Hemorragia uterina anormal en perimenopausia y posmenopausia

Abnormal uterine hemorrhage in perimenopause and postmenopausal

LUIS ERNESTO PÉREZ AGUDELO

Resumen

Introducción: La hemorragia uterina anormal, durante la perimenopausia y la posmenopausia, tiene prevalencia hasta del 35 y el 11% respectivamente. Las pacientes, en estas etapas de sus vidas, consultan por hemorragia con mucha frecuencia, viéndose enfrentadas, dentro del síndrome climatérico, a anemia, dolor pélvico, abstinencia sexual, alteraciones en compromisos sociales y profesionales, y temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas; condiciones que afectan profundamente la «*calidad de vida*». Es por ello que los médicos debemos estar bien preparados para tratarlas, oportunamente, tanto en consulta externa como en salas de urgencias.

Objetivo: Revisar las causas de la hemorragia uterina anormal perimenopáusica y posmenopáusica y agruparlas en una clasificación coherente, a fin de facilitar su enfoque y manejo, en sus formas de presentación crónica y urgente.

Material y métodos: Revisión de la literatura de los últimos 10 años, desde enero de 2010 hasta junio de 2020, en idiomas inglés y español, en libros de texto, pubMed, Ovid, Guías clínicas y Cochrane library.

Resultados y conclusiones: Actualmente, contamos con buenos métodos para diagnosticar las causas de la hemorragia anormal perimenopáusica y posmenopáusica; e igualmente, diferentes opciones de tratamiento para cada paciente, en particular. Las causas son benignas en su mayoría; solo hay un 10% de riesgos de cáncer endometrial. Agrupadas en una clasificación coherente, dichas causas permiten un enfoque fácil y práctico para las mejores posibilidades de tratamiento médico-quirúrgico de ellas en sus dos formas de presentación: crónica y urgente.

Palabras clave: hemorragia uterina anormal, hemorragia uterina perimenopáusica anormal, hemorragia uterina posmenopáusica, hemorragia uterina severa, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.

Abstract

Introduction: Abnormal uterine bleeding, during perimenopause and postmenopausal bleeding, has a prevalence of up to 35% and 11% respectively. Patients, at these stages of their lives, consult for bleeding very often facing anemia, pelvic pain, sexual abstinence, social and

* Profesor titular de Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada y Universidad de Boyacá. Correo electrónico: luerpe74@gmail.com

professional fears of malignant gynecological diseases, profoundly altering the "*quality of live*". That is why doctors must be well prepared to treat them, in a timely manner from bleeding, in external consultation or in emergency rooms.

Objective: To review the causes of perimenopausal and postmenopausal abnormal uterine bleeding and to group them into a coherent classification, in order to facilitate their approach and management, in their chronic and urgent forms of presentation.

Material and methods: Literature review of the last 10 years, from January 2010 to June 2020, in English and Spanish languages, in textbooks, PubMed, Ovid, Clinical Guides and Cochrane library.

Results and conclusions: Currently, we have good methods to diagnose the causes of abnormal perimenopausal and postmenopausal bleeding; and also, different treatment options for each patient, in particular. The causes are mostly benign, there is only a 10% risk of endometrial cancer. Grouped in a coherent classification they allow an easy and practical approach, to the best medical-surgical treatment possibilities, in its two forms of presentation: chronic and urgent.

Keywords: abnormal uterine bleeding, perimenopausal abnormal uterine bleeding, postmenopausal uterine bleeding, severe uterine bleeding, endometrial hyperplasia, endometrial cancer.

Introducción

El grupo que estudia las etapas de envejecimiento (STRAW+10) ha definido a la transición menopáusica como la etapa intermedia, en la vida de la mujer, que une la etapa reproductiva con la etapa **posmenopáusica.**

La perimenopausia acompaña a la **transición menopáusica** hasta la menopausia y continúa por un año más, hasta que la amenorrea de 12 meses permita la confirmación retrospectiva de esa última menstruación. Mientras en la adolescencia la mujer adquiere la capacidad reproductiva, en la perimenopausia la pierde por completo, como una imagen en espejo, quedando en amenorrea secundaria hipergonadotrópica hipoestrogénica irreversible de causa natural.

Durante la peri y posmenopausia, los profundos cambios endocrinos producen en la mujer signos y síntomas reveladores, entre los que sobresalen: alteración de los ciclos menstruales hasta la amenorrea, estrés, depresión, trastornos del sueño, síntomas vasomotores, disminución de la libido, problemas genitourinarios y hemorragia uterina anormal (HUA):[2]

a. **La HUA perimenopáusica** es causada por alteraciones en la frecuencia, la variación, la duración y el volumen del fluido menstrual. Prevalencia de 30 a 35%.
b. **La HUA posmenopáusica** es cualquier hemorragia uterina ocurrida después de un año de la última menstruación, en ausencia de terapia hormonal. Prevalencia 4 a 11%.

Las hemorragias uterinas anormales, en estas etapas de la vida de la mujer, ocupan desde un 50 hasta un 70% de la consulta[3], enfrentando al clínico a descartar cáncer endometrial, a pesar de que en la mayoría de las veces el sangrado proviene de una fuente benigna. Por su parte, las pacientes, quienes ya están sufriendo el síndrome climatérico, tienen que adicionarle anemia y dolor pélvico, abstinencia sexual, alteraciones en sus compromisos familiares y profesionales, y temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas; condiciones que, por supuesto, alteran la «*calidad de vida*».[4] Es por ello que los médicos debemos estar actualizados para su manejo adecuado y oportuno.

Metodología

Este artículo es una revisión narrativa, con el **objetivo** de revisar las causas de la hemorragia uterina anormal perimenopáusica y posmeno-

páusica, agrupándolas dentro de una clasificación coherente a fin de enfocar su manejo. Para ello, **se revisó la literatura médica** de los últimos 10 años, en libros de texto, PubMed, Ovid, Clinical guidelines y Cochrane library, desde enero del 2010 hasta junio del 2020, en idiomas español e inglés, teniendo en cuenta las palabras clave. Finalmente se seleccionó un libro de texto del 2015, con artículos pertinentes, y 60 de 71 artículos encontrados en la búsqueda. **Resultó** suficiente información para actualizar cada una de las causas, tanto de HUA perimenopáusica, como de hemorragia posmenopáusica; y para agruparlas integralmente en una clasificación coherente con el fin de enfocarlas y manejarlas en forma comprensible, fácil y práctica: en consulta externa o en urgencias.

Fisiopatología

Durante la **perimenopausia** se acentúan las manifestaciones de decadencia continua de la capacidad reproductiva, iniciadas generalmente en mujeres normales después de los 35 años de edad, con presencia de ciclos menstruales anormales y alteraciones endocrinas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO).[4]

La perimenopausia tiene dos subetapas:

1. La **temprana** (con duración variable), en la que los *ciclos menstruales se tornan largos* (de más de 7 días); descienden notoriamente la reserva ovárica, la HAM, la inhibina B y los estrógenos; y los niveles de FSH se sitúan entre 10 y 25 mUI/ml.
2. L**a** t**ardía** (con duración de 2 a 4 años), cuando los ciclos menstruales son cada vez más largos (de más de 60 días); descienden aún más la reserva ovárica, la HAM, la inhibina B y los estrógenos; con FSH mayor de 25 mUI/ml; para terminar finalmente con amenorrea mayor de un año, con FSH mayor de 40 mU/ml; amenorrea que nos permite clínicamente afirmar que la última menstruación fue la menopausia.

