

update en ginecología y obstetricia 2



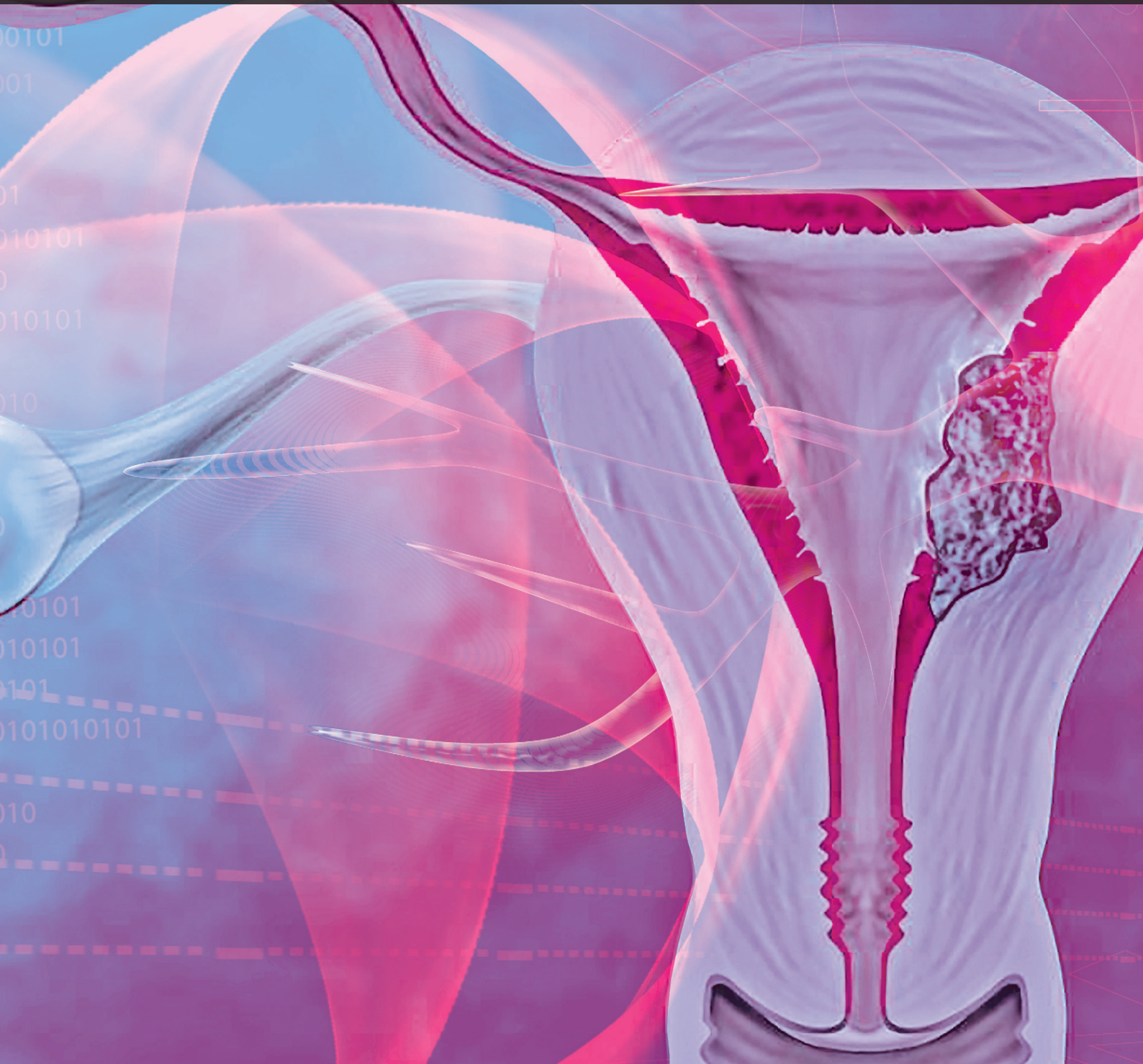
REVISTA LATINOAMERICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA // DIRECTOR: Dr. Miguel Ángel Bigozzi // AÑO 1 - N°2 - JUNIO DE 2024

Manejo de la infertilidad asociada a la Endometriosis

Dra. María Pía Zappacosta Villarroel

Tratamiento médico del Sangrado uterino anormal

Dra. Lía Arribas



Update en Ginecología y Obstetricia

Revista Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia.
Edición para la República Oriental del Uruguay.

Sumario Artículos y revisiones

4 | Manejo de la infertilidad asociada a la Endometriosis

Dra. María Pía Zappacosta Villarroel

9 | Tratamiento médico del Sangrado uterino anormal

Dra. Lía Arribas

DIRECTOR

Dr. Miguel Ángel Bigozzi

Médico. Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Ginecología y Obstetricia. GCBA.

Especialista en Ginecología y Obstetricia. SOGIBA.

Especialista en Cirugía Mínimamente Invasiva.

BOARD ISGE.

BOARD GCH.

Presidente SAMDHI.

Comisión directiva SACIG.

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Docente Autorizad. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefe de Departamento Hospital B. Rivadavia. Bs. As., Argentina.

Coordinador Docente UDH. Hospital B. Rivadavia.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

pablo@sciens.com.ar

EDITORA

Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos

Médica. Universidad Nacional del Nordeste.

Especialista en Neurología.

Fellowship en Parkinson y Movimientos anormales. Hospital de Clínicas.

Especialista en Epidemiología, GCBA.

Especialista en Estadística en Ciencias de la Salud, UBA.

Médica de Planta Dto. de Docencia e Investigación Hospital B. Rivadavia.

Médica Asesora en Epidemiología Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina.

COORDINADOR EDITORIAL

Lic. Leandro Otero

leandro@sciens.com.ar

SCIENS EDITORIAL



sciens.com.ar



Sciens Editorial Médica



scienseditorial

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Ginecología y Obstetricia de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Update en Ginecología y Obstetricia* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Editorial

En el constante y dinámico campo de la ginecología y obstetricia, mantenerse al día con los avances más recientes es fundamental para proporcionar la mejor atención a nuestras pacientes. La segunda edición de la revista "Update en Ginecología y Obstetricia" en su edición uruguaya se presenta como una herramienta invaluable para los ginecólogos y obstetras, no solo de Uruguay sino de toda la comunidad hispanohablante.

Nuestro objetivo con "Update" es crear una plataforma en la que los profesionales puedan compartir sus conocimientos, experiencias y los últimos avances en el campo. Invitamos cordialmente a todos los ginecólogos y obstetras a contribuir con sus investigaciones, estudios de casos y revisiones en futuras ediciones. Su participación no solo enriquecerá la calidad de nuestra revista, sino que también fortalecerá nuestra comunidad médica.

