun (19). El DIU hormonal Mirena puede lograr una disminución de la cantidad de sangrado en un 80% luego de 3 meses de uso y al 90% luego de 6 meses de uso (20).

Un metanálisis que incluyó 1170 mujeres demostró que el DIU hormonal fue más eficaz en reducir la pérdida de sangre que los tratamientos médicos convencionales. Las usuarias estuvieron más satisfechas, hubo menos tasas de discontinuación y mejores índices de calidad de vida (21).

- Estrógenos y progestágenos

Los estudios sobre el tratamiento de sangrado uterino abundante son limitados y hay un solo tratamiento que está específicamente aprobado por la FDA con ese propósito: **estrógenos conjugados equinos endovenosos** 25 mg cada 4 a 6 hs por 24 hs. En un estudio randomizado controlado de 34 mujeres se comprobó el cese del sangrado en 72% de las pacientes en las 8 primeras horas de tratamiento comparado con 38 % del grupo placebo (22).

Este esquema de tratamiento esta incluido en las guías del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología 2020, pero no está disponible en nuestro país (23).

Los anticonceptivos combinados orales (ACOC) en múltiples dosis también son comúnmente utilizados en el tratamiento del sangrado uterino abundante. En un estudio comparativo se observó que la utilización de un ACOC que contenía 1 mg de noretisterona y 35 mcg de etinilestradiol tres veces por día por una semana para luego disminuir a una vez por día por 3 semanas, detuvo el sangrado en el 88% de las participantes en un promedio de 3 días. Para todas las pacientes se debe considerar las posibles contraindicaciones antes de su administración siguiendo los Criterios de Elegibilidad de la OMS (24). Las guías de ACOG sugieren que de forma equivalente otras formulaciones y dosis pueden ser igualmente efectivas.

Tabla 3: Dosis de tratamiento con estrógenos y/o progestágenos (25)

Anticonceptivos con 30 mcg de Etinilestradiol y levonorgestrel 3 mg (o cualquier otro con 30mcg)	Comenzar con un comprimido cada 6 hs hasta el cese el sangrado, luego disminuir la dosis cada 8 hs durante 2 días, y hasta 7 días, luego cada 12 hs por 2 días y hasta 7 días y luego uno por día.
Acetate de noretisterona	5–10 mg cada 4 hs hasta que cese el sangrado, luego cada 6 hs por 4 días, luego cada 8 hs por 3 días, luego cada 12 hs por 2 días hasta por dos semanas. Luego uno por día
Acetate de medroxiprogesterona	10 mg cada 4 hs vía oral (máx 80 mg) hasta el cese del sangrado, luego cada 6 hs por 4 días, luego cada 8 hs por 3 días, luego cada 12 hs por 2 días hasta por dos semanas. Luego uno por día

Con menos evidencia científica, pero de uso habitual en nuestro medio la combinación estrógeno y progesterona de nombre comercial Primosiston (Acetato de Noretisterona 2 mg; Etinilestradiol 0.01 mg) ha sido clásicamente utilizada en dosis de 3 comprimidos por día durante de 10 días precedido o no por una dosis IM (250 mg de caproato de hidroxiprogesterona y 10 mg de benzoato de estradiol), de acuerdo la intensidad de sangrado. Este esquema lleva a la detención de la hemorragia uterina no asociada con lesiones orgánicas, en el término de 1 a 4 días. Para que el tratamiento sea exitoso, la administración de Primosiston debe continuarse regularmente aún después de haber cesado la hemorragia ya que una vez suspendida la toma se evidenciará en 1 a 4 días una hemorragia por privación. Si el tratamiento se realizó solamente por vía intramuscular es probable que 8 a 10 días después de la inyección se presente nuevamente un sangrado.

- Danazol

El danazol inhibe la secreción de FSH y LH. Logra muy buenos resultados en la reducción del volumen de sangrado. Se evaluó para el tratamiento de la hemorragia uterina en varios ensayos randomizados, reduce el sangrado hasta en un 80% e induce amenorrea en dosis mayores de 400 mg por día (26). Sin embargo, los frecuentes efectos adversos observados como acné, aumento de peso, efectos androgénicos, hacen que no sea utilizado en el protocolo de tratamiento habitual para el sangrado uterino abundante y quede reservado para situaciones especiales (27).

- Desmopresina

Se utiliza para el tratamiento en pacientes con enfermedades de la coagulación especialmente en aquellas con enfermedad de von Willebrand. Es un análogo sintético de la arginina vasopresina (hormona antidiurética [ADH]), con un efecto más potente y prolongado que ésta, pero sin su efecto vasopresor; ejerce un efecto antidiurético y actúa también induciendo la liberación de factor de Von Willebrand (FVW) y factor VIII de las células endoteliales. Puede ser administrada por vía endovenosa, subcutánea, o por spray nasal, ésta última vía es recomendada habitualmente como tratamiento profiláctico en dosis de 300 mcg en cada fosa nasal una vez por día en el día 2 o 3 de la menstruación (28).

En la hemorragia aguda de pacientes que conocen su condición, se recomienda la administración lenta mediante perfusión intravenosa de 0,3 mcg/kg de peso corporal diluido en 50-100 ml de solución salina fisiológica, durante 15-30 minutos. Si se obtiene un efecto positivo, la dosis inicial puede repetirse 1 ó 2 veces en intervalos de 6-12 horas.

Acetato de ulipristal

El acetato de ulipristal fue estudiado en el tratamiento de miomas uterinos, con alta eficacia en disminuir el tamaño de los mismos en un 45%, y en reducir el sangrado en un 90%. Debido a algunos casos que se detectaron de alteraciones en la función hepática, sólo debe utilizarse para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. Se debe monitorizar la función hepática de las pacientes, antes de empezar el tratamiento, durante el mismo y una vez este haya finalizado (29).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del sangrado uterino abundante incluye diferentes tipos de procedimientos:

- **Histeroscopia** que puede ser diagnóstica y /o terapéutica de acuerdo la patología endometrial subyacente (polipectomía, resección de miomas submucosos, ablación endometrial con sus diferentes técnicas).
- **Dilatación y legrado uterino.** En algunos casos puede ser realizado con objetivo diagnóstico y terapéutico. El curetaje de la cavidad uterina puede ser una forma efectiva de detener el sangrado a pesar de no estar recomendado por algunas guías europeas (30). El posible mecanismo terapéutico no está claro, pero la denudación de la capa basal del endometrio se presume que podría estimular en forma aguda todo el proceso normal relacionado con el cese del sangrado: formación de coágulos, vasoconstricción de arteriolas basales y reepitelización (31). El curetaje a ciegas sin embargo puede pasar por alto

lesiones focales y a veces no ser el tratamiento para la patología de base, por ello se debería complementar con una histeroscopia (32).