Es evidente que la HUA perimenopáusica es causada por las alteraciones del ovario y del eje HHO mencionadas, las cuales producen CM anormales con menstruaciones anormales, donde el endometrio cada vez prolifera menos hasta llegar a la atrofia en la perimenopausia tardía y durante la posmenopausia, ocasionando angiogénesis aberrante con vasos que sangran con facilidad. Pero, además, la HUA es secundaria a desórdenes no estructurales del útero (iatrogenias, coagulopatías y otros problemas endometriales), así como a desórdenes estructurales (pólipos, adenomiosis, leiomiomatosis, hiperplasia o cáncer endometrial).

Causas y enfoque del manejo

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha integrado las causas de la HUA, durante la edad reproductiva (de no embarazadas) que también incluye la mayor parte de la perimenopausia, en su sistema de clasificación PALM-COEIN[5] (figura 1). Igualmente, en la actualidad, se utiliza la terminología FIGO referente al ciclo menstrual:[6]

a. Longitud: *normales* (31 ± 7 días), frecuentes o cortos (menos de 24 días), infrecuentes o largos (más de 38 días) y amenorrea (más de 3 meses).
b. Duración de la menstruación: *normal* hasta 8 días y prolongada por más 8 días
c. Volumen de la hemorragia: determinado por la paciente como normal, *escaso* o *abundante*.
d. *S*angrados intermensuales: al comienzo, intermedios o al final.

En cuanto a la HUA posmenopáusica, al revisar cuidadosamente sus causas, se nota que son las mismas que las de la perimenopausia, aunque con diferentes prevalencias. Igualmente, los enfoques de la hemorragia posmenopáusica enfatizan la búsqueda del cáncer endometrial; pero también debe hacerse en la perimenopausia, donde el cáncer endometrial también causa HUA[7-10]. Por consiguiente, se pueden agrupar las causas PALM-COEIN con las posmenopáusicas, en una tabla que diferencie sus compromisos porcentuales (tabla 1).

Historia clínica y examen físico: Una vez que se descarte embarazo (en premenopáusicas), se indagan cuidadosamente antecedentes familiares, patológicos, gineco-obstétricos, sexuales,

PALM 	COEIN 
Pólipo **A**denomiosis **L**eiomiomatosis **M**alignas & Hiperplasia	**C**oagulopatías **O**vulación disfuncional o anovulación **E**ndometriales **I**atrogénicas **N**o clasificadas, aún

Figura 1. Hemorragia uterina anormal perimenopáusica. Clasificación etiológica FIGO, en edad reproductiva. FIGO, Federnación Internacional de Ginecología y Obstetricia. Reformada de Referencia 4.

Tabla 1. Causas de la hemorragia uterina anormal perimenopáusica y posmenopáusica.

Causas	Perimenopáusicas %	Postmenopáusicas %
Polipo	3- 3.40	7 - 10
Adenomiosis	8- 20	11.2
Leiomiomatosis	25 - 50	10
M-Hiperplasia endometrial	10 - 23.86	5 - 19.35
M-Cáncer endometrial	4.4 - 10.0	4.9 – 11.5
Coagulopatías	6.3	9 - 18
Ovulación disfuncional, anovulación	20.5 - 37.7	0
Endometriales (endometritis crónica)	4.8 (5.6)	(6.45)
Iatrogenias (TH, tamoxifeno, etc)	5.3 - 7	15 - 25
N (Atrofia endometrial)	2.27	25 - 80

Autoría propia de referencias 6 a 12 y 53.

alteraciones genitourinarias y posibles causas de hemorragias vulvo-vaginales, cervicales, urinarias y colorrectales.

En el examen físico se deben buscar signos de anemia, traumas genitourinarios, masas pélvicas, petequias, hirsutismo, obesidad (IMC) y lesiones extrauterinas causantes de hemorragia. Se debe practicar una revisión uretral (carúncula, prolapso), vulvar (lesiones malignas), rectal (varices, fisuras) y cervical (cervicitis, cáncer). Y hay que realizar una adecuada palpa-

ción bimanual de la pelvis para determinar normalidad o anormalidades de útero y anexos.[11]

Laboratorio: Solicitar β-hCG (si la mujer es premenopáusica), cuadro hemático completo y hierro. Perfil hematológico si se sospechan coagulopatías (PT, PTTa, fibrinógeno, tiempo trombina) [**C**]. Perfil endocrino (LH, FSH, PRL, TSH, y andrógenos si hay hirsutismo) [**D**].

Hay que tener en cuenta que se debe descartar hiperplasia y cáncer endometrial, con estudio histopatológico del endometrio, en toda perimenopáusica y posmenopáusica con HUA.[12] Por tal razón, y dependiendo de los recursos, los costos, la experiencia y la aceptación por parte de la paciente, se puede iniciar esa investigación con biopsia endometrial oficinal o anteponiendo la ecografía transvaginal (ECO-TV), como se indica en la figura 2.

ECO-TV: Es un recurso disponible casi en todas partes. Divide las causas de la HUA en estructural y no estructural con alta sensibilidad (S: 80-89,7% y E: 13,8-98,7%) [**A**]; y lo más importante: el grosor endometrial (GE) en paciente peri o posmenopáusica con HUA debe ser **menor a 4 mm** (S: 60-92% y E: 62-93%); de tal manera que si es mayor que 4 mm, implica riesgo de hiperplasia o carcinoma endometrial, como se verá adelante.[13-15]

ECO-Doppler: Da iguales resultados a la ECO-TV; sin embargo, un metaanálisis con 9000 pacientes demostró su utilidad al medir el GE con exactitud y es mejor que la CO-TV para el diagnóstico de la adenomiosis.[16]

Sonohisterografía (SHG): Es el método ideal para detectar lesiones focales endometriales, incluidos hiperplasia, pólipos y miomas

