

## **Hemorragia uterina anormal en la perimenopausia**

*S. R. Goldstein<sup>a</sup> y M. A. Lumsden<sup>b</sup>*

<sup>a</sup> Profesor de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, Nueva York, NY, USA; <sup>b</sup> Profesor de Educación Médica y Ginecología, Escuela de Medicina, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido de Gran Bretaña

### **PALABRAS CLAVES**

Hemorragia uterina anormal; perimenopausia; menorragia; metrorragia

**Correspondencia** Profesor S. R. Goldstein, Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, 530 First Avenue, Suite 10N, Nueva York, NY 10016, USA; email: [steven.goldstein@nyumc.org](mailto:steven.goldstein@nyumc.org)

## **RESUMEN**

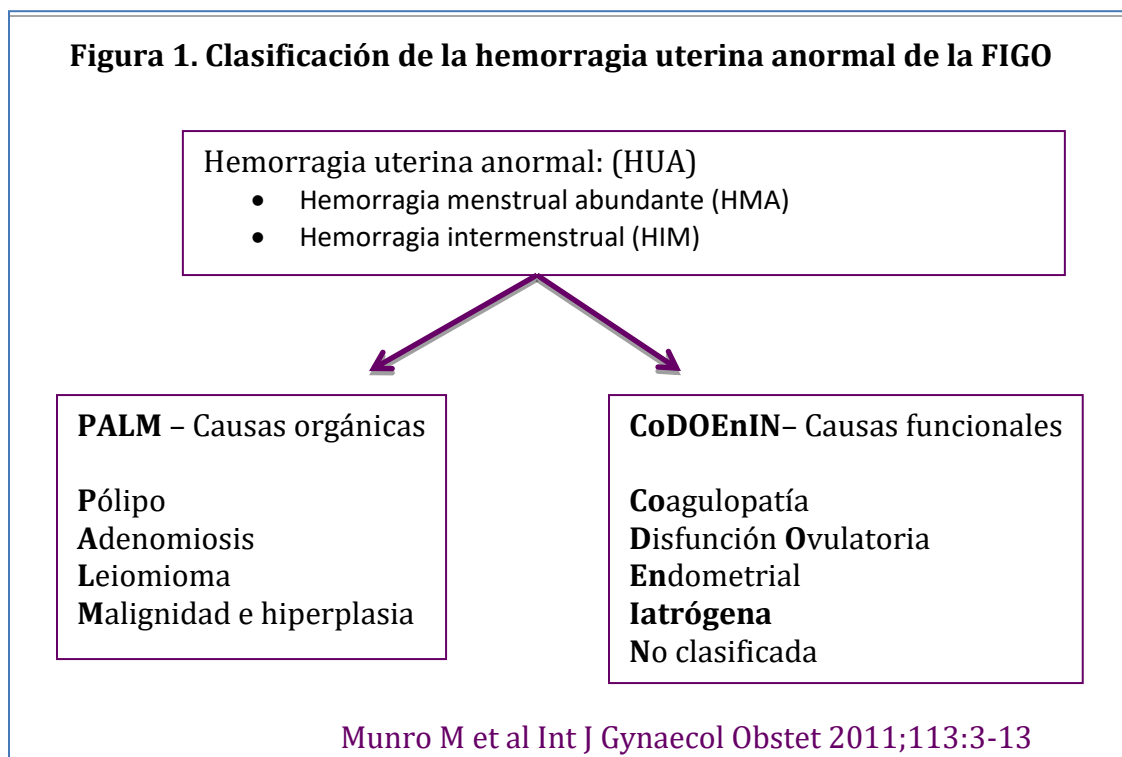
La hemorragia uterina anormal es una frecuente consulta ginecológica o de atención primaria de salud. La disponibilidad de procedimientos diagnósticos de oficina permiten el diagnóstico y tratamiento de numerosos trastornos menstruales. Este documento revisa las ventajas e inconvenientes de la ecografía transvaginal, la biopsia de endometrio y la histeroscopia diagnóstica. Una vez que se ha establecido un diagnóstico correcto, se puede iniciar el tratamiento apropiado. Afortunadamente, solo una minoría de estos pacientes tendrá una enfermedad premaligna o maligna. Cuando la hemorragia es intensa como para producir anemia severa o incluso hipovolemia, se requiere de una intervención inmediata. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la hemorragia uterina anormal es preocupante para la paciente, afectando de manera significativa su “calidad de vida”. En muchas ocasiones, la información detallada y la conducta expectante serán suficientes para tranquilizar a dichas pacientes. No obstante, en muchas alteraciones benignas será necesaria. El uso de contraceptivos orales, especialmente aquellos que tienen un intervalo libre de hormona corto, la inserción de un dispositivo intrauterino de levonorgestrel, el uso de nuevas terapias médicas que incluyen antifibrinolíticos y moduladores selectivos de los receptores de progesterona e intervenciones mínimamente invasivas que permiten el tratamiento ambulatorio altamente efectivo. Para otros casos, la histeroscopia operativa y la ablación endometrial son intervenciones efectivas tanto para el alivio a corto como a largo plazo de las hemorragias uterinas anormales que evitan, o difieren, una histerectomía.