- **Histerectomía** (abdominal o vaginal)
- **Miomectomía**
- **Embolización de arterias uterinas** puede realizarse en la urgencia por el equipo de hemodinamia o como procedimiento programado para el tratamiento conservador de miomas uterinos o adenomiosis.

Según el Estudio de Ontario de embolización de miomas uterinos, un estudio prospectivo multicéntrico, se mejoró la hemorragia en el 83% de las mujeres tratadas, la dismenorrea en el 77%, y disminuyó el tamaño promedio de los miomas en un 42% (33,34).

Bibliografía

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95: 2204-8.
2. Wouk N, MD, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women *Am Fam Physician*. 2019;99(7):435-443.
3. Lethaby A, Augood C , Duckitt K . Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000400.
4. Adelantado JM, Rees MCP, Lopez-Bernal A, Turnbull AC. Increased uterine prostaglandin E receptors in menorrhagic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 162 – 5.
5. Cameron IT, Haining R, Lumsden MA , Thomas VR , Smith SK . The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 85 – 8.
6. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996; 313: 579 – 82.
7. Fraser I, McCarron G, Markham R, Robinson M, Smyth E. Long-term treatment of menorrhagia with mefenamic acid. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 109 – 12.
8. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879 – 83
9. Gleeson N , Devitt M , Sheppard BL , Bonnar J . Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 768 – 71.
10. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J . The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 274 – 7.
11. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD000249.

12. Lukes A, Moore K, Muse K, Gersten J. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010 Oct;116(4):865-875.
13. Chamberlain G, Freeman R, Price F et al. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 707 – 11.
14. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 8.
15. Goshtasebi A, Moukhah S, Gandevani SB. Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013;288(5):1055-60.
16. Malcolm G Munro¹, Nakia Mainor, Romie Basu, Mikael Brisinger, Lorena Barreda. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Oct;108(4):924-9.
17. Ammerman SR, Nelson A. A new progestogen-only medical therapy for outpatient management of acute, abnormal uterine bleeding: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):499 e1–5.
18. Aksu F, Madazli R, Budak E, Cepni I, Benian A. High-dose medroxyprogesterone acetate for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in 24 adolescents. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997;37(2):228–31.
19. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding *Cochrane review* 11 Feb 2019.
20. Pallavi C, Dhamangaonkar KA, Saxena A. Levonorgestrel intrauterine system (Mirena): An emerging tool for conservative treatment of abnormal uterine bleeding. *J Mid Life Health*. 2015;1(6):26–30.
21. Qiu J, Cheng J, Wang Q, Hua J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia: a systematic review and meta-analysis. *Medical Science Monitor* 2014; 20:1700-13.
22. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized controlled study. *Obstet Gynecol*. 1982;59(3):285–291
23. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women Number 557 (Reaffirmed 2020). Disponible en <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2013/04/management-of-acute-abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-aged-women>. Accedido en mayo 2022
24. Organización Mundial de la Salud. (2014). Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, quinta edición 2015: resumen ejecutivo, 5a ed. Organización Mundial de la Salud. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205016> Accedido en mayo 2022
25. James A, Kouides P y col. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without

- underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 158 (2011) 124–134
26. Need JA, Forbes KL, Milazzo L , McKenzie E . Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1-month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100mg, 50 mg or placebo). *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992; 32 :346 – 52.
 27. Beaumont HH, Augood C, Cuckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001017
 28. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernandez H, Goudemand J, Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders, *Fertil Steril.* 2005; 84:1352.
 29. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210111150141/dec_150141_es.pdf
 30. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline. Published: 14 March 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng88. Last updated 24 May 2021
 31. Hamilton JV, Knab DR, Suction curettage: therapeutic effectiveness in dysfunctional uterine bleeding, *Obstet Gynecol* 45:47, 1975
 32. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9na edición
 33. Pron G, Bennett J, Common A, et al., Ontario Uterine Fibroid Embolization Collaboration Group. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003;79(1):120e7.
 34. Keung JJ, et al., Uterine artery embolization: A review of current concepts, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2018;46:66-73.

SANGRADO UTERINO ANORMAL EN LA ADOLESCENCIA. CAUSAS Y MANEJO

El SUA es una variación aguda o crónica del ciclo menstrual normal, que incluye cambios en el volumen, duración regularidad y/o frecuencia del sangrado que se produce fuera del embarazo^{1,2,3}.

Las alteraciones en el patrón menstrual pueden afectar al 75% de las adolescentes. El cuadro de SUA se observa con cierta frecuencia durante la adolescencia, siendo la prevalencia de 12.1 a 37%^{4,5,6}. Es común en los primeros años después de la menarquia, debido a los ciclos anovulatorios en los primeros años de edad ginecológica^{6,7}.

La edad promedio de la menarquia a nivel mundial es de 12,5 años, pero varía según diferentes países, en Argentina alrededor de los 12,2 años⁸, en Brasil es de 12,4⁹, en USA en adolescentes blancas es 12.8 años y 12.6 años en afroamericanas, en Chile es a los 12.7 años, teniendo un rango de normalidad desde los 9 a los 13 años¹⁰. Cuando una niña/adolescente no ha iniciado su desarrollo puberal, o se encuentra en una etapa precoz del mismo, el estudio y manejo del sangrado genital (genitorragia) es diferente y no se aborda en este consenso.

En adolescentes, el SUA puede afectar aspectos: físicos, sociales, emocionales y su cotidianeidad -entre ellos el rendimiento escolar-, siendo motivo de preocupación, tanto para ellas/os, como para sus familias y los equipos de salud. Por ello, lo primero es precisar el origen del sangrado¹⁰, y su intensidad, analizando a continuación el que ocurre en adolescentes que ya presentaron su menarca.

Etiología

Las causas más frecuentes de SUA en la adolescencia incluyen: las de origen funcional por disfunción ovulatoria, y las causas orgánicas por embarazo y coagulopatías, pero existen otras que, aunque menos frecuentes, deben ser también consideradas y realizar su diagnóstico diferencial ^{10,11,12}. Si bien la clasificación a utilizar es la PALM, se adjunta un cuadro que incluye también otras causas posibles en la adolescencia (Cuadro 1). Cabe mencionar que las causas más frecuentes de sangrado en las niñas se relacionan con cuerpos extraños, traumas, infecciones, tumores de ovario y sarcoma botryoides.