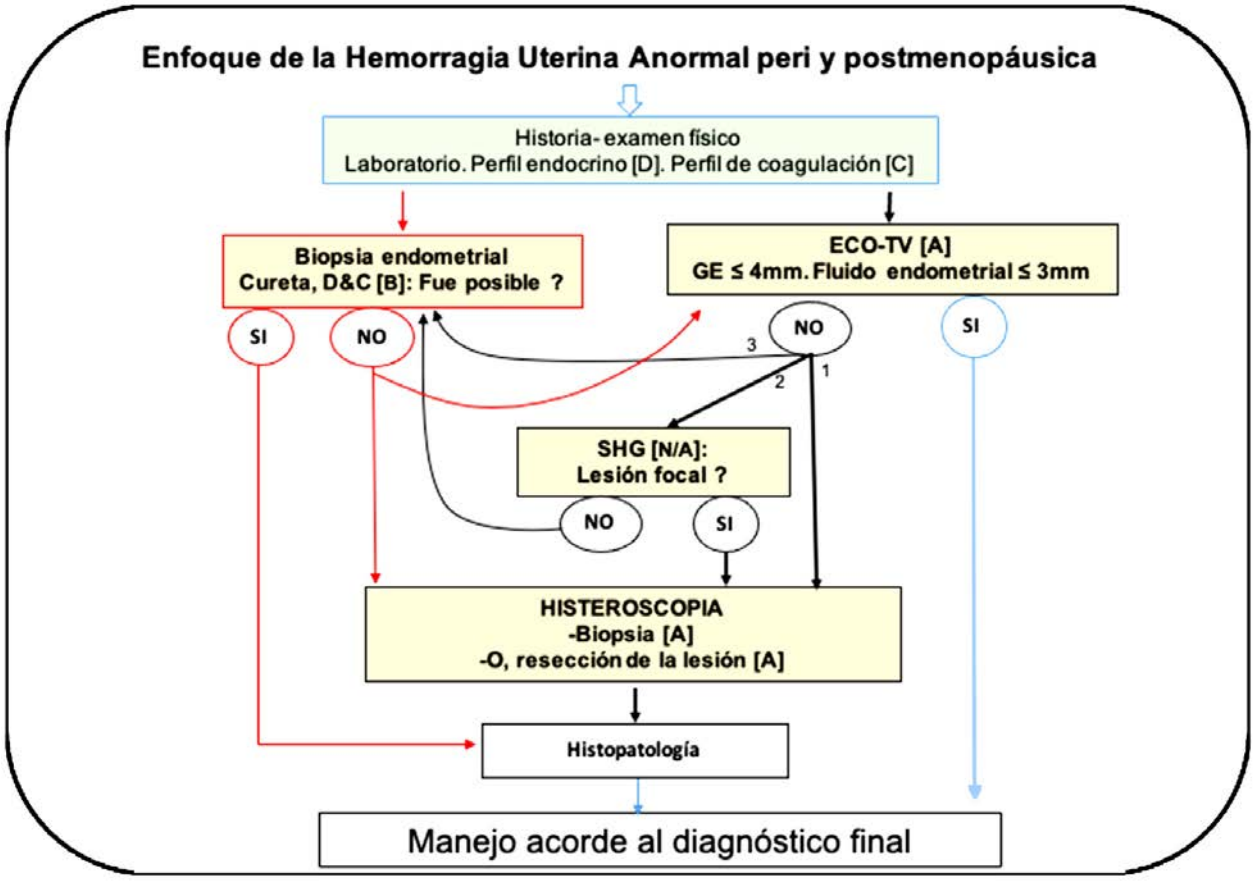


Figura 2. Enfoque de la Hemorragia Uterina Anormal peri y posmenopáusica.

D&C, dilatación y curetaje; ECO-TV, ecografía transvaginal; GE, grosor endometrial; SHG, sonohisterografía; [ ], categorías de recomendación. Flechas rojas iniciando con biopsia; flechas negras iniciando con ECO-TV. Autoría propia, referencias 4-12.

submucosos, sospechados en la ECO-TV, con sensibilidad de 88 a 99%, especificidad de 72 a 95%, VPP 80 a 92% y VPN de 75 a 96%.[17]

Biopsia endometrial: A toda paciente perimenopáusica o posmenopáusica con HUA se le debe realizar biopsia endometrial, a partir de los 45 años de edad, o antes si presenta factores de riesgo adicionales, con el fin de descartar malignidad. Se puede tomar como primera intervención diagnóstica o posterior a que la ECO-TV muestre **GE > 4 mm** (tabla 2). Sin embargo, la biopsia oficinal o a ciegas tiene sensibilidad solo de 49 a 62%, y muchos estudios han demostrado, cuando el cáncer compromete menos del 50% de la superficie endometrial o hay solo lesiones focales, que las biopsias a ciegas con curetas (Pipelle, Vabras), con dilatación y curetaje (D&C) o con lavado-aspiración pueden resultar normales, al tomar muestras solamente del tejido sano. A veces, tampoco es posible realizarlas por estenosis cervical. En consecuencia, y como hay 10% de fallas, por inadecuada toma de la muestra, es mejor hacer la biopsia con guía histeroscópica.[18]

Histeroscopia-biopsia: Es sin duda la mejor alternativa para guiar la toma de la biopsia endometrial. Tiene sensibilidad del 94% y especificidad de 89% para detectar anomalías intracavitarias[19-21]. También, con histeroscopia es posible retirar la lesión causante de la hemorragia. Desafortunadamente esta herramienta no está disponible en todas partes.

Otras: La RN, inicialmente, es excepcionalmente necesaria. La mamografía se solicita paralelamente al estudio de las hemorragias, como tamizaje a partir de los 50 años o antes si hay riesgos.[22]

Manejo de las hemorragias

El enfoque propuesto (figura 2) conduce al diagnóstico etiológico de la HUA. Para cualquier causa, actualmente, se cuenta con muchas alternativas para poder aplicarlas en forma individualizada. En primer lugar, a todas las pacientes se les debe estimular a adoptar hábitos de vida saludable; y, a cada una en particular, acorde a la causa de la HUA, se le selecciona el mejor tratamiento médico y/o quirúrgico disponible (tabla 2):

Tabla 2. Manejo no urgente de la hemorragia perimenopáusica y posmenopáusicas.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Dosis	Efect. %	Contraindicaciones principales
ACOS	Suprimen eje HHO	Ciclos 1 tb/día x 21	43 - 69	Trombosis venosa profunda, ECV, CA seno.
A. Tranexámico	Antifibrinolítico	1gr c/6-8h x 5 días en HUA	34 - 59	Gastrointestinales, trombo embolismo
A. Mefenámico	inhibe ciclooxigenasa	500 mg c/8h	30 - 50	Gastrointestinales, coagulopatías
MXP y NETA orales	Inhiben eje HHO	MXP 10 mg/d 5-25 ciclo. NETA 5mg/d 5-25 ciclo.	70 - 80	Acné, hirsutismo (NETA)
MXP-Depot	Fuerte inhibidora HHO	150 mg IM c/3 meses	50 - 90	Baja densidad ósea, osteoporosis
GnRHa (Leupr.)	Hipogonadismo profundo	11.5 mg IM c/3 meses	85 - 90	Osteoporosis
Ulipristal ?	SPRM	5 -10 mg oral/día x 3 meses	± 70	Hepatopatías, asma grave
Vilaprisan	SPRM	2 mg oral día X 3 meses	± 70	Gastrointestinales, cefalea
DIU-LNG	Anti proliferativo endom.	Libera LNG 20 µg/día	71 - 95	Dolor pélvico, EPI, distorsión endom.
Ablación	Resección endometrio	-	71 - 95	Posible bajo anestesia local
Histerectomía	-	-	100	Deseos de embarazo

ACOS, anticonceptivos orales combinados; HHO; hipotálamo-hipófisis-ovario; MXP, medroxiprogesterona; NETA, acetato de norestisterona; Leupr, leuprolide; SPRM, modular selectivo de receptores de progesterona; endom, endometrio; DIU-LNG, dispositivo intrauterino levonorgestrel. Propia autoría de referencia 27 a 49.

1. Expectante, algunas veces.
2. Tratamientos médicos no hormonales:
   a. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
   b. Ácido tranexámico.
3. Tratamientos médicos hormonales:
   a. Progestágenos cíclicos o de acción prolongada.
   b. Anticonceptivos orales combinados (ACOS).
   c. Análogos de GnRH (GnRHa).
   d. Moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM): ulipristal, vilaprisan.
4. Dispositivo cargado con levonorgestrel (DIU-LNG).
5. Ablación endometrial.
6. Embolización arterial uterina.
7. Histerectomía.