---

## **Introducción**

La perimenopausia se define como “el período alrededor de la menopausia, a veces marcado por diversos síntomas físicos, como sofocos e irregularidades menstruales”<sup>1</sup>. La perimenopausia se puede considerar la imagen espejula de la adolescencia correspondiente con la llegada de los años reproductivos, mientras que la perimenopausia es el final de los mismos. Aunque la edad mediana de la menopausia, al menos en Norteamérica, es de 51 años<sup>2</sup>, la perimenopausia suele ser muy variable en su edad de aparición, duración y patrones de sangrado.

Los ciclos menstruales regulares se asocian con la ovulación y la producción de progesterona en la fase lútea. Los ciclos anovulatorios pueden ser altamente variables en sus patrones de sangrado. Se define hemorragia uterina anormal (HUA) como el “flujo menstrual anormal por la cantidad, duración, regularidad o frecuencia”<sup>3</sup>. Un tercio de las consultas ginecológicas de las pacientes son por HUA y representan más del 70% de todas las consultas ginecológicas en los años peri y posmenopáusicos<sup>4</sup>. La evaluación minuciosa de las pacientes es importante por dos razones principales: (1) excluir patología grave como un carcinoma o una hiperplasia atípica compleja, y (2) identificar la causa de la hemorragia para iniciar una terapia adecuada que, en algunos casos, puede ser expectante. En la Figura 1 se muestra la clasificación de las causas de HUA.



**Figura 2. Evaluación de la hemorragia uterina anormal**

- Evaluación general
  - Anamnesis y patrón de sangrado
  - Exploración física, pélvica y con espejulo
- Pruebas de laboratorio incluido:
  - Hemograma, sideremia, tiroides, hCG
  - Alteraciones de la hemostasia
- Determinación del estado ovulatorio
- Evaluación de los órganos pélvicos y el endometrio
  - Ecografía transvaginal
  - Biopsia de endometrio
  - Histeroscopia

### **Diagnóstico en mujeres con hemorragia uterina anormal**

La HUA es un término que abarca la hemorragia menstrual abundante (HMA, anteriormente referido como menorragia) y la hemorragia intermenstrual (HIM, anteriormente conocido como metrorragia). El objetivo del diagnóstico es diferenciar mujeres con causas orgánicas (cáncer, hiperplasia, pólipos, leiomiomas) de aquellas con anatomía normal donde la causa puede ser disfunción ovulatoria, adenomiosis sin anomalías endometriales y, menos probable, coagulopáticas o iatrogénicas.

El diagnóstico comienza con una historia clínica rigurosa y una exploración clínica completa seguida de las pruebas de laboratorio y de imágenes pertinentes (ver Figura 2).

La anamnesis debe incluir una historia familiar relevante, incluyendo trastornos sanguíneos subyacentes y el uso de medicamentos o preparaciones a base de hierbas que podrían causar hemorragias como el ginseng, ginkgo, agripalma, anticonceptivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), warfarina o heparina y derivados<sup>5,6</sup>.

La exploración clínica debe incluir la evaluación del índice de masa corporal, la exploración tiroidea, exploración pélvica incluyendo la visualización con espejulo para descartar causas cervicales o vaginales, así como la evaluación pélvica bimanual incluyendo el tamaño y el contorno del útero. La evaluación de laboratorio debe incluir un recuento sanguíneo completo y estudio del hierro, así como pruebas de para detectar alteraciones sanguíneas si se sospecha o estuviese indicado. Una prueba de embarazo y cribado tiroideo también pueden ser aconsejables.