Cuadro 1: Etiología del Sangrado Uterino Anormal

Hipotálamo- Hipófisis-	Inmadurez del eje hipotálamo hipofiso ovarico (HHO)	Ovárica	Anovulación, falla ovárica precoz
	Stress/Conflictos emocionales		Síndrome ovario poliquístico
	Trastorno conducta alimentaria		Tumores
	Sobrentrenamiento físico	Lesiones Cervicales	Disgenesia gonadal
	Tumores		Malformaciones
	Infecciones		Cáncer cervical (infrecuente)
Lesiones	Anomalías congénitas		
Uterinas	Infecciones/Tuberculosis genital		Infecciones cérvico-uterinas
	Chlamydia, Neisseria Gonorrhoeae		
	Miomas/Pólipos/Endometriosis	Iatrogénicas	Hormonas exógenas
	DIU		Anticoagulantes
	Carcinomas		Corticoides
	Malformaciones		Antipsicóticos/Antidepresivos
	Sinequias		Quimioterápicos
Desórdenes Endócrinos (I)	Hiperandrogenismo	Desórdenes Endócrinos (II)	Disfunción Hipotalámica
	Síndrome ovario poliquístico		Enfermedad de Cushing
	Hipo e Hipertiroidismo		Enfermedad de Addison
	Hiperprolactinemia		Tumores ováricos
	Hiperplas. Suprarrenal Congénita		Tumores productores andrógen.
Enfermedades Crónicas	Falla Renal/Cardíaca/Hepática	Alteraciones de la Coagulación	Enfermedad de von Willebrand
	Diabetes mellitus		Enfermedad de Glanzmann
	Enfermedad Reumatológica		Disfunciones Plaquetarias
	Enfermedad Neurológica		Trombocitopenia
Complicaciones del Embarazo	Amenaza de aborto		Deficiencia Factor XI
	Aborto en curso		Leucemia (defecto fibrinógeno)
	Aborto incompleto		Anemia Aplástica
	Embarazo ectópico		Anemia Ferropriva
	Enfermedades del trofoblasto		Anticonvulsivantes
Traumatismos	En genitales (uterovaginales)		C. Extraños
Medicamentos	Anticoagulantes, anticonceptivos, misoprostol, corticosteroides, antipsicóticos		
Fuente: elaboración propia con base en; Oyarzun GP ¹⁰ , Taylor HS ¹¹ , Fidalgo M ¹² , Yasa C ¹³ Munro MG 2018 ¹⁴ Hernández Marín I ¹⁵			

Otra forma de clasificar al SUA es por causas anovulatorias y ovulatorias (Cuadro 2)

Cuadro 2: Etiología del Sangrado Uterino Anormal Anovulatorio y Ovulatorio			
Sangrado Uterino Anormal Anovulatorio (Causa Endócrina)	Disfunción hipotálamo hipofisaria Hipo e hipertiroidismo Hiperprolactinemia Disfunc. glándulas suprarrenales Estados hiperandrogénicos Diabetes mellitus	Sangrado Uterino Anormal Ovulatorio	Coagulopatias Insuficiencia renal, enfermedad hepática crónica. Hormonas Exógenas, Anticoagulantes, Corticosteroides, Antipsicóticos
Fuente: elaboración propia con base en: Oyarzun GP ¹⁰ , Taylor HS ¹¹ , Fidalgo M ¹² , Yasa C ¹³ Munro MG 2018 ¹⁴ Hernández Marín I ¹⁵			

El sangrado uterino por **disfunción ovulatoria** se define como un sangrado endometrial, excesivo, prolongado e irregular, sin la presencia de un problema anatómico o enfermedad sistémica demostrable. Se produce por la inmadurez en el eje hipotálamo-hipófiso-ovario (HHO) que lleva a la anovulación¹⁰, frecuente en los primeros años de edad ginecológica², y su diagnóstico es por exclusión¹⁵. Este tipo de sangrado es el más frecuente en la adolescencia.

El **embarazo** siempre debe ser considerado y excluido, particularmente en adolescentes que pueden ser reacias a revelar (si están manteniendo relaciones sexuales o no) o su historia sexual. Dentro de las complicaciones del embarazo se deben tener en cuenta la amenaza de aborto, aborto en curso, el aborto espontáneo, el embarazo ectópico, pero las posibilidades también incluyen productos retenidos de la concepción y enfermedad trofoblástica gestacional¹¹.

Los **defectos de coagulación** no son tan raros como se percibe, y son una causa importante a descartar en pacientes que consultan por SUA, sobre todo si se presentan durante la menarquia^{10,11,16}. La prevalencia de estas alteraciones en pacientes con SUA es entre 5%-28%^{10,11}. Está presente en el 50% de las requieren hospitalización y en el 33% de los casos que necesitan de una transfusión, y puede llegar hasta el 50% de los casos si este episodio es coincidente con la menarquia^{10,17}.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de una coagulopatía, especialmente para adolescentes cuya historia menstrual es corta y aún no bien definida. Dentro de las causas hasta un tercio puede tener un defecto de coagulación, incluyendo la enfermedad de Von Willebrand, la Trombastenia Glanzmann y la Púrpura Trombocitopénica

Idiopática¹¹. Numerosos estudios han documentado la asociación entre sangrado menstrual abundante y defectos hereditarios de la coagulación ¹¹.

Además, hay que considerar la trombocitopenia inmune, la disfunción plaquetaria y la trombocitopenia secundaria relacionada con el cáncer o por tratamientos antineoplásicos^{10,11}.

Las pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes, con antecedentes de hemorragia posparto o sangrado excesivo durante cirugías, procedimientos dentales o los traumatismos, y con hematomas o epistaxis a repetición deben despertar sospechas, pero el sangrado menstrual abundante en la menarquia puede ser el único sintoma¹¹.

A su vez el sangrado también puede estar presente por anovulación debido a una variedad de alteraciones endocrinológicas que influyen en el funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipófiso-Gonadal, incluidas la enfermedad tiroidea, la hiperprolactinemia, el síndrome de ovario poliquístico, la disfunción hipotalámica por deficiencia nutricional, el exceso de actividad física, la enfermedad sistémica o el estrés entre otras causas.

En el caso de enfermedades sistémicas que predispongan a la anovulación, el sangrado anormal puede verse agravado por la presencia de alteraciones de la coagulación, como en el caso de enfermedad renal crónica que se asocia tanto con la anovulación como con la disfunción plaquetaria, mientras que la enfermedad hepática puede afectar negativamente el metabolismo de los estrógenos (que predisponen a la anovulación) y alteran la síntesis de factores de coagulación¹¹.

Sangrado por anticoncepción

Al trabajar con adolescentes o personas que puedan estar utilizando anticoncepción es donde toma mayor relevancia la correcta anamnesis y poder saber si está utilizando un método anticonceptivo y cual es. Es importante indagar si este sangrado obedece al mal uso de anticoncepción hormonal o a un efecto secundario del método.

Los métodos anticonceptivos de larga duración (LARC), como los DIU de cobre, Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIU)/ DIU-LNG y los implantes pueden presentar cambios en los patrones de sangrado después de la colocación, siendo una de las principales causas de interrupción temprana.