En este número, presentamos dos trabajos de gran relevancia que abordan temas cruciales en nuestra práctica diaria:

Tratamiento médico del Sangrado Uterino Anormal (SUA) por la Dra. Lía Arribas.

Este artículo ofrece una revisión exhaustiva sobre el manejo médico del sangrado uterino anormal, una de las causas más frecuentes de consulta en mujeres en edad reproductiva. La Dra. Arribas nos guía a través de las opciones de tratamiento actuales, enfatizando la importancia de abordar el SUA desde una perspectiva médica antes de considerar intervenciones quirúrgicas innecesarias. La unificación de los criterios de clasificación por parte de la FIGO mediante el acrónimo PALM-COEIN proporciona un marco claro y sistemático para su diagnóstico y tratamiento.

Manejo de la Infertilidad Asociada a la Endometriosis por la Dra. María Pía Zappacosta Villarroel.

La endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a un alto porcentaje de mujeres en edad reproductiva, presenta desafíos significativos en el ámbito de la fertilidad. La Dra. Zappacosta Villarroel explora los diversos mecanismos por los cuales la endometriosis contribuye a la infertilidad y discute las opciones de tratamiento actuales, desde intervenciones quirúrgicas hasta tecnologías de reproducción asistida. Este artículo subraya la necesidad de un enfoque individualizado para cada paciente, optimizando así los resultados del tratamiento.

Estos artículos no solo abordan problemas críticos en nuestra práctica diaria, sino que también destacan la necesidad de una educación continua y la adaptación a las nuevas realidades médicas. Con esta edición de "Update", esperamos fomentar un espacio de intercambio científico y actualización continua para los profesionales de la ginecología y obstetricia en Uruguay. Agradecemos sus valiosas contribuciones y les invitamos a unirse a nosotros en este emocionante viaje hacia el avance de nuestra especialidad.

Expresamos nuestro profundo agradecimiento a Laboratorio Gador Uruguay por su apoyo y distribución de esta publicación. Su colaboración es esencial para alcanzar nuestra meta de fomentar un espacio de intercambio científico y actualización continua para los profesionales de la ginecología y obstetricia en Uruguay.

Dr. Miguel Ángel Bigozzi

Manejo de la infertilidad asociada a la Endometriosis

Dra. María Pía Zappacosta Villarroel

Médica. Universidad de Buenos Aires.
Especialista en Tocoginecología.
Especialista en Medicina Reproductiva.
Docente adscripta Universidad de Buenos Aires.
Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Endometriosis.

Introducción

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria, crónica, progresiva, sistémica, dependiente de estrógenos y resistente a la progesterona. Se define como la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina (1). Se estima que afecta entre el 2% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva. Entre el 25 y 50% de las mujeres con endometriosis son subfértiles. Actualmente al menos 190 millones de mujeres en edad reproductiva están afectadas por la enfermedad, y en algunos casos persiste durante la menopausia (2). La endometriosis conlleva un considerable costo económico para la sociedad, con gastos médicos directos e indirectos comparables a los de otras enfermedades crónicas. A pesar de esto, existe un retraso significativo de 4 a 11 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de la enfermedad (3), lo que puede atribuirse a una falta de conciencia sobre la endometriosis entre los profesionales de la salud, así como a la complejidad y variabilidad sus manifestaciones clínicas, lo que dificulta su identificación y abordaje temprano. Este retraso en el diagnóstico puede tener repercusiones adversas en la calidad de vida de las pacientes, subrayando la necesidad imperante de mejorar la educación y concientización sobre la endometriosis tanto entre los profesionales de la salud como en la población en general. Los síntomas más frecuentes incluyen dismenorrea, dispareunia y dolor pelviano acíclico o crónico, aunque también puede ser asintomática o ser sospechada debido a dificultades para lograr embarazo. A pesar de que existe una asociación establecida entre endometriosis e infertilidad, los mecanismos implicados aún no se comprenden completamente, pero se reconoce que es una enfermedad multifactorial.

El propósito de esta revisión es examinar los mecanismos biológicos relacionados con la infertilidad asociada a la en-

Resumen

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria, crónica, hormono-dependiente que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de hasta el 50% en mujeres infértiles. Se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma por fuera de la cavidad uterina, afectando principalmente la pelvis, los ovarios y las trompas de Falopio. La tasa de fecundidad mensual para parejas en edad reproductiva normal es de hasta el 30%, pero en parejas infértiles con endometriosis, ésta disminuye a un 2-10% por mes. Los mecanismos de acción de la infertilidad asociada a la endometriosis son diversos, e incluyen la distorsión anatómica del tracto reproductivo, la reducción de la reserva ovárica, la disminución de la calidad ovocitaria y embrionaria, la alteración en la receptividad endometrial y lesiones iatrogénicas durante la cirugía.

El manejo clínico de la infertilidad asociada a la endometriosis puede ser desafiante debido a las diferentes causas que la producen. Hoy en día hay herramientas diagnósticas no invasivas que permiten una mejor identificación de la posible alteración disfuncional causante de infertilidad. Actualmente, el tratamiento debe ser individualizado en cada paciente, teniendo en cuenta su situación clínica. Este artículo intenta revisar la etiología de la infertilidad asociada a la endometriosis, las opciones de tratamiento actuales, incluyendo el rol de la cirugía y las tecnologías de reproducción asistida.

Palabras clave

Endometriosis – Infertilidad – Reserva ovárica – Tratamientos de reproducción asistida.

Zappacosta Villarroel MP. "Manejo de la infertilidad asociada a la Endometriosis". Update en Ginecología y Obstetricia 2024;2:4-8.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Update en Ginecología y Obstetricia en sciens.com.ar

dometriosis y su tratamiento, fundamentados en la medicina basada en la evidencia científica.

Mecanismos biológicos de la infertilidad asociada a la endometriosis

La tasa de fecundidad en parejas sanas se sitúa entre el 15 al 20% por ciclo menstrual, disminuyendo con la edad de la mujer. Por otro lado, la tasa de fecundidad de mujeres con endometriosis oscila entre el 2 y el 10%. Se han propuesto varios mecanismos que podrían contribuir a la infertilidad asociada a la endometriosis.

Factor coital

El dolor experimentado durante las relaciones sexuales puede estar vinculado con la infertilidad asociada a la endometriosis, incluyendo la dispareunia superficial que interfiere con el inicio del coito como la dispareunia profunda, que dificulta su mantenimiento (4). Además, el dolor pelviano crónico asociado a la endometriosis puede influir en la disminución del deseo sexual, lo que a su vez puede tener repercusiones en las relaciones de pareja y en la calidad de vida.