Aunque muchas mujeres pueden dudar de la frecuencia o la duración de su menstruación, una anamnesis detallada de los patrones de sangrado, frecuencia y cantidad es fundamental y a menudo ayudará con el diagnóstico. Por ejemplo, ante la presencia de una HMA cíclica sin HIM sería poco probable que fuera un carcinoma o incluso hiperplasia. La causa más común de ese patrón irregular es la hemorragia uterina anovulatoria. Muy a menudo, la hemorragia anovulatoria no está asociada con anomalías anatómicas. Un estudio de 443 mujeres usando ecografía transvaginal y sonohisterografía con solución salina (SIS), como el primer paso en el triage, informó que el 79% de las mujeres con HUA entre 35 años y la menopausia no tenían patología orgánica<sup>7</sup>. Algunas mujeres con HUA pueden tener una cavidad uterina agrandada con incremento de la superficie debido a multiparidad, hipertrofia uterina secundaria a leiomioma sin

componente submucoso, o adenomiosis sin alteración endometrial. Por supuesto, algunas mujeres con hemorragia anovulatoria tendrán patología endometrial, y una adecuada evaluación endometrial será esencial para el triage de los pacientes con y sin patología, y, además, en aquellos con procesos patológicos focales o globales. Históricamente, el legrado uterino ha sido la prueba diagnóstica primaria. De hecho, fue el procedimiento quirúrgico más común en las mujeres durante gran parte del siglo XX. Más recientemente, la biopsia endometrial de consultorio ha ganado mayor importancia.

### **Desventajas de la biopsia endometrial**

Después del estudio de Stovall y colaboradores<sup>8</sup>, el muestreo endometrial a ciegas mediante un dispositivo desechable de succión se convirtió en el enfoque estándar para pacientes con HUA. Los citados autores realizaron biopsia ambulatoria de ese tipo en 40 pacientes con carcinoma diagnosticado una semana antes de su histerectomía y diagnosticaron carcinoma endometrial en 39 de las 40 muestras, indicando una precisión del 97.5%. Este procedimiento fue ampliamente difundido, comercializado y promovido y rápidamente aceptado como el "estándar de atención". En un estudio similar, Guido y colaboradores realizaron muestreo endometrial a ciegas en 65 pacientes con carcinoma diagnosticado en el quirófano justo antes de su histerectomía<sup>9</sup>. En ese estudio se perdieron 11/65 cánceres (sensibilidad solamente 83%) pero, al extraer los úteros encontraron que la biopsia era 100% exacta cuando el cáncer ocupaba un 50% o más de la superficie endometrial. Otros han realizados estudios similares. En mujeres con carcinomas ya diagnosticado, la sensibilidad del muestreo a ciegas fue de entre sólo 84%<sup>10</sup> y 68%<sup>11</sup>, con una tasa de falsos negativos de entre 16% y 32%, respectivamente. Estos estudios incluyeron biopsias a ciegas hechas en mujeres con carcinoma conocido. Al tratar de entender el motivo por lo que estas biopsias fracasaron en la patología parcial, se tiene que considerar el estudio pre-histerectomía de Rodríguez y colaboradores<sup>12</sup> que un dispositivo de muestreo muy popular detectó una media del 4% de la superficie endometrial (rango 0–12%).

En 2012, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en su Boletín de Práctica<sup>3</sup>, reconoció que "el papel primario del muestreo endometrial en pacientes con HUA es determinar si hay carcinoma o lesiones pre-malignas". El Boletín también señala

que la biopsia endometrial 'tiene alta precisión global en el diagnóstico de cáncer endometrial *cuando se obtiene un espécimen adecuado y cuando la alteración endometrial es global*. Si el cáncer ocupa menos del 50% de la superficie de la cavidad endometrial, la neoplasia puede no ser diagnosticada mediante una biopsia endometrial a ciegas. Por lo tanto, estas pruebas sólo son válidas cuando diagnostican cáncer o hiperplasia atípica compleja.' Esto tiene bastante trascendencia para la práctica clínica. Los proveedores de salud, especialmente en áreas de bajos recursos, pueden comenzar la evaluación con una biopsia a ciegas, pero si los resultados no indican cáncer o hiperplasia atípica, la evaluación no es adecuada, especialmente si persiste la hemorragia. Por lo tanto, el concepto de distinguir patologías "globales" de "focales" es cada vez más extendido e importante.

### **Diagnóstico por imagen**

La prueba primaria para la evaluación del útero en la HUA es la ecografía transvaginal. Sin embargo, no todos los úteros se asocian con datos ecográficos significativos, como es el caso de miomas coexistentes con cirugía previa, obesidad marcada, útero axial o adenomiosis. En estos casos, la sonohisterografía (SIS) es la alternativa para establecer la anatomía del endometrio. La SIS casi siempre puede distinguir la presencia o ausencia de patología anatómica real, permitiendo distinguir entre alteraciones globales y focales. La histeroscopia también se puede usar como procedimiento diagnóstico, aunque es más costosa, requiere anestesia y cuando se realiza, se prefiere un entorno de oficina<sup>3</sup>. Los histeroscopios desechables de nueva generación, permiten realizar esta modalidad más fácilmente.