No obstante, y acorde a guías de manejo, es prudente tratar todas las hemorragias perimenopáusicas y posmenopáusicas: primero, con medicamentos o DIU-LNG; entre otras cosas, porque las estructurales como leiomiomatosis y adenomiosis se pueden llevar con medicamentos a empatar con la menopausia, en su tratamiento natural, para en adelante seguirlas en forma expectante; y, con procedimientos quirúrgicos, en segundo lugar.[23-25]

Adopción de hábitos de vida saludable. Se deben recomendar a todas las pacientes. Así, se disminuyen los síntomas climatéricos, los efectos adversos de la terapia hormonal y otros medicamentos, la obesidad, la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes II, la hipertensión arterial, el cáncer mamario, la osteoporosis, y las alteraciones psicológicas, sexuales y sociales:[26]

a. ***Dieta*** sin grasas, rica en omega 3, con ácidos grasos esenciales poliinsaturados EPA y DHA (nueces, atún, sierra, bonito, salmón, sardinas), carnes blancas, frutas, verduras, cacao, calcio, agua y cereales ricos en fibra. Vitamina D, si la 25OH-D está baja en sangre.
b. ***Ejercicio físico*** tipo aeróbico moderado, 30 min/día 3 veces por semana, para mantener el índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 25 y el perímetro abdominal menor de 88 cm; y para bajar citoquinas inflamatorias, IL -1β, IL- 6, TNF-α.
c. ***Ejercicios mentales y relajación espiritual*** para mantener la función cognitiva y manejar el estrés.
d. ***Evitar*** cigarrillo, bebidas calientes y alcohol, conocidos disparadores de los síntomas vasomotores.

Para un enfoque práctico, en este artículo se revisan primero las causas de la HUA (tabla 1), siguiendo la clasificación PALM-COEIN. Se mostrarán, en cada causa, sus aspectos básicos, sugiriendo los medicamentos y los procedimientos quirúrgicos, manejados desde consulta externa (tabla 2). Y, al final, se verá el manejo urgente de las hemorragias severas (tabla 3).

1. Pólipo endometrial

El pólipo endometrial es un sobrecrecimiento hiperplásico local de estroma y glándulas endometriales alrededor de un núcleo vascular que se proyecta hacia la cavidad uterina. Es generalmente benigno, digitiforme, pediculado, sésil, simple o múltiple, con tamaños de milímetros a centímetros llenando la cavidad uterina.[27]

Fisiopatología: El hiperestrogenismo produce angiogénesis con aumento de metaloproteinasas de matriz tisular y ciclooxigenasa, generando vasos frágiles e irregulares que se rompen y sangran.

Diagnóstico: Se hace con ECO-TV y se confirma con SHG.

Tratamiento: Cualquier medicamento oral o parenteral (tabla 3). Resección por histeroscopia, en caso necesario. El legrado uterino no es tan seguro.

2. Adenomiosis

Es la penetración progresiva del endometrio en el miometrio con proliferación e hipertrofia del músculo liso que lo rodea. Generalmente es

Tabla 3. Tratamiento urgente de la hemorragia perimenopáusica y posmenopáusica abundante.

Intervención	Dosis	Consideraciones
Hemo - transfusión	Glóbulos rojos empaquetados	Si Hb < 7g/dL
Estrógenos conjugados	25 mg IV c/4-6 hrs x 24 hrs	Si no hay contraindicaciones Sin sospecha hiperplasia endometrial
AMP oral	20 mg c/8hrs x 7días	Si no hay contraindicaciones Con sospecha de hiperplasia endometrial
AMP-depot	150 mg IM	Cuando no es posible la oral Con sospecha de hiperplasia endometrial
ACO	1 tab c/8hrs x 7 días, continuando 1 /día	Si no hay contraindicaciones
Ácido tranexámico	10 mg/K IV (sin pasar de 600 mg) c/8 horas x 5 días	Si no hay contraindicaciones
Legrado biopsia	-	Si Hto < 30
Taponamiento de cavidad uterina	Bolón Bakri o mecha de gasa	Ocasionalmente
Ablación endometrial, Embolización arterial, Histerectomía	------	Muy ocasionalmente

HUA, hemorragia uterian anormal; AMP, medroxiprogesterona. Autoría propia de referencias.[59-62]

difusa pero también focal como adenomioma. Afecta al 10 a 75% de mujeres y produce hemorragia en el 20 y 11% de perimenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente[28] .

Diagnóstico: La ECO-TV (doppler color y 2D), bien realizada, permite observar:

a. Asimetría de paredes miometriales.
b. Quistes miometriales.
c. Islas hiperecoicas.
d. Sombreados en abanico.
e. Botones o líneas hiperecoicas subendometriales.
f) Presencia de vasos translesionales.
g. Zonas irregulares de unión endometrio-miometrio.
h. Zonas interrumpidas de unión endometrio-miometrio.

No obstante, a veces hay dudas diagnósticas y se hace necesaria la RNM, como método más preciso.

Tratamiento:

a. Acetato de medroxiprogesterona (AMP) 150 mg IM, cada 1 a 3 meses.
b. DIU-LNG o análogos de la GnRH (GnRHa).
c. Histerectomía, cuando la paciente está lejos de la menopausia.

3. Leiomiomatosis

La leiomiomatosis tiene una prevalencia entre 40 y 70% de mujeres caucásicas y hasta en el 80% de afroamericanas[29]. No obstante, solo causa hemorragia anormal en el 20 a 50% de perimenopáusicas y en el 10% de posmenopáusicas, respectivamente. Sucede cuando son leiomiomas tipos 0-1-2-3 e híbridos que hacen contacto con el endometrio (figura 3).

Fisiopatología: Los miomas se desarrollan a partir de la expansión clonal de un miocito junto con abundante matriz extracelular. Es una patología fundamentalmente estrógeno y progestágeno dependiente, dado que sus receptores son abundantes en comparación con el tejido miometrial sano, y su crecimiento decae con la menopausia.[30] Sin embargo, el estímulo de crecimiento miomatoso es multifactorial, semejando un tejido de cicatrización con remodelación, fibrosis e inflamación, comandado por citoquinas e integrinas que controlan factores de proliferación celular, en miocitos con

0	Pediculado intracavitario
1	> 50 % intracavitario
2	> 50% intramural
3	En contacto con endometrio. 100% intramural
4	Intramural
5	Subseroso > 50% intramural
6	Subseroso < 50% intramural
7	Subseroso pediculado
2-5	Híbridos
8	Otros: cervical, parásito intracavitario



Figura 3. Clasificación FIGO de la leiomiomatosis uterina.
FIGO: Federación Internacional Gin/Obst. Propia autoría modificado de referencia 4.

frecuentes alteraciones genéticas (traslocaciones, inversiones). La hipoxia es significativa en el tejido miomatoso en relación con al normal, especialmente en los miomas submucosos y el endometrio subyacente, como consecuencia de la neovascularización emergente con inflamación asociada y expresión de factores de crecimiento (Ang-2, VEGF, EGF, FGF y TGF-β), dando como resultado angiogénesis aberrante, rupturas y hemorragias.

Diagnóstico. Clínico, ECO-TV, SHG e histeroscopia.