Distorsión anatómica de la cavidad peritoneal

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica. Varios estudios (5) han demostrado una alta concentración de prostaglandinas, proteasas y citoquinas en el medio ambiente peritoneal de estas pacientes como IL-1, IL-6, $TNF\alpha$, IL-8 y VEGF producidos principalmente por los macrófagos. Este medio proinflamatorio ejerce efectos adversos en la calidad del ovocito resultando en una disminución de su capacidad para completar la maduración y fertilización, debido a la desregulación de la esteroidogénesis (disminución del estradiol) y las alteraciones del microambiente intrafolicular (disminución de la eficacia reproductiva). Asimismo, el medio inflamatorio afecta la función de los espermatozoides y afecta el desarrollo embrionario (6), lo que resulta en la detención del desarrollo embrionario y una disminución del potencial de implantación. Además este medio inflamatorio puede provocar la formación de adherencias en la cavidad peritoneal lo que dificulta la interacción entre las fimbrias y el cúmulus, obstaculizando así la captación ovocitaria, y la ovulación.

Reserva ovárica

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) define como reserva ovárica a la cantidad de ovocitos presentes en el ovario, representada por el número de ovocitos. Es importante distinguir este concepto de la calidad ovocitaria, que se refiere al potencial de un ovocito fertilizado para dar lugar a un recién nacido vivo. Hay varias causas responsables

de la disminución de la reserva ovárica en pacientes con endometriosis; entre las más importantes se encuentran (7):

- **Cirugía:** la quistectomía puede provocar daño en el tejido ovárico circundante con pérdida de la masa folicular. Este daño es más pronunciado en los casos de endometriomas bilaterales y puede estar relacionado con el uso de electrocoagulación y la inflamación local asociada al procedimiento quirúrgico. Además, la disminución de la vascularización ovárica puede ocurrir en casos de adhesiolisis extensa, incluso en ausencia de intervención quirúrgica directa en los ovarios.

- **Endometrioma:** pueden ejercer un efecto de masa ocupante en el tejido ovárico circundante y su contenido (hierro libre, citoquinas, enzimas proteolíticas) puede inducir estrés oxidativo y daño en el tejido sano adyacente. El tejido que rodea el pseudoquiste endometriósico presenta alteraciones morfológicas como fibrosis, disminución del estroma específico de la corteza, metaplasia de células de músculo liso, disminución de la vascularización y menor densidad folicular. Estas alteraciones no se observan en otros quistes benignos ni en el ovario contralateral que no presenta endometrioma. La proporción de folículos primordiales se ve significativamente reducida, junto con un aumento del reclutamiento folicular, lo que conduce a una activación folicular persistente (efecto *burn out*) y disminución precoz de la reserva ovárica.

- **Medio ambiente peritoneal tóxico:** se ha observado una disminución de la reserva ovárica en pacientes con endometriosis peritoneal mínima o moderada, incluso en ausencia de endometriomas.

Receptividad endometrial

La endometriosis se asocia a disminución de la decidualización y receptividad endometrial atribuida a la resistencia a la progesterona, caracterizada por una reducción de la expresión de sus receptores A y B en el endometrio. Este fenómeno es inducido por la producción local de estrógenos con inflamación y aumento de la proliferación celular (5). La resistencia a la progesterona conduce a una disminución de la expresión de genes claves en la implantación (HOXA 10, la integrina B3). Un estudio retrospectivo (8) que compara tasas de nacido vivo en pacientes con endometriosis receptoras de ovocitos versus receptoras sin endometriosis no encontró diferencias significativas en los resultados reproductivos. Esto podría explicarse, ya que, en general, las pacientes receptoras con endometriosis tienden a ser de mayor edad que las pacientes que utilizan sus propios óvulos, lo que sugiere una función ovárica disminuida o ausente con mayor remisión de la enfermedad (9).

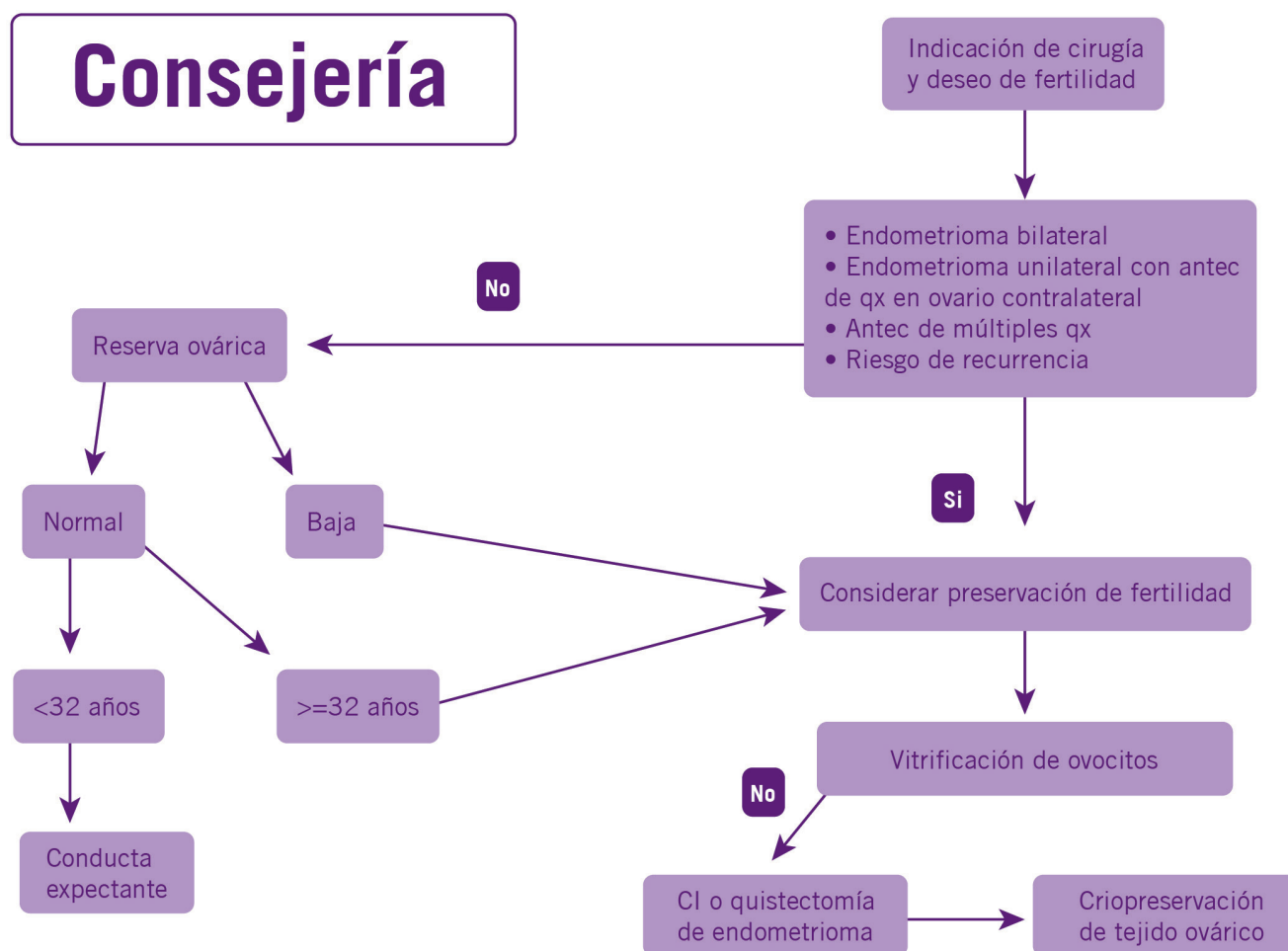
Manejo de la infertilidad asociada a la endometriosis