### ***Ecografía transvaginal***

La sonda vaginal ultrasónica proporciona una ampliación de la imagen como si estuviéramos efectuando una ecografía través de un microscopio de baja potencia, por lo cual puede considerarse una forma de "microecografía"<sup>13</sup>. Con la sonda vaginal se perciben detalles que no podríamos ver directamente con nuestros ojos aun cuando pudiéramos mantener la estructura a la distancia de nuestro brazo y forzando la mirada.

Los primeros estudios observacionales y los posteriores estudios multicéntricos, principalmente de Europa Occidental, establecieron claramente que en mujeres postmenopáusicas con hemorragia, un endometrio delgado determinado por ecografía indica ausencia de tejido significativo y tiene un mayor valor predictivo negativo para cáncer endometrial que una biopsia endometrial a ciegas<sup>13</sup>. Así, en febrero del 2009 el ACOG estableció la recomendación que cuando se demuestre un grosor endometrial igual o menor de 4 mm por en ecografía transvaginal, no es necesario realizar una biopsia endometrial<sup>14</sup>.

El ciclo endometrial de las mujeres perimenopáusicas está relacionado con la producción errática de estrógenos de sus ovarios. Por lo tanto, en estas pacientes el uso de la ecografía debe ser programado hacia el final de un episodio de sangrado cuando el endometrio medido por ecografía sea tan delgado como se podría esperar a lo largo de todo el mes. Este protocolo evita la interpretación errónea de focos endometriales que pueden encontrarse debido a la heterogeneidad de la topografía de las zonas funcionales a medida que proliferan. Como se mencionó previamente, no siempre se encuentra en los úteros hallazgos ecográficos significativos. En un estudio de 433 pacientes perimenopáusicas de edades comprendidas entre 37 y 54 años, el 10.2% de los casos requirió una SIS porque la ecografía transvaginal realizada al final del periodo de sangrado fue inadecuada para caracterizar y medir el endometrio<sup>15</sup>. Así, 64.7% de las pacientes tuvieron un grosor endometrial inferior o igual a 5 mm, mientras que el 25.1% tuvieron un grosor mayor de 5 mm y, por lo tanto, se les realizó una SIS para detectar cambios globales frente a los focales. El diagnóstico final de toda la cohorte reveló que el 79% tenía hemorragia anovulatoria disfuncional, el 13% pólipos, el 3.5% hiperplasia, y el 5.3% miomas submucosos (aunque el 33% tuvieron evidencia ecográfica de miomas y sólo el 5.3% eran submucosas).

Ciertamente, la histeroscopia es evidentemente un procedimiento alternativo, aunque deben considerarse aspectos como la dependencia del operador, costes, preocupaciones por la analgesia/anestesia, y la disponibilidad de recursos.

En resumen, la evaluación diagnóstica es primordial para la toma de decisiones terapéuticas correctas y tiene importantes consecuencias para el triage de las terapias

pertinentes, particularmente la elección entre cirugía, tratamiento médico o conducta expectante.

### **Tratamiento de la hemorragia perimenopáusica**

La terapia siempre debe estar precedida de un diagnóstico adecuado. Después de descartar embarazo y la presencia de lesiones malignas, en las mujeres sin alteración anatómica (por ejemplo, disfunción anovulatoria, uso de anticonceptivos, adenomiosis o simplemente una cavidad con superficie endometrial aumentada), el tratamiento puede ser abordado de varias maneras (ver Figura 3). Los objetivos del tratamiento para pacientes con HUA incluyen la regulación de los ciclos menstruales, la minimización de

#### **Figura 3. Conducta clínica ante la hemorragia uterina anormal**

- Expectante
- Tratamientos no hormonales
  - Anti-inflamatorios no-esteroides
  - Agentes anti-fibrinolíticos
- Tratamientos hormonales
  - Progestágenos cíclicos o de larga duración
  - Contraceptivos combinados orales
  - Análogos de la GnRH (en casos de miomas)
  - Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (en casos de miomas)
- Sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG)
- Ablación endometrial
- Embolización de arteria uterina (en caso de mioma)
- Histerectomía

la pérdida de sangre y la mejora de la calidad de vida. Para flujos menstruales aumentados, el tratamiento tiene como objetivo prevenir el empeoramiento de la anemia y reducir la necesidad de transfusión sanguínea. Para muchas pacientes que no están son anémicas, la hemorragia es más un "problema de calidad de vida" que de importancia médica. Por lo tanto, para algunas mujeres el conocimiento de que no existe un problema grave, especialmente para los casos con hemorragia anovulatoria disfuncional, el saber que esta es una parte normal de la transición de la etapa reproductiva a la post-reproductiva puede ser suficientemente tranquilizador para abordarlos de manera expectante.