Tratamiento:

Opciones con medicamentos para disminuir la HUA y el tamaño de los leiomiomas. Recomendados para disminuir el tamaño de los miomas antes de procedimientos quirúrgicos o para empatar con la menopausia, dado el hipoestrogenismo resultante que los va atrofiando paulatinamente:

a. **GnRHa***:* Bloquean las gonadotropinas ocasionando amenorrea hipogonadotrópica-hipoestrogénica[30]. Una ampolla IM de 11,25 mg en tres meses reduce la HUA en el 85 a 90% de las veces y el volumen uterino en el 47%. Cuando se administra por más de tres meses es necesario agregar tibolona para manejo de los síntomas vasomotores resultantes del hipoestrogenismo (*ad-back*).

b. **Ulipristal:** Es un SPRM oral, con efectos antiproliferativos, antifibróticos y proapoptóticos sobre las células de los leiomiomas. Reduce el tamaño de miomas y HUA casi igual que los GnRHa y aparentemente con menores efectos colaterales.[31] Sin embargo, se reportaron casos de daños hepáticos severos que requirieron trasplante, por lo cual la FDA en 2018 rechazó su uso[32]. No obstante, estudios recientes lo siguen aconsejando en mujeres sin riesgo, realizando monitoreo de la función hepática antes y cada tres meses durante el tratamiento.[33,34] Pero, en marzo del 2020, se informó otro caso de daño hepático severo relacionado con el ulipristal que requirió trasplante, por lo que su uso actual es cuestionado.[35]

c. ***Vilaprisan***: Es otro SPRM oral emergiendo como un tratamiento prometedor, dado que 1 mg día por 3 meses tiene efectos parecidos a los GnRHa y al ulipristal, acorde a un estudio multicéntrico en 12 países, con 309 pacientes, y pocos efectos colaterales.[36]

Medicamentos para disminuir la HUA sin efecto en el volumen de los leiomiomas, para casos leves:[29,30]

a. **DIU-LNG***:* Libera levonorgestrel 20 mcg/día durante 5 años. Este progestágeno disminuye la HUA, pero solamente se puede aplicar en caso de leiomiomas tipos 3 o híbridos que no distorsionen la cavidad uterina.

b. **Ácido tranexámico**: Es un antifibrinolítico inhibidor de los receptores de lisina en el plasminógeno, así previene la degradación de la fibrina y estabiliza funcionalmente la formación de coágulos. Se debe utilizar como monoterapia para no aumentar riesgos de tromboembolismo (tabla 3).

c. **ACOS**: Seleccionar el que más se ajuste al perfil de cada paciente. Se formulan 1-2 tabletas los primeros días del sangrado, para continuar una cada día hasta terminar la caja.

d. **AINES***:* Ácido mefanámico, en casos muy leves, 500 mg cada 6 horas los días del sangrado.[30]

Procedimientos quirúrgicos:

a. **Miomectomías por histeroscopia***:* Útiles para resecar miomas submucosos tipos 0 y 1 menores de 5 cm y tipo 2 menores de 2 cm; aunque son posibles en casos tipo 2 mayores de 2 cm, realizan varios tiempos quirúrgicos, haciendo manejo previo con GnRHa y ECO-TV tras operatoria.[37]

b. **Miomectomías por laparoscopia, cirugía robótica o laparotomía***:* Poco recomendadas cuando, a esta edad, ya no hay deseos de embarazos. Se justificarían solo para resecar miomas híbridos productores de hemorragia, pero en estos casos es mejor el tratamiento médico para empatar con la menopausia, el tratamiento natural. Como las miomectomías por laparoscopia o cirugía robótica necesitan morcelación de los miomas, la Administración de Comidas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha recomendado que los tejidos resultantes sean empaquetados cuidadosamente en bolsas intraperitoneales para ser extraídos evitando diseminación de tejido miomatoso y complicaciones posteriores de miomatosis parasitaria o leiomiomatosis intraperitoneal diseminada[38].

c. **Embolización arterial uterina***:* Indicada en pacientes perimenopáusicas no aptas para cirugía.[39] Se deben seleccionar bien las pacientes para minimizar los riesgos de dolor isquémico persistente y tromboembolismo.[40]

d. **Histerectomía:** Se puede realizar por laparoscopia, laparotomía o vaginalmente, como último recurso.

4. Malignas: hiperplasia y cáncer endometrial

Hiperplasia endometrial: Esta se sospecha en pacientes con menarquia temprana y menopausia tardía, nulíparas, expuestas crónicamente a estrógenos sin oposición con progestágenos, obesidad, diabetes, anovulación crónica (síndrome del ovario poliquístico, SOP), infertilidad, y presencia de células glandulares atípicas en la citología. Causa hemorragia anormal en la perimenopausia 10 a 24 % y en la posmenopausia 5 a 19% (tabla 1). Sin tratamiento puede progresar a cáncer endometrial, así:

a. sin atipias y simple 1%,

b. sin atipias y compleja 3%,

c. con atipias y simple 8%,

d. con atipias y compleja 29%.[3]

Un metaanálisis de 65 artículos mostró que el riesgo de cáncer de endometrio por hiperplasia sin atipias fue del 0,33 (IC del 95% 0,23-0,48%, n a 29 059; 97 casos); y de hiperplasia con atípicas 1,31 (95% CI 0,96-1,80, n a 15 772; 207 casos). También se notó que el riesgo de cáncer es menor si la hemorragia es abundante (0,11%, IC 95% 0,04-0,32%, n a 8352; 9 casos)

vs. (0,52%, 95% IC 0,23-1,16%, n a 3109; 14 casos).[41]

Carcinoma endometrial: Este carcinoma ocasiona ± 8% y ± 10% de hemorragias perimenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente.[12] Sin embargo, a lo largo de la vida, se diagnostican 10% en la premenopausia y 90% a lo largo de la posmenopausia. En EUA es el cuarto cáncer en mujeres, después del de seno, pulmón y colorrectal, en dos formas de presentación: tipo 1 (90%), relacionado con hiperplasia endometrial y exposición a estrógenos, y tipo 2 (10%) seroso o de células claras no relacionadas con la exposición a estrógenos, pero de pronóstico relativamente pobre.[42] Los riesgos de cáncer endometrial son los siguientes:

a. Hiperplasia endometrial, con todos los riesgos de esta.
b. Edad, directamente relacionado. El riesgo por 100.000 mujeres es de 2,8 entre los 30 y 34 años; 6,1 entre los 35 y 39 años; y 36,5 entre los 40 y 49 años; y 8/100.000 cada año después de los 50.[43]
c. Terapia hormonal: Si es solo con estrógenos, OR de 2,42; y si es combinada cíclica, 1,63.[44]
d. Tamoxifeno. Es un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) con efectos antiestrogénicos en seno y estrogénicos en endometrio. Las usuarias en manejo por carcinoma de seno tienen 10% de riesgo, incrementado 3 a 6 veces por exposición mayor a 5 años.[45]
e. Genéticos con historia familiar o personal de cáncer colorrectal no polipoide (S. de Lynch), con 42 a 60% de riesgo de sufrirlo a lo largo de la vida.

Diagnóstico de malignidad:

a. Se sospecha en pacientes con hemorragia anormal, GE **> 4 mm**, y factores de riesgo.
b. El GE **> 4 mm** en perimenopáusicas y posmenopáusicas es actualmente el umbral determinado. Un análisis de varios metaanálisis sobre GE realizado por Monro[12] muestra que el GE < 3 mm tiene 0,4% de probabilidad de cáncer endometrial; el GE < 4 mm 1,2%; y el GE < 5 mm 4,0%; sin embargo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) definió que se debe dejar el umbral de **GE 4 mm** al tener un valor predictivo negativo superior al 99% para el cáncer de endometrio.[46]
c. La biopsia endometrial se puede tomar oficinalmente, aun sin estudio ecográfico en pacientes con HUA y GE > 4 mm. Pero a veces no se puede realizar por estenosis cervical y, además, como se explicó en el enfoque de manejo de las hemorragias, cuando la biopsia es tomada a ciegas con cualquier tipo de cureta, con D&C o por aspiración, falla en ± 10% de las veces.
d. La biopsia con guía histeroscópica es el mejor método para tomar la muestra observando y tomando la porción endometrial sospechosa para hacer el diagnóstico histopatológico, con sensibilidad de 96% y especificidad de 100%.