El abordaje clínico de la infertilidad asociada a la endometriosis representa un gran desafío para los profesionales de la salud dada la diversidad de fenotipos presentes en las pacientes infértiles con esta condición. En la era de la medicina personalizada, se recalca la necesidad de un tratamiento individualizado que tome en consideración diversos factores, como la edad de la paciente, la reserva ovárica, la duración de la infertilidad, el factor masculino, el estadio de la enfermedad, antecedentes de cirugías previas y la presencia de dolor concurrente. La toma de decisiones y la elección del tratamiento deben ser consensuados entre el médico y la paciente, teniendo en cuenta tanto la situación clínica y los deseos personales de la paciente.

Tratamiento médico

El tratamiento médico es efectivo en el alivio del dolor asociado a la endometriosis. Sin embargo, su aplicación previa a la búsqueda de embarazo no demuestra un aumento significativo en las tasas de concepción espontánea después de su suspensión, por lo que no se recomienda su uso para mejorar las tasas de embarazo natural (2). Además, la mayoría de los tratamientos médicos tienen efectos inhibidores de la ovulación, lo que puede resultar en un retraso en la búsqueda de embarazo. El tratamiento médico sólo se justificaría en situaciones donde la paciente haya sido sometida a cirugía y no tenga intención de buscar embarazo inmediatamente tras el procedimiento, con el propósito de prevenir la recurrencia de la enfermedad y manejar el dolor asociado a la endometriosis.

Figura 1



Tratamiento quirúrgico

La decisión de realizar tratamiento quirúrgico en las pacientes con infertilidad asociada a la endometriosis debe basarse en una evaluación integral de diversos factores (edad de la paciente, reserva ovárica, presencia de dolor, antecedentes de cirugías previas, estadio de la enfermedad). La endometriosis mínima y moderada (estadios I y II de ASRM) pueden manifestarse con dolor, aunque no se evidencien hallazgos en el examen físico o en las imágenes. Algunos metaanálisis sugieren que la laparoscopia quirúrgica puede mejorar las tasas de embarazo espontáneo y de nacidos vivos. Las guías de la ASRM y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Endocrinología (ESHRE) recomiendan considerar la laparoscopia en estadios tempranos de la enfermedad, especialmente cuando se indica por otros motivos, como la presencia de dolor. En pacientes jóvenes (menores de 30 años) puede ser beneficiosa para mejorar las tasas de embarazo espontáneo (2, 9). En pacientes asintomáticas no se recomienda realizar laparoscopia previa a los tratamientos de reproducción asistida con el único objetivo de mejorar las tasas de embarazo, ya que los beneficios potenciales no están completamente claros y los tratamientos de reproducción asistida tienen buenos resultados, principalmente en mujeres menores de 35 años y en aquellas de mayor edad cuando se realizan transferencias de embriones euploides (2, 10). En casos de endometriosis estadios III y IV, la decisión quirúrgica es más compleja debido a la falta de evidencia científica de alta calidad que respalde beneficios en los resultados, así como al riesgo de complicaciones quirúrgicas. La indicación quirúrgica es clara en casos de dolor, grandes endometriomas, sospecha de malignidad, o alteraciones funcionales de otros órganos pelvianos (obstrucción intestinal, ureteral, compresión nerviosa). En pacientes asintomáticas con endometriomas, la cirugía debe ser recomendada para mejorar el acceso a los folículos o prevenir ruptura con contaminación ovocitaria o infección durante la aspiración folicular (2). Sin embargo, la quistectomía no está indicada únicamente para mejorar los resultados de los tratamientos de reproducción asistida, ya que puede comprometer la reserva ovárica sin aportar beneficios significativos.

Tratamientos de reproducción asistida (TRA)

Es fundamental proporcionar asesoramiento objetivo a las pacientes que desean embarazo, tanto antes como después de someterse a la cirugía, considerando detalladamente su historia clínica, la de su pareja y sus posibilidades reales de lograr un nacido vivo con o sin cirugía y/o TRA. En caso de optar por la cirugía el Índice de Fertilidad de Endometriosis (IFE) emerge como un sistema de puntuación validado que estadifica la enfermedad y facilita la predicción de la probabilidad de embarazo espontáneo o con TRA de baja complejidad. El IFE

considera factores clínicos (edad, antecedentes obstétricos, duración de la infertilidad) y quirúrgicos (función tubárica y ovárica, presencia lesiones endometrióticas, estadio de la enfermedad, entre otros).

TRA de baja complejidad

Hay una limitada cantidad de estudios que evalúan la efectividad de la inseminación intrauterina (IIU) con o sin estimulación ovárica en pacientes con endometriosis. Un estudio controlado aleatorizado comparando pacientes con endometriosis mínima/moderada sometidas a estimulación ovárica + IIU versus manejo expectante concluyó que el primer grupo presentó tasas de nacidos significativamente mayores (11). En cuanto a los estadios III y IV, la eficacia de la IIU en las pacientes con trompas permeables no es clara. En presencia de otros factores de riesgo como baja reserva ovárica, edad materna avanzada o dolor, los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad muestran mejores resultados (2, 11).

TRA de alta complejidad

A pesar de la amplia implementación de los TRA de alta complejidad, persiste un debate sobre la influencia de la endometriosis en la efectividad de estos tratamientos en mujeres con esta condición. Las indicaciones principales para los TRA incluyen la edad reproductiva avanzada, los estadios III y IV de la enfermedad, la alteración tubárica, el factor masculino, el EFI bajo y el fracaso de otros tratamientos. No existen estudios aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de los TRA en comparación con ausencia de intervención en mujeres con endometriosis. Hasta la fecha los protocolos de inducción de la ovulación con agonistas o antagonistas del GnRH han demostrado una eficacia similar, y su elección debe basarse en las preferencias del médico y la paciente. Pirtea10 en una revisión describe que el efecto tóxico resultante de la inflamación en la cavidad peritoneal de las pacientes con endometriosis altera la calidad de los gametos y el desarrollo embrionario en caso de concepción natural o de la IIU con estimulación ovárica. Este efecto podría prevenirse con los TRA de alta complejidad al evitar el contacto de los gametos y el embrión con el medio peritoneal tóxico. Además, existe una disminución de la receptividad endometrial en el endometrio eutópico debido a la producción local de estrógenos y a la resistencia a la progesterona, efectos que desaparecen en caso de supresión ovárica. Pirtea (12) proporciona datos que indican que esta neutralización del efecto de la inflamación también se observa después de la supresión ovárica utilizando los regímenes de estrógeno y progesterona en transferencias de embriones congelados. Por lo tanto, concluye que estas pacientes se beneficiarían con criopreservación total de embriones y la transferencia embrionaria diferida.