El uso de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) puede recomendarse para disminuir el sangrado con todos los LARCs y el ácido tranexámico para cualquiera de los DIU. Además de estas recomendaciones, considere el uso de estrógenos adicionales, anticonceptivos orales combinados o progesterona (Ver Cuadro N° 10 en Tratamiento).

Métodos como el DIU de cobre o el uso del implante subdérmico no estaría indicado en mujeres con SUA¹³. Estos métodos pueden producir más sangrado uterino que otros anticonceptivos hormonales.

Diagnóstico

En general, las adolescentes no requieren procedimientos diagnósticos traumáticos, pero debe realizarse una exhaustiva anamnesis, una exploración física (tacto vaginal, examen especular de ser posible), ecografía pélvica y análisis de sangre básicos para excluir un embarazo o trastornos patológicos y alteraciones en la coagulación⁷ (Ver Cuadros 3, 4 y 5).

Cuadro 3: Anamnesis
- Antecedentes familiares: enfermedades endocrinas, de la coagulación
- Antecedentes personales: hábitos alimentarios, variaciones del peso, sueño, actividad física, conflicto de o con pares, funcionamiento familiar, rendimiento escolar, consumos problemáticos, medicación y antecedentes quirúrgicos.
- Antecedentes tocoginecológicos: menarca, ritmo menstrual, características, inicio de relaciones sexuales, métodos anticonceptivos y embarazos. Evaluar el momento de aparición, la duración, las características y cronología del sangrado, la presencia de otros síntomas y la repercusión sobre la calidad de vida.
- Conocer los deseos reproductivos y no reproductivos a corto y largo plazo. Preguntar sobre la presencia de síntomas asociados, tales como la dismenorrea, que puede sugerir una endometriosis, o la tendencia al sangrado en otras localizaciones o hematomas, que debe hacer sospechar en una coagulopatía. ^{Parra20.}
Fuente: elaboración propia en base a Parra JF ⁷ , Oyarzun GP ¹⁰ ,

Cuadro 4: Examen físico

- Talla, peso, Índice de masa corporal, tensión arterial, frecuencia cardíaca, conjuntivas.
 - Piel: palidez, acantosis nigricans, acné, distribución del vello, hirsutismo, virilización, alopecia.
 - Distribución grasa, índice de masa corporal, circunferencia de cintura.
 - Estadios de Tanner y Marshall. Examen de mama, derrame por pezón.
 - Examen cardiovascular, respiratorio, tiroideo, ginecológico y abdominal.
- Fuente:** elaboración propia con base en Oyarzún GP¹⁰

Cuadro 5: Exámenes de laboratorio y complementarios

- **Hemograma, Ferremia, Beta-HCG**^{7 Parra 2022}
 - **Estudio de coagulación:** realizar si la historia personal o familiar es sugerente de coagulopatía, en casos de SUA desde la menarquia, historia de tendencia al sangrado tras extracciones dentales u otras intervenciones, epistaxis, gingivorragia o aparición de hematomas. La forma más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, que está presente en el 10-20% de las pacientes con SUA. La leucemia, la anemia aplásica o la púrpura trombocitopénica idiopática, tienen una baja prevalencia⁷.
 - Cultivo de flujo completo. Pruebas para Chlamydia Trachomatis y otras ITS.
 - La **analítica hormonal** está indicada cuando se sospechen patologías concretas como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), estados hiperandrogénicos, hiperprolactinemia o signos clínicos de patología tiroidea u otra endocrinopatía⁷.
 - **Ecografía ginecológica/Ecografía transvaginal:** debe ser considerada de primera línea en el diagnóstico de las anomalías estructurales causantes del SUA, pues presenta valores de sensibilidad y de especificidad del 95 y 94% respectivamente. Es importante la evaluación del grosor endometrial para la elección de terapéutica hormonal, ya que cuando está muy adelgazado no se usan progestágenos solamente.
 - **TAC o Resonancia magnética nuclear:** deben quedar como prueba de segunda línea en casos concretos en los que estén justificadas, al igual que la **histeroscopia**⁷, la que deberá indicarse cuando se sospecha una patología intrauterina sangrante susceptible de tratamiento, como los pólipos o los miomas submucosos, o cuando sospechemos una patología endometrial maligna, situaciones no frecuentes en la adolescencia.
 - **Fondo de ojo y Campo visual** si la clínica y sospecha diagnóstica así lo ameriten.
- Fuente:** elaboración propia con base en Parra JF, 2020⁷, Davis E 2022¹⁸

Tratamiento

El objetivo es detener la hemorragia, mejorar el estado hemodinámico, evitar las recidivas, restituir los ciclos menstruales y siempre tranquilizar a la adolescente. Realizar un correcto diagnóstico, poder determinar la causa, y ver si se está ante un

SUA agudo o crónico, y según la intensidad si es leve, moderado o grave, ya que el manejo y tratamiento son diferentes. La gravedad de la anemia y su causa subyacente determinan el tratamiento (Ver Cuadros 6, 7, 8, 9).

Existen numerosos regímenes, incluyendo administración de estrógenos seguidos de progesterona, progesterona sola o anticonceptivos orales combinados. Para la hemorragia aguda, las altas dosis intravenosas de estrógenos conjugados logran una respuesta rápida. En pacientes hemodinámicamente estables, continuar con estrógenos conjugados vía oral por 14-21 días. Una vez que haya cesado el sangrado, se deben administrar 5 mg de acetato de medroxiprogesterona, 1 o 2 veces al día, por 7-10 días.

Los anticonceptivos orales, 3-4 veces la dosis usual, son igual de eficaces y pueden ser más sencillos de utilizar que las hormonas secuenciales. La dosis se reduce después de unos cuantos días y se continúa con la dosis más baja durante algunos ciclos posteriores, para elevar las concentraciones de hemoglobina en una paciente con anemia.

Se pueden administrar 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona x 10 días a las pacientes con endometrio engrosado.

En adolescentes en quienes el sangrado no es intenso, se pueden utilizar anticonceptivos orales como se prescriben normalmente¹⁶.