Tratamiento de la hiperplasia[47,48]

a. Hiperplasia *simple sin atipias:* AMP oral 10 mg/día (5-25 días mes) o DIU-LNG, y controles posteriores.
b. Hiperplasia *compleja sin atipias*: AMP 20 mg/día, acetato de megestrol 40 mg/día o histerectomía, si varios riesgos.
c. *Hiperplasia con atipias y* premenopáusicas: altas dosis de progestinas o histerectomía.
d. *Hiperplasia con atipias y* posmenopáusica: histerectomía con oforectomía bilateral por los riesgos de metástasis ováricas y cáncer de mama futuros.

Tratamiento del cáncer endometrial: Se debe remitir a oncología ginecológica para manejo apropiado.

5. Coagulopatías

Enfermedad de Von Willebrand: La hemorragia por coagulopatías es poco frecuente en perimenopausia (0,3%) y en posmenopausia (8%). El factor de Von Willebrand (vWF) favorece la agregación plaquetaria a las paredes

vasculares lesionadas a través de la glicoproteína IB y transporta el factor VIII. Hay tres tipos de alteraciones:

a. Tipo I, disminución leve o moderada del vWF (80%).

b. Tipo II, disminución cualitativa.

c. Tipo III, disminución severa o total del cWF.

Diagnóstico: Sospecha clínica, PTTa, cofactor de ristocetina y estudio genético del vWF.

Tratamiento: Ácido tranexámico y desmopresina en espray nasal por 2 a 3 días durante la menstruación (tablas 5 y 6). En casos graves y en cirugía: desmopresina (0,3 pg/kg en 50 cc de SS 0,9% en infusión lenta), ácido tranexámico (10 mg/kg inicial, seguido de 1 mg/kg/hora) y a veces concentrados del FVIII/vWF.[49]

Otras anomalías de coagulación y HUA: Déficit de factores XI, IX (hemofilia B) y VII (hemofilia A) y disfunciones plaquetarias, las más comunes.

6. Ovulación disfuncional o anovulación

Es la más frecuente en la perimenopausia (tabla 1), y obviamente no hay en la posmenopausia. Todas las alteraciones del eje HHO, en su camino involutivo, terminan en anovulación, primero por falta de progesterona y después por falta de estrógenos, alterando los mecanismos hemostáticos endometriales y produciendo sangrados irregulares; y con el hipoestrogenismo se llega a la atrofia endometrial con leve capa funcional expuesta a vasos aberrantes que sangran. También pueden confluir causas tiroideas y suprarrenales.

Diagnóstico: Sospecha clínica y perfil endocrino consecuente: FSH, TSH, PRL, por lo menos.

Tratamiento:

Existen varias posibilidades, médicas y quirúrgicas, para tomarlas progresivamente acordes a cada paciente y la severidad de la HUA (tabla 3):

a. AINES: Recomendados en pacientes con riesgos a los ACOS y progestágenos.[50]

b. Progestágenos**:** Los progestágenos se recomiendan ante la sospecha de hiperplasia.[51] Son más recomendados los orales.

c. ACOS: Los anticonceptivos orales combinados regulan los ciclos menstruales, tratan la HUA y evitan riesgos de embarazo. Cuando no es necesaria la anticoncepción, una terapia hormonal cíclica con estradiol (1mg) más didrogesterona funciona bien y de paso trata los síntomas vasomotores si los tiene.[10]

d. Ácido tranexámico*:* Es un antifibrinolítico igualmente efectivo a los ACOS, pero con menos contraindicaciones.[50,51] Se deben cuidar riesgos tromboembólicos, usándolo como monoterapia oral los primeros 3 a 5 días del sangrado (tabla 3).

e. DIU-LNG**:** Libera 20 μg/día de levonorgestrel por 5 años. Reduce la HUA en el 71 a 95% de las veces. Desde los 6 meses produce atrofia endometrial y amenorrea en el 33% de las pacientes. Las contraindicaciones incluyen cáncer de mama, anomalía uterina que distorsiona la cavidad, infección pélvica o cervical aguda, y cirrosis grave o cáncer de hígado.[52]

f. Ablación endometrial: Por histeroscopia (láser, roller-ball o resectoscopia) y por procedimientos no histeroscópicos (balones térmicos, crioablación, microondas o radiofrecuencia) con igual efectividad.[53]

g. Histerectomía**:** Solo como último recurso y excepcionalmente necesaria. Se puede realizar con técnica laparoscópica, vaginal o abdominal.

7. Endometriales

Posibles causas: trastorno local de mecanismos hemostáticos, deficiencias de vasoconstrictores como la endotelina 1 y PG-F2β, producción excesiva de activador de plasminógeno, o vasodilatación por prostaglandina E2 y prostaciclina. También se puede incluir aquí la endometritis crónica.[54]

Diagnóstico: Exclusión de otras causas de sangrado. En caso de endometritis son necesarios laboratorios acordes incluyendo investigación de gonococo y clamidia.

Tatamiento:

a. HUA, como en las disfunciones ovulatorias.

b. Si hay endometritis crónica: terapia antibiótica de primera línea dirigida por cultivo (cuando este estuvo disponible) o tratamiento empírico con doxiciclina 200 mg/día por dos semanas o bien, levofloxacina más metronidazol 1 gr/día por dos semanas.[55]

8. Iatrogénicas

La lista de problemas iatrogénicos causantes de HUA es larga:[50]

a. Anticoagulantes: warfarina, aspirina, clopidogrel.

b. Medicamentos que afectan el control neuro-endocrino-psico-inmunológico del ciclo menstrual: (i) fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, serotoninérgicos y fenobarbital; (ii) hormonas esteroideas: estrógenos, progestágenos, andrógenos, glucocorticoides, incluida la terapia hormonal; (iii) otras hormonas: danazol, GnRHa, tamoxifeno, tiroxina.

c. Citostáticos y antipalúdicos.

d. El dispositivo intrauterino (DIU) como cuerpo extraño.

Diagnóstico: Buena historia clínica.

Tratamiento: Retirar la iatrogenia si es posible y tratar la hemorragia con medicamentos.

9. No clasificadas

Son hemorragias por causas excepcionales y aun no clasificadas, tales como traumas, malformaciones arteriovenosas, hipertrofia miometrial e istmocele y, desde luego, podrán existir otras en el futuro, para incluirlas aquí. No son reveladas por los métodos de diagnóstico convencionales sino intraoperatoriamente o en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, entre otros.[50] Aquí se puede incluir la atrofia endometrial, dado que es estructural y no está en las PALM.

10. Atrofia endometrial

Diagnóstico: GE < 2-3mm y biopsia afirmativa.