Preservación de la fertilidad

Las pacientes con endometriosis enfrentan un mayor riesgo de compromiso de la reserva ovárica, por la propia enfermedad y por causas iatrogénicas. Existen niveles reducidos de Hormona Antimülleriana en pacientes con endometriomas incluso antes de someterse a intervenciones quirúrgicas. Esta enfermedad podría justificar la consideración de estrategias de preservación de la fertilidad. Un diagnóstico precoz y un tratamiento médico oportuno para frenar la evolución de la enfermedad y prevenir recurrencias y la cirugía conservadora son métodos altamente costo-efectivos para preservar la fertilidad de las pacientes. Entre las estrategias de preservación de la fertilidad se incluyen la vitrificación de ovocitos, embriones y la criopreservación de tejido ovárico. Un estudio publicado por Cobo y colaboradores (13) propone la vitrificación de ovocitos como una herramienta eficaz para mejorar las chances reproductivas de las pacientes, la cual debería considerarse antes de la cirugía si está indicada. Este estudio reveló los resultados de la vitrificación y desvitrificación de ovocitos en 485 pacientes con endometriomas de por lo menos 1 cm y recuento de folículos antrales > 3, obteniendo en una tasa de sobrevida a la desvitrificación del 83,2% y una tasa acumulada de nacido vivo del 46,4%. En situaciones en las cuales la estimulación ovárica no es posible, y en el contexto de una cirugía por endometrioma uni o bilateral, de rápido crecimiento o recidivante se puede considerar la criopreservación de tejido ovárico (14, 15). En todos estos escenarios es imperativo discutir con la paciente los beneficios y los riesgos de las

técnicas de preservación de fertilidad, brindándole la información necesaria para que pueda tomar una decisión informada y alineada con sus necesidades preferencias personales.

Conclusiones

La endometriosis es una enfermedad multifactorial que afecta la calidad de vida de las mujeres y conlleva un importante impacto económico en la sociedad.

Existe un retraso en el diagnóstico de la endometriosis, lo que subraya la necesidad de mejorar la concientización sobre esta enfermedad.

Los mecanismos biológicos que contribuyen a la infertilidad asociada a la endometriosis incluyen el factor coital, la distorsión anatómica de la cavidad peritoneal, la disminución de la reserva ovárica y la alteración de la receptividad endometrial.

El abordaje clínico debe ser individualizado y considerar factores, como la edad de la paciente, la reserva ovárica, la duración de la infertilidad y el estadio de la enfermedad. Los TRA de baja y de alta complejidad, son opciones viables para las pacientes con endometriosis y pueden mejorar las tasas de embarazo.

En resumen, un enfoque integral y personalizado que combine diferentes modalidades de tratamiento, incluyendo la educación sobre la enfermedad, el manejo del dolor, la preservación de la fertilidad y los tratamientos de reproducción asistida es esencial para mejorar los resultados reproductivos y la calidad de vida de las mujeres con endometriosis.

Referencias bibliográficas

1. Tomasetti C, et al. International working group of AAGL ESGE ESHRE and WES. 2021. Facts Views Vis Obgyn. 2021;13(4):295-304.
2. Becker CM, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE guideline: endometriosis. Human Reproduction Open. 2022; 2.
3. Agarwal SK, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. Am J Obstet Gynecol. 2019; 220:354.e1–354.e12.
4. Wahl KJ, et al. Deep Dyspareunia, Superficial Dyspareunia, and Infertility Concerns Among Women With Endometriosis: A Cross-Sectional Study. Sex Med. 2020;8(2):274-281.
5. García-Gómez E, et al. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. Front. Endocrinol. 2020;10:935.
6. Simopoulou M, et al. Getting to Know Endometriosis-Related Infertility Better: A Review on How Endometriosis Affects Oocyte Quality and Embryo Development. Biomedicines. 2021; 9(3):273.
7. Sanchez AM, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. Hum Reprod Update. 2014;20(2):217–30.
8. Kamath MS. Endometriosis and oocyte quality: an analysis of 13614 donor oocyte recipient and autologous IVF cycles. Hum Reprod Open. 2022; 10.
9. Bonavina G and Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. Front. Endocrinol. 2022; 13:1020827.
10. Pirtea P, et al. Fertility workups: identifying endometriosis. Fertil Steril. 2022;118:29–33.
11. Skorupskaitė K, et al. Evidence based management of patients with endometriosis undergoing assisted conception: British fertility society policy and practice recommendations. Human Fertility. 2024; 27:1.
12. De Ziegler D. Fertility workups: the times they are a-changin'. Fertil Steril. 2022;118:5–7.
13. Cobo A, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. Fertil Steril. 2020;113:836e44.
14. Dolmanz MM, Doney J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2021;70:63e80.
15. Anderson R. ESHRE Guideline Group: Female Fertility Preservation. Hum Reprod Open. 2020; 14:4.

Tratamiento médico del Sangrado uterino anormal

Dra. Lía Arribas

Médica ginecóloga.

Ex presidente de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción.
Jefa de Sección Salud Reproductiva. Servicio Ginecología. Hospital Rivadavia. CABA. Argentina.

Resumen

El sangrado uterino anormal (SUA) representa la causa más común de deficiencia de hierro en los países desarrollados y es uno de los motivos de consulta más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva. La FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) unificó los criterios para su clasificación con el acrónimo PALM COEIN. 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 innecesario. El DIU (dispositivo intrauterino) hormonal con levonorgestrel y los anticonceptivos combinados, especialmente el que contiene estradiol y dienogest, representan la primera línea de tratamiento hormonal. El ácido tranexámico y los AINE son ampliamente utilizados con resultados diversos. Los antagonistas de GNRH representan nuevas opciones terapéuticas.

Palabras clave

Hemorragia – Sangrado – Metrorragia – Hipermenorrea – Menorragia – DIU hormonal – Anticonceptivos – Antiinflamatorios – Miomas – Pólipos – Ecografía – Histeroscopia – Hormonas.

Arribas L. "Tratamiento médico del Sangrado uterino anormal". Update en Ginecología y Obstetricia 2024;2:9-14.