Cuadro 6: SANGRADO UTERINO ANORMAL LEVE
Hbg >11 gr/dl, Hcto. 33-36%, Duración del sangrado < 10 días
Tratamiento No Hormonal
<ul style="list-style-type: none"> • AINES: <ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofeno: 200-400 mg cada 8 horas. • Acido mefenámico: 500 mg cada 12 horas. • Naproxeno: 250-500 mg cada 12 horas. • Los AINES están contraindicados en los desórdenes plaquetarios. • Ácido Tranexámico: 10 mg/kg IV (máximo, 600 mg por dosis) 1-1,5 g vía oral dos a tres veces por día por 5 días. Contraindicado en enfermedad tromboembólica activa o estados protrombóticos.
Tratamiento Hormonal
<ul style="list-style-type: none"> • De reiterarse el sangrado se utilizan Estrógenos + Progestágenos. <ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales combinados con Estrógenos + Progestágeno: Valerato de estradiol + dienogest¹⁸; Etinilestradiol (0.03 mg) + levonorgestrel (0.15 mg); Dienogest (2 mg) + Etinilestradiol (0.03 mg); drospirenona (3 mg) + etinilestradiol (0.03 mg). • Progestágenos cíclicos de 3 a 6 meses: ver grosor endometrial, si es muy delgado no indicarlos¹¹. (Son una alternativa a los ACO, o cuando están contraindicados Estrógenos). <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de medroxiprogesterona: 5-10 mg del día 16 al 25 ó del 5 al 26 del ciclo. • Acetato de noretisterona: 5-10 mg por día del 16 al 25 día del ciclo. • Progesterona natural micronizada: 200-400 mg por día del 16 al 25 día del ciclo. • Acetato de megestrol: 20-40 mg dos veces por día.
Fuente: elaboración propia con base en Elmaogullari S ² Taylor HS ¹¹ , Fidalgo M ¹² , Hernández Marín I ¹⁵ Vega Chacón AK ¹⁶ Davis E ¹⁸ Sriprasert I ¹⁹ , Marnach ML ²⁰

Cuadro 7: SANGRADO UTERINO ANORMAL MODERADO
Hbg 9-11 gr/dl, Hcto. 27-33%, Duración del sangrado > 10 días
• Hemorragia importante que No compromete la vida de la paciente.
Tratamiento Hormonal
<ul style="list-style-type: none"> • Caproato de hidroxiprogesterona 250 mg + benzoato de E2 10 mg. IM cada 12 horas por 24 a 48 horas (Primosiston). • A las 12 horas comenzar con EE 0,01 mg + Acetato de noretisterona 2 mg. (Primosiston). • Estrógenos conjugados equino 25 mg IV cada 4-6 hs por 24 hs con antieméticos IV. (Premarin). En paciente estable estrógenos conjugados vía oral: 2.5 mg cada 4-6 h durante 14-21 días. • Acetato de noretisterona: c/12 hs por 14 días, o bien 5 a 10 mg cada 6 hs. Disminuir con < sangrado. • Acetato de medroxiprogesterona 10 mg x 14 días, o 10 a 20 mg cada 6 a 12. Disminuir idem anter. • Anticonceptivos monofásicos con 30 mcg EE + Levonorgestrel 2-3 comprimidos por día por 3 días, 2 por día por 3 días y luego 1 por día como mínimo 2 semanas. Luego continuar durante 3 a 6 meses. <ul style="list-style-type: none"> • Dienogest (2 mg) + Etinilestradiol (0.03 mg); • Controlado el episodio continuar con Progestágenos cíclicos o ACO durante 3 a 6 meses para evitar recidiva y recuperar la anemia. Administrar hierro.
Tratamiento No Hormonal
<ul style="list-style-type: none"> • Acido Tranexámico: 10 mg/kg IV (máximo, 600 mg por dosis) 1-1,5 g vía oral dos a tres veces por día por 5 días. Contraindicado en enfermedad tromboembólica activa o estados protrombóticos.
Fuente: elaboración propia con base en Fidalgo M ¹² , Yasa C ¹³ , Hernandez Marín I ¹⁵ . Gonzáles García LJ ¹⁷ Davis ¹⁸ Sriprasert I ¹⁹ Marnach ML ²⁰

Cuadro 8: SANGRADO UTERINO ANORMAL GRAVE	
Hbg < 9 gr/dl, Hcto. <27%	
<ul style="list-style-type: none"> • Compromete la vida de la paciente. • Con <7 gr/dl de hemoglobina se indica internación. • Tratamiento hormonal idem a la forma moderada. • Considerar transfusión por estado hemodinámico. • Considerar otras causas si no se obtiene respuesta al tratamiento. • Si el tratamiento hormonal y hemostático no logra disminuir el sangrado en 24 a 36 horas, puede ser necesario un examen bajo anestesia para realizar un estudio histeroscópico para visualización de la cavidad y toma biopsia si así se necesitase. • Si existe malformación vascular uterina puede tratarse con angioembolización (infrecuente)*²¹. 	
Fuente: elaboración propia con base en Fidalgo M ¹² , Elmaoğulları S ² , Le DTA ²¹ ,	

* Le DTA, et. Al (2021)²¹ describen un caso de una adolescente con una malformación vascular en miometrio con sangrado abundante que fue tratada con éxito mediante angioembolización, situación infrecuente en la adolescencia.

Cuadro 9: SUA ANEMIZANTE: PREVENCIÓN DE RECIDIVAS	
Sostén por 3 a 6 meses: en caso de anemia importante, coagulopatía persistente, plaquetopenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos combinados (orales, parches, inyectable). • 10 a 21 días de progestágenos mensuales. • DIU-LNG. • Considerar ACO rango extendido x 3 ciclos de 21 comprimidos o hasta spotting. 	
Fuente: elaboración propia con base en Fidalgo M ¹² , Yasa C ¹³	

Cuadro 10 : Tratamiento del sangrado por uso de Implantes y DIUs	
Implante con Etonorgestrel	Acido mefenámico 500 mgr 3 veces por día, durante 5 días ^{22,23} Doxiciclina 100 mg, 2 veces al día, por 5 días. Combinar Mifepristona 25 mg, 2 veces al día, 1 día y luego estradiol 20 mcg. diariamente 4 días ²³ . Combinar Mifepristona 25 mg, 2 veces al día, 1 día y luego doxiciclina 100 mgr 2 veces al día por 5 días ²³ .
Implante con Levonorgestrel	Ibuprofeno 800 mgr 3 veces por días x 5 días, durante 5 días ²² . Ibuprofeno 800 mgr 2 veces por día, durante 5 días ²² . Acido mefenámico 500 mgr 2 veces por día, durante 5 días ²² . Aspirina 80 mgr x 10 días ²² . Celecoxib 200mg día x 5 días ²² . Ibuprofeno 400 mg, 4 veces al día, 7 días. Acido mefenámico 500 mgr, 3 veces al día, por 5 días ²³ . Uso de estrógenos o anticonceptivos hormonales combinados ²³ . Se plantea también el uso de Tamoxifeno 10mg, 2 veces por día, durante 7 días o 10 días para el sangrado por implantes. Pero aún hacen falta más estudios ²² .
DIU Cobre:	Ibuprofeno 400 mg, 4 veces al día, 7 días. Acido mefenámico 500 mgr, 3 veces al día, por 5 días ²³ . Acido tranexámico 500 mgr cada 8 hs durante 5 días comenzando cuando se inicie el sangrado intenso ²³ .
SIU/DIU Lng	Naproxeno 500 mgr x 2 veces por día 5 días ^{22,23} . Acido tranexámico 500 mgr cada 8 hs durante 5 días. Mifepristone 100 mgr 1 vez por mes, durante tres meses.
Fuente: Elaboración propia con base en: Zigler R, McNicholas ²² y Friedlander E., Kaneshiro ²³ (2015)	

Contraindicación a los estrógenos: en caso de historia de trombosis y accidente cerebro vascular, hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria, migraña con aura, enfermedad hepática, cáncer hormonodependiente y lupus eritematoso sistémico (Ver Cuadro 11).