Tratamiento: Estradiol oral o IM, adicionando progesterona oral diez días después, en forma cíclica o continua como terapia hormonal, con seguimiento cuidadoso.[56]

Manejo urgente de la hemorragia abundante

La HUA aguda se refiere a un episodio de sangrado abundante que, en opinión del médico, requiere una intervención inmediata para prevenir una mayor pérdida de sangre.[57,58] En estos casos se debe proceder a lo siguiente:

a. Evaluar rápidamente el cuadro clínico para determinar la urgencia del manejo. Grado de anemia e hipovolemia, inestabilidad hemodinámica.

b. Determinar la etiología más probable del sangrado. Causas extragenitales de la hemorragia. Examen ginecológico lo más completo posible. Simultáneamente solicitar β-HCG en perimenopáusicas, CH, hemoclasificación, perfil de coagulación, hierro, ferritina, TSH, pruebas de función hepática y renal, clamidia y ECO-TV en paciente estable.

c. Elegir el tratamiento más adecuado:

Tratamiento: Médico (tabla 4) y en última instancia quirúrgico. La necesidad de tratamiento quirúrgico se basa en la estabilidad clínica de la paciente, la gravedad del sangrado, las contraindicaciones al manejo médico, la falta de respuesta de la paciente al manejo y la condición médica- subyacente de la paciente. Previamente es necesaria la rápida estabilización hemodinámica: hemotransfusión.[59-62]

a. **Estrógenos a altas dosis:** Promueven rápida proliferación endometrial para recubrir áreas desprovistas de epitelio, incrementan el fibrinógeno y favorecen la agregación plaquetaria. Recomendados cuando en la ECO-TV hay atrofia endometrial, poco material al realizar la biopsia endometrial y HUA por progestágenos. Se deben continuar con un ciclo de progestágenos orales o ACOS. Contrain-

dicados en tromboembolismo arteriovenoso, enfermedad hepática, trastornos cardiovasculares y cáncer de seno.

b. **Progestágenos:** Recomendados si la ECO-TV muestra endometrio engrosado o se obtiene mucha materia al realizar la biopsia o el legrado. La medroxiprogesterona oral, cuando es posible, da mejores resultados que en ampollas. Contraindicada en cáncer de mama, tromboembolismo arteriovenoso y enfermedad hepática.

c. **ACOS**: 2 a 4 tabletas al día por dos semanas, continuando con una al día hasta completar 21 días. Si no hay contraindicaciones, fumadoras, hipertensas, ECV, tromboembolismo, enfermedad hepática.

d. **Ácido tranexámico:** 10 mg/kg IV (sin pasar de 600 mg) cada 8 horas por 5 días; se debe ser cuidadoso en pacientes con historia de enfermedad tromboembólica.[63]

e. **Legrado-biopsia:** En pacientes inestables hemodinámicamente, con hematocrito menor de 30. Se quita temporalmente la hemorragia, por lo que se debe continuar con un ciclo de estrógenos-progestágenos o de solo progestágeno acorde a la cantidad de material obtenido, mientras lleguen los resultados del estudio citopatológico.

f. **Ablación endometrial:** Los equipos de segunda generación (ablación endometrial de globo térmico, ablación endometrial de microondas, ablación hidrotermal, ablación endometrial de radiofrecuencia bipolar, crioterapia endometrial) son de eficacia equivalente para el sangrado abundante, son procedimientos cortos en tiempo y se realizan con más frecuencia bajo anestesia local.[64]

g. **Taponamiento uterino, embolización arterial uterina o histerectomía**: En última instancia.

Conclusiones

1. El manejo de la HUA en la perimenopausia y la posmenopausia es frecuente motivo en consulta externa y de intervención en salas de urgencias.
2. Afortunadamente, la mayoría casos no implican, como causa, neoplasia maligna o condiciones premalignas avanzadas.
3. Sus causas se pueden agrupar, aunque separadas, con el acrónimo PALM-COEIN.
4. Existen buenos métodos de diagnóstico y diferentes tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, para adoptarlos en forma individualizada, en estas etapas de la vida de la mujer, donde es más prudente iniciar los manejos con medicamentos y, en caso de ser necesario, los quirúrgicos, utilizando los procedimientos menos invasivos, en lo posible.

Referencias

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ, STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012 Apr;19(4):387-95.
2. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. Climacteric. 2018;21(3):286-91. Available from: https://doi. org/10.1080/13697137.2018.1446930
3. Goldstein S R. Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Review. Climateric J. 2017;20(5). Available from:http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017. 1358921
4. Pérez LE. Hemorragia uterina anormal. En: Pérez LE. Infertilidad y endocrinología reproductiva. Cuarta edición. Bogotá: Brand Studio Ed; 2015. p. 455-477.
5. Betha K, Malavatu L, Talasani S. Distribution of causes of abnormal uterine bleeding using new FIGO classification system-PALM COEIN: a rural tertiary hospital-based study. JPMA. 2013;63(8): 973. Available from: http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20173476
6. Bacon J. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. Review Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44:179-93. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.012

7. Damle RP, Dravid NV, Suryawanshi KH, Gadre AA, Bagale PS, Ahire N. Clinicopathological Spectrum of Endometrial Changes in Peri-menopausal and Post-menopausal Abnormal Uterine Bleeding: A 2 Years Study. J Clin Diagn Res. 2013 Dec;7(12):2774-6. Published online 2013 Dec 15. Available from: https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6291.3755

8. Ayala FD y Col. Histopatología de endometrio en sangrado uterino en la postmenopausia. Instituto Nacional Materno Perinatal. Rev Per Investig Mater Perinat. 2015;4(1):22-5.

9. Espindola D, Kennedy K, Fischer E. Tratamiento de la hemorragia uterina anormal y patología de la hiperplasia endometrial. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica. USA, 2007. Elsevier Saunders. Págs.717-737.

10. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(3):393-408. Available from: https://doi.org/10.1002/ijgo.12666

11. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Review. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am Fam Physician. 2012 Jan 1;85(1):35-43.

12. Munro MG. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations. Perm J. 2014 Winter;18(1):55-70. Available from: https://doi.org/10.7812/TPP/13-072

13. Talukdar B, Mahela S. Abnormal uterine bleeding in perimenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens. J Midlife Health. 2016 Apr-Jun;7(2):73-7. Available from: https://doi.org/10.4103/0976-7800.185336

14. Renaud MC, Le T, SOGC-GOC-SCC policy and practice guidelines committee. Special contributors. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Apr;35(4):380-1.

15. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013 Dec 6;4(1):24-32.

16. Veena P, Baskaran D, Maurya DK, Kubera NC, Dorairaj J. Addition of power Doppler to grey scale transvaginal ultrasonography for improving the prediction of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. Indian J Med Res. 2018 Sep;148(3):302-8. Available from: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_96_1

17. Moradan S, Darzi S, Ghorbani R. Diagnostic value of saline infusion sonohysterography for detecting endometrial focal lesion. Pan Afr Med J. 2019;33:211. Available from: https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.211.16563

18. Moradan S, Ghorbani R, Lotfi A. Agreement of histopathological findings of uterine curettage and hysterectomy specimens in women with abnormal uterine bleeding. Saudi Med J. 2017 May;38(5):497-502. Available from: https://doi.org/10.15537/smj.2017.5.19368

19. National Institute for Health and Care Excellence Heavy menstrual bleeding: assessment and management. 04/05/2020. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549.

20. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Review. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2007 Jun;114(6):664-75.

21. Elfayomy AK, Habib FA, Elkablawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Arch Gynecol Obstet. 2012 Mar;285(3):839-43.

22. Cochrane Database of Systematic. Reviews. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Systematic Review-Intervention Version published: 04 June 2013. Available from: https://www.cochranelibrary.com/search.