Introducción

El sangrado uterino anormal es uno de los motivos de consulta más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, con repercusiones físicas, sociales y emocionales en la calidad de vida (1).

Históricamente, se han utilizado una amplia variedad de definiciones diferentes para describir patrones anormales de sangrado menstrual. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha unificado los criterios en la clasificación del SUA en mujeres no gestantes, en edad reproductiva la cual se basa en las causas del sangrado uterino anormal (incluyendo el sangrado intermenstrual y el sangrado menstrual abundante) que se dividen en causas estructurales y no estructurales y éstas a su vez en nueve categorías básicas que se ordenan de acuerdo con el acrónimo PALM-COEIN.

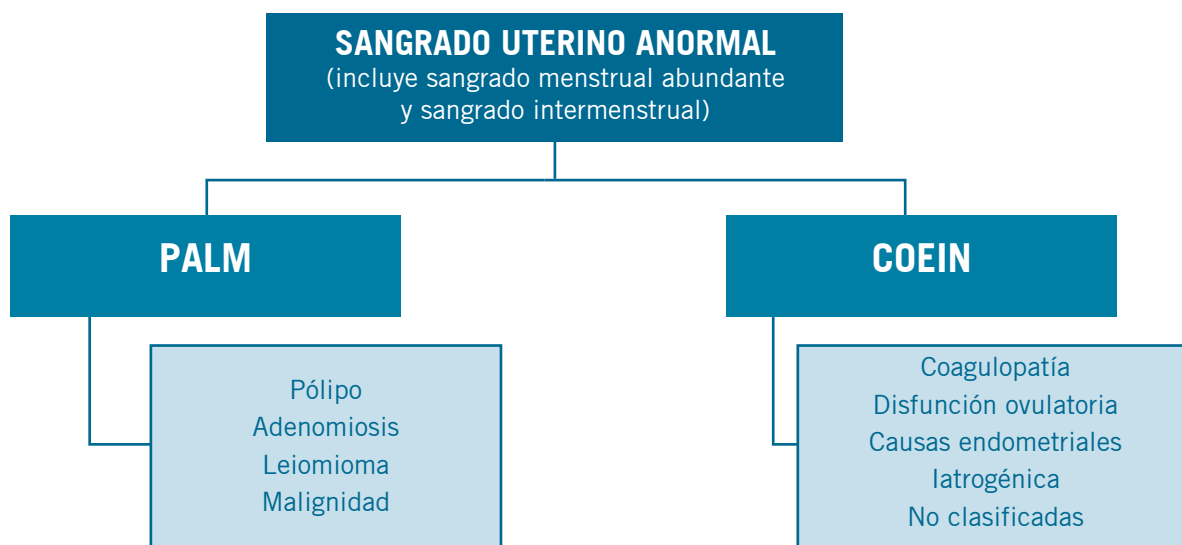
Los componentes del grupo PALM corresponden a causas estructurales mensurables visualmente por técnicas de imagen o por histopatología, a saber: pólipos, adenomiosis, leiomiomas, e hiperplasias y carcinomas; mientras que el grupo COEIN está relacionado con causas no estructurales, que no se definen por estudios de imágenes o histopatología: coagulopatías, trastornos anovulatorios, trastornos endometriales, causas iatrogénicas y no clasificadas (Cuadro 1) (2). Nuevos estudios sostienen que el SUA de causa endometrial y el iatrogénico estén probablemente están asociados con una angiogénesis endometrial aberrante y una maduración vascular deficiente lo que resulta en vasos más frágiles y permeables (3).

De acuerdo con estas nuevas definiciones, el SUA crónico es el sangrado proveniente del cuerpo uterino que es anormal en duración, volumen y/o frecuencia y que ha estado presente

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Update en Ginecología y Obstetricia en sciens.com.ar

Cuadro 1

Clasificación FIGO



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. 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.

Evaluación

Para calcular la cantidad del sangrado existen diferentes técnicas como la recolección y conteo o peso del material sanitario utilizado, análisis de la sangre contenida (método de la hematina alcalina), uso de pictogramas, o cuestionarios, algunas de ellas más fidedignas que otras pero a veces complicadas de utilizar en la práctica diaria.

La información por parte de la mujer sobre el aumento de la cantidad del sangrado es suficiente para iniciar el estudio del problema. FIGO considera como SUA aquel sangrado que la mujer considera abundante y afecta su salud y calidad de vida.

Se debe obtener una historia médica exhaustiva y realizar un examen general y pélvico (que incluya un examen con espéculo y un examen bimanual) para identificar cualquier traumatismo en el tracto genital o hallazgos vaginales o cervicales que puedan causar sangrado vaginal como un pólipo o carcinoma y también determinar la cantidad y la intensidad del sangrado. Es importante tener en cuenta que hasta el 13% de las mujeres con sangrado menstrual abundante tienen alguna variante de la enfermedad de von Willebrand y hasta el 20% de las mujeres

pueden tener un trastorno de la coagulación subyacente.

En el estudio de un SUA se debería solicitar estudios de laboratorio que incluyan hemograma, prueba de embarazo en mujeres en edad fértil, estudio hormonal ante la sospecha de patologías concretas como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), o hiperprolactinemia y estudio de coagulación (si los antecedentes personales o familiares son sugerentes de una coagulopatía).

Exploración clínica general

Exploración ginecológica con visualización cervical y vaginal con espéculo, exploración pélvica con tacto bimanual. Descartar que el sangrado provenga de la vagina, el cérvix, la uretra, la vagina o el recto.

Hemograma y estudio de anemia

Test de embarazo

Dosaje hormonal: si se sospecha SOP, estados hiperandrogénicos, patología tiroidea, hiperprolactemia.

Estudio de coagulación: si la historia personal o familiar es sugerente de coagulación, más frecuente es la enfermedad de von Willebrand (10-20% de las pacientes con SMA).

Las técnicas de imagen ayudan en la investigación del SUA de causa orgánica, permitiendo diagnosticar o descartar las anomalías estructurales. La ecografía transvaginal debe ser considerada de primera línea en el diagnóstico de las anomalías estructurales ya que presenta valores de sensibilidad y de especificidad del 95 y 94% respectivamente (4).

Ecografía transvaginal/abdominal en adolescentes Primera línea: alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de anomalías estructurales.

Histerosografía: alteraciones en el contorno de la cavidad uterina

Histeroscopia: diagnóstica o tratamiento

Eventual biopsia de endometrio

RMN: adenomiosis, alto costo

La sonohisterografía se trata de una prueba poco invasiva, bien tolerada y que es capaz de diagnosticar con mayor precisión alteraciones en el contorno de la cavidad uterina, tales como pólipos o miomas submucosos. La ecografía 3D puede contribuir también a un mejor diagnóstico de la patología de la cavidad uterina. Si se sospecha una adenomiosis, la resonancia magnética nuclear (RMN) es el estudio preferido, pero dado su elevado costo, puede que no siempre esté disponible.