Cuadro 11: Tratamiento en caso de contraindicación a estrógenos
• Acetato de Medroxiprogesterona 10 mg, 1 a 2 comprimidos cada 12 horas por 10 días.
• Acetato de Noretisterona 10 mg por día, por 10 días.
• Progesterona micronizada 200 mg por día, por 10 días.
• Análogos de GnRH: Enfermedades Oncohematológicas y Lupus Eritematoso Sistémico.
• Dienogest 2 mg.
• Drospirenona 4 mg.
Fuente: elaboración propia con base en Fidalgo 2019 ¹² , Taylor Speroff ¹¹

Las pacientes oncohematológicas, pueden utilizar todos los tratamientos antes descritos, excepto los AINEs. Si existe déficit de factores de coagulación se debe valorar con especialistas al igual que para las otras causas específicas.

Análogos de GnRH: usados para inhibir los ciclos menstruales, son de utilidad en pacientes bajo tratamiento quimioterápico, pero pueden desarrollar plaquetopenia, con consecuente hemorragia genital. Puede ser indicada por más de seis meses.

SIU de Levonorgestrel / DIU Lng: es de utilidad en el manejo del sangrado uterino en adolescentes y seguro en esta población, sobre todo con Hbg. < a 9 g/dl (Htco < 27%). Contiene levonorgestrel, libera 20 ug/día y disminuye a 14 µg después de 5 años. Espesa el moco cervical y adelgaza el endometrio y generando anticoncepción de larga duración. Disminuye la dismenorrea y al producir modificaciones en el moco cervical disminuye la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria.^{12,20}

Blusiri, conocido como Mini Mirena, 13,5 mg. de levonorgestrel, y una duración de 3 años. **Kyleena** 19,5 mg. de levonorgestrel, con una duración de 5 años.¹²

Es importante recordar que el SUA en adolescentes¹³:

- ✓ Es la causa ginecológica más común de ingreso de adolescentes en centros de salud.
- ✓ Es un problema desafiante. La variabilidad ciclo a ciclo, las diferencias en la higiene menstrual, la amplia variedad de toallas menstruales, tampones disponibles o copa

menstrual, la inconsistencia en dar información sobre la regularidad menstrual y las cantidades de sangrado hacen que la evaluación inicial del SUA sea aún más difícil.

- ✓ Es posible que las pacientes y sus familias no sepan qué es "normal" y es posible que las adolescentes no informen a sus familias sobre las irregularidades menstruales.
- ✓ Aunque durante este período, el SUA puede ocurrir con mayor frecuencia debido a la anovulación, los trastornos hemorrágicos por alteraciones de la coagulación también pueden acompañar a esta condición¹³.
- ✓ En general, no se deben realizar procedimientos como la embolización de la arteria uterina, la ablación endometrial ni la histerectomía, ya que estas modalidades de tratamiento pueden causar infertilidad en el futuro, salvo excepciones.
- ✓ Siempre tener presente las características propias de la adolescencia, escuchar a la adolescente, trabajar sobre la calidad de vida y no olvidar la necesidad del trabajo interdisciplinario.

BIBLIOGRAFIA

1. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Apr;113(1):3-13.
2. Elmaoğulları S, Ayca Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018 Jul 31;10(3):191-197.
3. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011 Sep;29(5):383-90.
4. Sepúlveda-Agudelo J, Sepúlveda Sanguino AJ. Sangrado uterino anormal y PALM COEIN. *Ginecol Obstet Mex.* 2020 enero; 88(1):59-67.
5. Singh S, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (5): e391-e415.
6. Leyva-Vázquez JI, Martínez-Marín DG, Flores-Bello L, et al. Principales motivos de consulta ginecológica de las adolescentes. *Ginecol Obstet Mex.* 2021;89(05):373-377.
7. Parra JF, Álvarez López C, Martínez Morales S. Update on heavy menstrual bleeding. Update on heavy menstrual bleeding. Revision de Conjunto. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63(2):68-80.
8. Torres MF, Luna ME, Garraza M, Cesani MF, Luis MA, Quintero FA, Navazo B, Oyhenart EE. Menarca y estado nutricional en niñas del periurbano de la ciudad de

- La Plata, Argentina. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Volumen 69, No. 3, Año 2019.
9. Marqués P, Madeira S, Gama A. Ciclo menstrual em adolescentes: percepção das adolescentes e influência da idade de menarca e excesso de peso. Rev. paul. pediater. (Ed. Port., En línea); 40:e2020494, 2022.
 10. Oyarzún GP, Sandoval ZJ. Sangrado uterino anormal en adolescentes. Editoras Apablaza H. Oyarzún G. P. Ginecología Infanto-Juvenil. Temas Contingentes II edición. Santiago de Chile, agosto 2020. Producción gráfica Tangram Edic (Gaete y Cía. Ltda.) 2020. p.111-120.
 11. Taylor HS, Pal L, Sell E. Speroff's. CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY. Cap. 15. Abnormal Uterine Bleeding. Ninth Edition. p1214-1301-536.
 12. Fidalgo M. Sangrado Uterino Anormal. Ponencia en X Congreso Argentino de Salud Integral del Adolescente. 7ª Jornada de Salud y Educación. 20 al 22 de Mayo 2019.
 13. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):1-6.
 14. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Menstrual Disorders Committee: The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet 143 (3):393–408.
 15. Hernández-Marín I, Villegas-Rodríguez CM, Celis-González C. Anticonceptivos hormonales en pacientes con sangrado uterino disfuncional. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Suppl: 1):163-177.
 16. Vega Chacón AK, Castro Alvarado, C. Sangrado Uterino Anormal – Artículo de Revisión. Revista Electrónica de PortalesMedicos.com Volumen XVII. Número 3 – Primera quincena de Febrero de 2022 – Página inicial: Vol. XVII; nº 3; 126.
 17. González García LJ. Abnormal uterine bleeding: Is iatrogenic more common than usually known? Rev. colomb. menopaus; 26(4): 7-16, 2020.
 18. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. [Updated 2022 Feb 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
 19. Sriprasert I, et al. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. Contracept Reprod Med 2017;2(1):20.
 20. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. Mayo Clin Proc. 2019 Feb; 94(2):326-335.
 21. Le DTA, Nguyen AD, Phan GH, Pham NB, Vuong TT, Nguyen TQ. Heavy uterine bleeding in adolescent caused by uterine vascular lesion: A case report. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Nov 4. doi: 10.1002/ijgo.14004. Epub ahead of print.
 22. Zigler R., McNicholas. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. Am J Obstet Gynecol 2017 May;216(5):443-450.