23. Khrouf M, Terras K. Review. Diagnosis and Management of Formerly Called «Dysfunctional Uterine Bleeding» According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines. J Obstet Gynaecol India. 2014 Dec;64(6):388-93.

24. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Et al. Spanish Menopause Society, EMAS. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. Maturitas. 2013 Mar;74(3):283-90.

25. Ayala FD, Rodríguez MA, Izaguirre H, Ayala R, Quiñones Vásquez, Ayala D, et al. Sangrado uterino anormal en la postmenopausia: diagnóstico y manejo. Rev Peru Investig Matern Perinat. 2016;5(1):56-64.

26. Pérez LE. Menopausia. En: Pérez LE. infertilidad y endocrinología reproductiva. Cuarta edición. Bogotá: Brand Studio Ed; 2015. p. 513-537.

27. M. Wong, B. Crnobrnja, V. Liberale, K. Dharma rajah, M. Widschwendter, D. Jurkovic. The natural history of endometrial polyps. Human Reproduction. 2017;32:340-5. Available from: https://doi.org/10.1093/humrep/dew307

28. Pontis A, D'Alterio M, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. Gynecol Endocrinol. 2016;32:696-700.

29. Donnez J, Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update. 2016;22:665-86. Available from: https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023

30. Florence A, Fatehi M. Leiomyoma. Updated: 2/13/2019. Available from: file:///Users/luerpe/Documents/3.%20LIBRO%20de%20GINECOLOGIA/Leiomyoma%20Article% 20-%20StatPearls.html

31. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Systematic Review. 2017;4:1-94. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010770.pub2

32. Keown A. FDA Rejects Allergan's Uterine Fibroid Treatment Following EMA Concerns Over Liver Damage. Fecha de consulta: 03, mayo, 2020. Available from: https://www.biospace.com/article/fda-rejects-allergan-s-uterine-fibroid-treatment-following-ema-concerns-over-liver-damage/

33. Donnez J, Courtoy GE, Dolmans MM. Fibroid management in premenopausal women. Climacteric. 2019;22:27-33. Available from: https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1549216

34. European medicines agency. PRAC Recommends New Measures to Minimise Risk of Rarebut Serious Liver Injury with Esmya for Fibroids. Fecha de consulta: 21, diciembre, 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury-esmya-fibroids

35. Meunier L, Meszaros M, Pageaux GP, Delay JM, Herrero A, Pinzani V, et al. Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2020; 44(3):e45-e49.Available from: https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.008

36. Bradley LD, Singh SS, Simon J, Gemzell K, Petersdorf K, Groettrup E, et al. Vilaprisan in women with uterine fibroids: the randomized phase 2b asteroid 1 study. Fertility and Sterility. 2019;111:240-8. Available from: https://doi.org/.doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.012

37. Vitale S, Sapia F, Rapisarda A, Valenti G, Santangelo F, Rossetti F, et al. Hysteroscopic Morcellation of Submucous Myomas: A Systematic Review. Biomed Rest In. 2017; 2017:1-6. Available from: https://doi.org/10.1155/2017/6848250

38. Brower V. FDA considers restricting or banning laparoscopic morcellation. J Natl Cancer Inst. 2014;106:2-4. Available from: https://doi.org/.10.1093/jnci/dju339.

39. De Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;215: 745.e1-745.e12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.051

40. Imankulova B, Terzic M, Ukybassova T, Bapayeva G, Lesbekov T, Mustafinova G, et al. Repeated pulmonary embolism with cardiac arrest after uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation: A case report and literature review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018;57: 890-3. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018. 10.021.

41. Clachar Hernández G. Hemorragia postmenopáusica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2015;LXXII(615):483-486.

42. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett P, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. BJOG. 2017 Feb;124(3): 404-11. Published online 2016 Oct 20. Available from: https://doi.org/10.1111/1471-0528.14385

43. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris E, Nieto JJ. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. Menopause Int. 2010 Mar;16(1):5-8.

44. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Review Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD000402.

45. Raglan O, Kalliala L, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, et al. Risk Factors for Endometrial Cancer: An Umbrella Review of the Literature. Review Int J Cancer. 2019 Oct 1;145(7):1719-30. Available from: https://doi.org/10.1002/ijc.31961

46. Duong LM, Wilson RJ, Ajani UA, Singh SD, Eheman CR. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999-2006. J Womens Health (Larchmt). 2011 Aug;20(8):1157-63.

47. Chandra V, Kim J, Benbrook D, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016;27:1-25. Available from: https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8

48. Cochrane Database of Systematic. Reviews. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 04 December 2018. Available from: https://www.cochranelibrary.com/search.

49. Hernández E, Zavala C, Quintana S, Reyes E. von Willebrand disease, molecular biology and diagnosis. Cirugía y Cirujanos. 2015;83: 255-64. Available from: https://doi.org/10.1016/j.circen.2015.09.024

50. Cochrane Database of Systematic. Reviews. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 10 November 2016. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010338.pub3/full?highlightAbstract=abnorm%7Cabnormal%7Cbleeding%7Cuterin%7Cuterine%7Cbleed.

51. Pinkerton J. Sangrado uterino anormal debido a disfunción ovulatoria (SUA-O). Fecha de consulta: 25, marzo, 2020. Available from: https://www.msdmanuals.com/es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/anomal%C3%ADas-menstruales/sangrado-uterino-anormal-debido-a-disfunci%C3%B3n-ovulatoria0-sua-o.

52. Lethaby A, Hussain M, Rishworth J, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;(4):CD002126. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126. pub3

53. Kroft J, Liu G. First- versus second-generation endometrial ablation devices for treatment of menorrhagia: a systematic review, meta-analysis and appraisal of economic evaluations. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35:1010-19. Available from: https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30789-1

54. Nicula R, Costin N. Management of endometrial modifications in perimenopausal women. Clujul Med. 2015;88(2):101-10. Available from: https://doi.org/10.15386/cjmed-421

55. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular micro- biology. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(6):602.e1-16.

56. Piróg M, Kacalska-Janssen O, Bereza T, Jach R. Postmenopausal abnormal uterine bleeding with endometrial thickness less than 4 mm. Contemp Oncol (Pozn). 2019;23(1):43-6. Published online 2019 Apr 5. Available from: https://doi.org/10.5114/wo.2019.83816

57. Leotoing L, Chaize G, Fernandes S, Toth D, Descamps P, Dubernard G. The surgical treatment of idiopathic abnormal uterine bleeding: An analysis of 88 000 patients from the French exhaustive national hospital discharge database from 2009 to 2015. PloS One. 2019;14:1-13. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217579

58. ACOG. Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine

Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Reaffirmed 2017. Available from: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2013/04/management-of-acute-abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-aged-women.

59. Malcolm G Munro, Perm J. Acute Uterine Bleeding Unrelated to Pregnancy: A Southern California Permanente Medical Group Practice Guideline 2013;17(3):43-56. Available from: https://doi.org/10.7812/TPP/13-018

60. Malcolm G Munro. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations. Perm J. 2014 Winter;18(1):55-70. Available from: https://doi.org/10.7812/TPP/13-072.

61. Maybin J, Critchley H. Medical management of heavy menstrual bleeding. Womens Health. 2016;12:27-34. Available from: https://doi.org/.10.2217/whe.15.100

62. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:1-28. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010338.pub3

63. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:865-75.

64. Rodriguez MB, Lethaby A, Grigore M, Brown J, Hickey M, Farquhar C. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1):CD001501. Published online 2019 Jan 22. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD001501.pub5.