Mediante histeroscopia se puede realizar la visualización directa de la cavidad uterina y estaría indicada ante la firme sospecha de una patología intrauterina susceptible de tratamiento como los pólipos o los miomas submucosos ya que cumpliría un doble rol de diagnóstico y tratamiento. La biopsia endometrial por aspiración no es útil para el diagnóstico de pólipos endometriales o miomas, ni tampoco en el caso de lesiones focales (5). Los estudios de hemodinamia podrían ser útiles en caso de sospechar malformaciones arteriovenosas (6).

Tratamiento médico del SUA

El objetivo del tratamiento del SUA es básicamente la disminución de la cantidad de sangrado menstrual, la corrección de la anemia, la prevención de recurrencias y la mejoría de la calidad de vida (7). El tratamiento debe ser consensuado con la mujer ya que suelen ser tratamientos a largo plazo y es importante involucrarla en la toma de decisiones. Si se presentaran otros síntomas, como dolor abdominal o dolor pélvico podrían requerir un enfoque de tratamiento adicional o específico.

Tratamiento médico no hormonal

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: AINE (antiinflamatorios no esteroides)

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) más utilizados son el ácido mefenámico, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno y diclofenac. Su mecanismo de acción es por inhibición de la enzima ciclooxigenasa con la consiguiente inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y el incremento de los niveles del tromboxano A₂. Como consecuencia se produce a una vasoconstricción y un aumento de la agregación plaquetaria.

Algunos estudios han demostrado una alteración de las prostaglandinas en las mujeres con SUA y se logra la disminución del sangrado menstrual, en un 30% con drogas de este tipo. Una revisión de Cochrane concluyó que los AINE son más efectivos que el placebo, pero menos que el ácido

tranexámico o el dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG) (8).

De los AINEs el más extensamente estudiado ha sido el ácido mefenámico. La reducción del sangrado varía entre un 20 a 50 % de acuerdo con los distintos estudios (9). 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 (10).

En la mayoría de los estudios el tratamiento se comienza el primer día de menstruación/sangrado y se continúa por 5 días o hasta su cese o disminución. El ácido mefenámico y el naproxeno se han estudiado en dosis de 250 a 500 mg 2 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. Se deben usar con precaución en mujeres con insuficiencia renal o con antecedentes de úlceras digestivas.

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. Los inhibidores del activador del plasminógeno o agentes antifibrinolíticos son un importante grupo terapéutico para el control de la hemorragia uterina (11). El ácido tranexámico reduce la pérdida sanguínea en un 40 a 50 % y ha resultado ser más efectivo que placebo, progestágenos orales o AINEs, pero menos efectivo que el DIU-LNG (12).

La mayoría de los estudios se han realizado con una dosis de 2 a 4 g por día durante 5 días de tratamiento (13). La dosis endovenosa habitual es de 10 mg/kg cada 8 horas.

Es una droga de elección en la terapéutica inicial del SUA Agudo en pacientes con alteración del estado hemodinámico con una dosis de carga de 1 g en 100 ml de infusión endovenosa de cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5% a pasar en 10 minutos, mientras se realizan las maniobras de reanimación con coloides o cristaloides y se intenta aclarar la etiología del sangrado.

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.

Ninguno de los esquemas terapéuticos ha demostrado ser superior a otro, aunque **las dosis más altas de 3 g 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

El mecanismo de acción propuesto es a través de la disminución de la fragilidad capilar, algunos estudios han dado resultados conflictivos, no se recomienda en las guías de UK.

Tratamiento médico hormonal

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.

La administración de **acetato de noretisterona** 5 mg tres veces por día desde el día 5 al 26 del ciclo ha demostrado ser más efectivo que durante 14 días de la fase lútea. Según una revisión Cochrane la eficacia en reducir el sangrado de este esquema prolongado es menor que la del ácido tranexámico (14).

El **acetato de medroxiprogesterona** (AMP) 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 luego 20 mg por día por los siguientes 21 días (16).

La combinación de la vía oral con la intramuscular puede resultar una opción efectiva para mujeres con sangrado agudo muy abundante y a tal fin se ha estudiado la dosis de una in-

yección intramuscular de AMP 150 mg combinada con 3 días de AMP por vía oral 20 mg cada 8 horas durante 3 días (17). El tiempo promedio para el cese del sangrado fue de 2,6 días.

El **DIU-LNG** 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 SUA por la FDA (*Food and Drug Administration/USA*) 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 aún más efectivo (18).

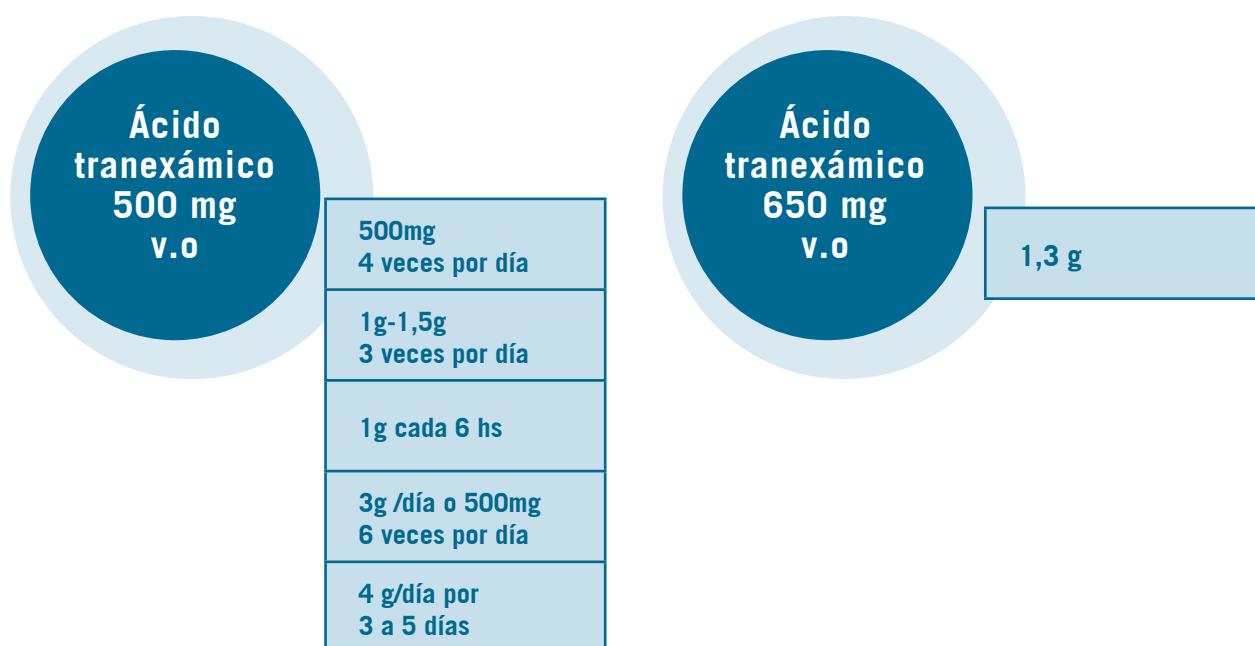
El DIU-LNG puede lograr una disminución de la cantidad de sangrado en un 80% luego de 3 meses de uso y al 90% luego de 6 meses de uso. Un metanálisis que incluyó 1170 mujeres demostró que el DIU-LNG fue más eficaz en reducir la pérdida de sangre que los tratamientos médicos convencionales, las usuarias estuvieron más satisfechas, hubo menos tasas de discontinuación y mejores índices de calidad de vida (19).