23. Friedlander E, Kaneshiro B. Therapeutic Options for Unscheduled Bleeding Associated with Long-Acting Reversible Contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015 Dec;42(4):593-603.

Otra bibliografía consultada

1. Chacón Campos N, Pizarro Madrigal M, Guerrero Hines C. Sangrado uterino anormal en etapa reproductiva. *Rev.méd.Sinerg.* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 29 de mayo de 2022];7(5):e808. Disponible en:<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/808>

SUA: ABORDAJE EN PERIMENOPAUSIA

Como se ha visto hasta ahora, el SUA es la segunda causa de consulta ginecológica, después de las infecciones cervicovaginales, en cualquier edad de la etapa reproductiva. El SUA es más frecuente al principio y al final de la edad fértil: el 20% de los casos son adolescentes y más del 50% de los casos son mujeres mayores de 45 años, es decir climatéricas.

La hemorragia uterina anormal es a menudo un signo precoz de la [perimenopausia](#). Aproximadamente el 90% de los casos se deben a una disfunción ovulatoria y se considera que se encuentra subestimada, ya que aproximadamente 133/100.000 mujeres de entre 50 y 54 años van a presentar SUA asociado a hiperplasia endometrial ocasionada por esta disfunción.

La hiperplasia endometrial se origina por un estímulo estrogénico excesivo no compensado por una oposición de progesterona, lo que desencadena la amenorrea con el crecimiento irregular y desmedido del endometrio.

Es importante en la perimenopausia tener en cuenta esta patología, que connota un impacto no sólo social sino también económico significativo, ya que podría conducir a un carcinoma de endometrio. El 90% de las pacientes postmenopáusicas diagnosticadas con este tipo de carcinoma han referido haber presentado sangrados uterinos anormales diagnosticados como hiperplasias endometriales en la perimenopausia. Si este ciclo de engrosamiento anómalo y desprendimiento irregular continúa, pueden aparecer células precancerosas, lo que aumenta el riesgo de [cáncer de endometrio](#), incluso en mujeres jóvenes, más aún en el climaterio y menopausia.

Otra condición que es importante tener en cuenta ante casos de SUA en la perimenopausia, es el grado de anemia que esta situación puede generar por déficit de hierro, provocando cuadros tan severos que determinen intervenciones quirúrgicas heroicas para salvaguardar la salud de la mujer.

Entre los factores de riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio, en esta etapa de la vida de la mujer, podemos destacar:

- Estímulo estrogénico mantenido sin oposición adecuada de progesterona, pudiendo discriminarse el *origen de tipo endógeno* (anovulación crónica, obesidad, menopausia tardía, nuliparidad, tumores productores de estrógenos) y de *origen exógeno* como la Terapia Hormonal Menopáusica.
- Tratamientos con Tamoxifeno durante el climaterio y la menopausia.
- Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial.

CONDUCTA:

Toda mujer perimenopáusicas, con SUA se debería seguir el criterio diagnóstico siguiente:

- Exclusión de otras causas de sangrado anormal como traumatismos, abortos, etc.
- Laboratorio completo: Hemograma completo, prueba de embarazo (probabilidad de aborto), determinación de niveles hormonales (FSH, LH, E2, Progesterona, T3, T4L, TSH), coagulograma (para detectar trastornos de la coagulación).
- Ecografía transvaginal (ETV).
- Histeroscopia
- Biopsia endometrial

Interrogar sobre el uso de anticonceptivos o ciertos fármacos (como los ya referidos). También se deberá realizar exploración física minuciosa.

En la ecografía transvaginal (ETV) pretendemos detectar si hay crecimientos anormales en el útero y determinar si su revestimiento está engrosado. El engrosamiento de la mucosa uterina puede ser consecuencia de trastornos no oncológicos, tales como pólipos o fibromas o alteraciones hormonales. Debemos realizar ETV a toda paciente perimenopáusicas con:

- SUA o a la que vayamos a indicar terapia hormonal, ya sea con anticonceptivo o THM,
- Pacientes que continúan con sangrado a pesar del tratamiento hormonal,
- Cuando nos vemos imposibilitados de explorar adecuadamente los órganos pélvicos durante el examen físico,
- Que presentan hallazgos durante el examen físico que hagan sospechar la existencia de anomalías en los ovarios o el útero

La ETV puede detectar la mayoría de los pólipos, fibromas, cáncer endometrial, anomalías en los ovarios y áreas de engrosamiento en el revestimiento del útero (que puede ser precanceroso). Si la ecografía transvaginal detecta áreas engrosadas, se pueden hacer otras pruebas para detectar pólipos pequeños u otras masas. De acuerdo con el resultado de la ETV, se realizará una Histeroscopia, momento que debemos aprovechar para tomar una biopsia del endometrio para comprobar si se han producido cambios precancerosos o si simplemente nos encontramos ante trastornos hormonales.

Hecho el diagnóstico, debemos establecer el tratamiento adecuado, y ello debe incluir: Un fármaco para controlar la hemorragia, si el sangrado continúa, un procedimiento para controlar el sangrado y si se detectan células anormales, evaluar altas dosis de un progestágeno o progesterona o, histerectomía.

Para decidir el tratamiento, es indispensable que consideremos: la edad de la paciente, su estatus menopáusico, índice de masa corporal, diagnóstico histológico de la biopsia y factores concomitantes como diabetes, hipertensión arterial, consumo de tamoxifeno, entre otros. Lo que se busca con el tratamiento es corregir la exposición anómala de estrógenos, por lo que es esencial considerar la utilización de fármacos que pudieren estar alterándolo. A veces, con una buena modificación de la conducta higiénico-dietética, que generen disminución de peso corporal y manejo del síndrome metabólico, el cuadro podría regularse.

Los gestágenos favorecen la regresión de la hiperplasia endometrial al producir decidualización estromal con la posterior descamación endometrial, lo que disminuye la celularidad glandular, induce apoptosis e inhibe la angiogénesis en el miometrio (cuadro 1). Es menester tener en cuenta que la respuesta de la hiperplasia a los gestágenos es de unos 5 a 6 meses.