Este nivel de eficacia hace que el DIU-LNG aparezca como primera opción de tratamiento en la mayoría de las guías y consensos internacionales para las mujeres con SUA que no deseen gestación.

Con respecto a la utilización de estrógenos en el tratamiento de SUA los estudios 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

Figura 1

Esquemas terapéuticos estudiados con el ácido tranexámico



horas por 24 horas. Este esquema de tratamiento está incluido en las guías del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología 2020, pero no está disponible en todos los países (20).

Los anticonceptivos combinados orales (ACOC) en múltiples dosis también son comúnmente utilizados en el tratamiento del SUA y se incluyen en diferentes guías internacionales. En un estudio comparativo se observó que la utilización de un ACOG 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. Las guías de del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) sostienen que, de forma equivalente, otras formulaciones y dosis pueden ser igualmente efectivas.

Un consenso europeo sugiere las siguientes dosis de tratamiento: Comenzar con un comprimido de un anticonceptivo con 30 mcg de etinilestradiol y levonorgestrel 3 mg (o cualquier otro con 30mcg) cada 6 h hasta el cese el sangrado, luego disminuir la dosis cada 8 h durante 2 días, y hasta 7 días, luego cada 12 h por 2 días y hasta 7 días y luego uno por día (21).

Para todas las pacientes se debe considerar las posibles contraindicaciones antes de su administración siguiendo los Criterios de Elegibilidad de la OMS (22).

Con respecto al uso de ACOG en SUA el preparado con **valerato de estradiol y dienogest (VE2-DNG)** multidosificado o cuatrifásico fue evaluado frente a placebo en dos estudios prospectivos aleatorizados (23, 24). Concluyeron que las disminuciones de la pérdida menstrual fueron mayores con el anticonceptivo (87-89%) que con el placebo (13-31%).

Esta eficacia marca una diferencia con estudios anteriores de anticonceptivos combinados, ya que sitúa al VE2-DNG como una de las primeras opciones terapéutica en términos de eficacia, apenas por detrás del DIU-LNG, y está aprobado por la FDA para tal fin.

El acetato de ulipristal fue estudiado en el tratamiento de miomas uterinos, con alta eficacia en disminuir el tamaño 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 que éste haya finalizado.

La desmopresina se utiliza para el tratamiento en pacientes con enfermedades de la coagulación especialmente en aquellas con enfermedad de von Willebrand. Es un análogo sinté-

tico de la arginina vasopresina 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 (25).

Antagonista de GNRH

Los antagonistas de GnRH orales están siendo ampliamente estudiados actualmente para el tratamiento del SUA asociado con los miomas uterinos, incluyendo elagolix, relugolix y linzagolix (26). El agregado de estradiol y acetato de noretisterona como terapia *add back* mejora los efectos secundarios como la pérdida de masa ósea y tuforadas.

Con el tratamiento con relugolix se observa reducción del volumen de pérdida de sangrado menstrual desde el primer ciclo y a lo largo de un año de tratamiento, alcanzando una reducción del 89,9%, ausencia total del sangrado (amenorrea) en el más del 70% de las pacientes e incremento de los niveles de hemoglobina en más del 50% de las pacientes con anemia basal. También se evidenció mejoría del dolor y la calidad de vida de las pacientes. El tratamiento con elagolix más terapia complementaria resultó eficaz en aproximadamente el 70% mujeres, mientras que en el grupo de placebo solo el 10% de las mujeres informaron mejoría ($P < 0.001$) (27, 28).

En USA está aprobado el Relugolix o elagolix más terapia *add back* con estradiol y acetato de noretisterona por 24 meses para el manejo SUA por miomas uterinos en mujeres premenopáusicas. También está aprobado en la Unión Europea con una indicación más amplia: tratamiento de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva y puede ser continuado hasta la menopausia.

Conclusiones

- **El tratamiento médico debe ser considerado la primera línea terapéutica para la hemorragia uterina anormal de causa no estructural** una vez descartado patología maligna con el fin de evitar que la mujer pase por un procedimiento quirúrgico innecesario 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.

Referencias bibliográficas

- 1. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin N° 128. American College of Obstetrician and Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197.
- 2. 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.
- 3. Mei-An Middelkoop, Emma E Don, Wouter J K Hehenkamp, Nicole J Polman, Arjan W Griffioen, Judith A F Huirne. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Hum Reprod Update* 2023 Jul 5;29(4):457-485.
- 4. Goyal BK, Gaur I, Sharma S, Saha A, Das NK. Transvaginal sonography versus hysteroscopy in evaluation of abnormal uterine bleeding. *Med J Armed Forces India*. 2015; 71:120-5.
- 5. Diponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88> . Accedido en abril 2024.
- 6. Rosen A, VenturaChan W, Matelski J, Walsh C, Murj. Medical treatment of uterine arteriovenous malformation:a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021 Oct;116(4):1107-1116.
- 7. Disponible en https://www.fasgo.org.ar/images/CONSENSO_SUA_FASGO_2022.pdf . Accedido en abril 2024.
- 8. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9).
- 9. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996; 313: 579 – 82.
- 10. Fraser I, McCarron G, Markham R, Robinson M, Smyth E. Long-term treatment of menorrhagia with mefenamic acid. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 109 – 12.
- 11. 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.
- 12. 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.
- 13. 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.
- 4. 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. *Arch of Gynecol and Obstet* 2013;288(5):1055-60.
- 16. Munro M, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. 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. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding *Cochrane review* 11 Feb 2019.
- 19. 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.
- 20. 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 abril 2024.
- 21. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Oct;158(2):124-34.
- 22. 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.
- 23. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2698-708.
- 24. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 777-87.
- 25. 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, 2005.
- 26. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN III, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med*. 2021;384(7):630–42.
- 27. Schlaff WD, et al., Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med*, 2020; 382(4): 328–340.
- 28. Simon JA, et al., Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol*, 2020; 135(6): 1313–1326.