Se considera de primera elección para estas pacientes, el DIU liberador de levonorgestrel, ya que permite altas dosis de gestágeno a nivel endometrial con mínima absorción sistémica y es una opción segura en mujeres con antecedentes tromboembólicos o incumplimiento de los regímenes orales.

También podemos pensar para el tratamiento (y ubicamos a estas como segunda elección, aunque en ocasiones y dependiendo de la paciente podrían ser la primera) los anticonceptivos orales combinados de estrógenos y dosis adecuada de gestágenos (Cuadro 2).

Habitualmente se inicia el tratamiento con combinaciones como drospirenona y etinilestradiol, que iremos modificando en combinación y concentración hormonal, para buscar una respuesta eficaz al tratamiento del SUA. Este grupo de ACOs, no solamente podrían aportar una respuesta adecuada al manejo del SUA, sino que tienen otros beneficios como manejo del síndrome disfórico menstrual, la dismenorrea (que suele asociarse a estos casos), acné e hirsutismo, que suelen exacerbarse en el climaterio, asociados o no al cuadro de SUA.

En muchas ocasiones, la paciente climatérica ya venía consumiendo este tipo de anticonceptivos combinados, por lo que al presentarse el SUA, se puede optar por un régimen de sólo progestágenos, buscando la resolución del problema, y eligiendo cualquiera de los que ya hemos visto en el cuadro 1.

Si la opción es la de indicar gestágenos orales, la evidencia pareciera determinar que los regímenes en pauta continua son más efectivos y mejor tolerados que las pautas cíclicas. Sin embargo, hay que tener precaución en pacientes con antecedente personal o historia actual de evento trombótico, disfunción hepática severa, antecedente personal o historia actual de cáncer de mama hormono dependiente con receptores de progesterona positivos, SUA sin causa reconocida y reacciones alérgicas a estas hormonas.

Cuadro 1: tipos de gestágenos para el tratamiento del SUA (2)

TIPO	DOSIS	CARACTERÍSTICAS
DIU-levonorgestrel (LNG)	52 mg/dispositivo, con liberación de 20 ug/día	1° línea de tratamiento; duración de 7 años; uso en mujeres con contraindicaciones relativas a gestágenos; eficacia ACO
Acetato de megestrol	20-160 mg/día vía oral	Útil en caso de hiperplasia endometrial con atipias
Acetato de medroxiprogesterona	10-20 mg/día, vía oral o intramuscular (depot c/3 meses)	Agente clásico con acción contraceptiva en pauta continua
Acetato de noretisterona	15 mg/día vía oral	Útil combinado con estrógenos
Progesterona micronizada	200-300 mg/día, vía oral o vaginal	Acción poco potente. Se utiliza en mujeres de bajo riesgo

Cuadro 2: tipos de anticonceptivos combinados que pueden utilizarse para el tratamiento del SUA

TIPO	DOSIS	CARACTERÍSTICAS
Drospirenona + Etinilestradiol	3/0.03 mg vía oral	La drospirenona tiene actividad antiminerlocorticoide, por lo que podría generar hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia hepática, renal o suprarrenal.
Etinilestradiol + Gestodeno	0.02/0.075 mg vía oral 0.015/0,06 mg vía oral	Supresión de niveles plasmáticos de LH y FSH. El gestodeno se absorbe rápidamente en tracto gastrointestinal y su biodisponibilidad es de 99%
Norelgestromin + Etinilestradiol	6 mg/600 micrgr vía parche transdérmico	Anticoncepción efectiva.

Otra conducta para seguir en el caso de no resolver el caso y con paciente en alto riesgo de descompensación hemodinámica por la anemia, es plantear la histerectomía o probar con una ablación endometrial previamente, la que se podrá llevar a cabo en el

caso de que la paciente tenga contraindicación para la cirugía por riesgo quirúrgico o contraindicaciones para la terapia farmacológica.

Existen otras opciones, pero que todavía requieren más estudios para establecer la adecuada evidencia, pero son opciones probables:

1. *Agonistas de la GnRH*: inhiben centralmente la producción de estrógenos y tiene efecto antiproliferativo directo sobre el endometrio.
2. *Metformina*: acción antiproliferativa y mejora la resistencia a la insulina.
3. *Danazol*: andrógeno sintético que provoca atrofia del endometrio.

SEGUIMIENTO:

En pacientes con bajo riesgo de progresión a carcinoma endometrial, el tratamiento es conservador con vigilancia pautada, considerando que la resolución si es adecuada, deberá prolongarse por lo menos seis meses. Se aconseja repetir una biopsia endometrial a los 3 o 6 meses durante el primer año del evento. Si en las biopsias no aparecieran atipias, y la paciente no tiene alto riesgo de progresión maligna, repetir la biopsia a los 3 meses, y de persistir el cuadro, evaluar la histerectomía. Siempre que se proceda a la histerectomía, se debe realizar la salpingectomía bilateral para evitar un posible cáncer de ovario de origen tubárico. La ooforectomía no se aconseja realizar en las premenopáusicas debido a los efectos adversos a largo plazo asociados a ellas (riesgo CV, osteoporosis, alteración cognitiva, etc.).

Resuelto el cuadro, se plantea control expectante con seguimiento ecográfico y clínico pautado.

En pacientes en las que se encuentren atipias en la biopsia, plantear la histerectomía total con o sin anexectomía. Se podrían utilizar gestágenos si tiene contraindicada la cirugía. Si el tratamiento es médico, deberá realizarse de regla control y seguimiento cada 3-6 meses con ecografía y biopsia endometrial.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lago Leal V, Rodríguez Vázquez S y Quintana Bert R. Hiperplasia endometrial. Obstetricia y Ginecología, Nieto Díaz A., Quiñero Rubio J.M. y Cascales Campos PA. Edit. Elsevier Health Sciences, 2022; Cap 72:416-422. E-book.
2. Colín MDH y col. Diagnóstico clínico de un sangrado uterino anormal y resultado anatomopatológico. Acta Médica Grupo Ángeles. 2020; 18 (1): 7-10
3. JoAnn V. Pinkerton MD, University of Virginia Health System. Sangrado uterino anormal debido a función ovulatoria. Manual MSD diciembre 2020.
4. Ayala Peralta FD, et al. Sangrado uterino anormal en la postmenopausia. Rev Peru Investig Matern Perinat 2016; 5(1):56-64.

5. Alman Louis Orane Hutchinson. TEMA -2016: Sangrado Uterino Anormal. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD Año 2016 Vol 6 No VI.
6. Hoiffman DL, Lobo RA, Mischell DR. Treatment of dysfunctional uterine bleeding. In. Baird DT, Michie EA. Mechanism of menstrual bleeding. New York: Raven Press, 1985;253.