## ***Terapia farmacológica***

### *Tratamientos hormonales*

Según una reciente encuesta efectuada entre miembros del ACOG, la opción de primera línea más comúnmente seleccionada para el tratamiento de una HUA en los Estados Unidos fue anticonceptivos orales combinados (AOC), seguida del dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG)<sup>16</sup>. Los AOC pueden corregir las irregularidades menstruales consecuencia de la oligo- o anovulación y hacer que la menstruación sea previsible. También pueden reducir la cantidad de hemorragia menstrual en la mayoría de las mujeres afectadas y se consideran opciones razonables para el tratamiento inicial de la HMA. Los AOC son menos efectivos para el tratamiento de hemorragias menstruales severas en mujeres con patología orgánica, aunque la respuesta puede ser variable. La pérdida de sangre menstrual se reduce en un 50% en las mujeres que usan AOC, siendo la reducción más evidente durante los primeros dos días de la menstruación. Los AOC de ciclo extendido o continuo conteniendo 20 µg de etinilestradiol/100 µg de levonorgestrel, ya sea con regímenes de 84/7 que acortan el intervalo sin hormonas y disminuyen el número de días de sangrado por año, o el régimen de 365 días diseñado para eliminar el sangrado por completo, se asocian a menor sangrado cuando se comparan con los AOC cíclicos. El acortamiento del intervalo sin hormonas de 7 a 4 días disminuye significativamente el número de días de hemorragia por privación en cada ciclo e incrementa la tasa de amenorrea.

Muchos pacientes que toman AOC perciben lo que referimos como "hemorragia por privación". Normalmente, el ajuste de la dosis o el tipo de píldora puede controlar ese inconveniente, aunque la persistencia de hemorragia de este tipo debería ser motivo de una evaluación diagnóstica adicional en el caso de que también coexistiese patología orgánica.

Para aquellas mujeres que tengan contraindicación para la terapia con estrógenos, el uso de progesterona o el DIU-LNG puede ser una alternativa. Debido al efecto del levonorgestrel sobre el endometrio, se reduce la duración y la cantidad de la hemorragia menstrual. Este efecto puede comenzar durante el primer ciclo menstrual después de la colocación del dispositivo, reduciéndose progresivamente con el tiempo. Muchos de los métodos anticonceptivos reversibles, de larga duración conteniendo solo gestágenos han

sido utilizados para el tratamiento de la HMA. Se debe informar a las mujeres acerca del inconveniente de la hemorragia por privación que se puede presentar durante los primeros meses del tratamiento. El momento en que el ciclo se suprime completamente varía y depende del método. La amenorrea ocurre en aproximadamente el 30–40% y el 20–80% a los doce meses después de colocar un implante anticonceptivo de gestágeno de una sola varilla y el DIU-LNG, respectivamente<sup>17</sup>. El uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito produce tasas relativamente elevadas de amenorrea hacia la cuarta dosis (llegando al 90% en algunos estudios) y tradicionalmente ha usado ampliamente para suprimir la menstruación.

#### *Anti-inflamatorios no esteroideos*

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) reducen la síntesis de prostaglandinas que pueden favorecer la neovascularización aberrante que conduce la hemorragia uterina disfuncional. Los AINEs orales son excelentes tratamientos para reducir la hemorragia menstrual excesiva. En comparación con el placebo, los AINEs disminuyen los cólicos menstruales y reducen la pérdida menstrual de sangre en un 33% de mujeres<sup>18</sup>. No existe evidencia de diferencias entre AINEs individuales en la reducción de hemorragia menstrual abundante. El ácido mefenámico a dosis de 500 mg tres veces al día durante 5 días y el ibuprofeno 600 mg cada 6 h o 800 mg cada 8 horas se prescriben habitualmente durante los primeros 3 días del ciclo menstrual para reducir la pérdida de sangre y la dismenorrea.

#### *Ácido tranexámico*

El ácido tranexámico bloquea de forma reversible los sitios de unión a la lisina en el plasminógeno, evitando la interacción del polímero de plasmina y fibrina y dando como resultado la degradación de la fibrina, la estabilización de los coágulos y la reducción del sangrado. Está contraindicado en mujeres con mayor riesgo tromboembólico. Ha sido utilizado por años de manera rutinaria para reducir la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión de sangre durante y después de procedimientos quirúrgicos. Durante varias décadas ha sido utilizado para el tratamiento de la HMA fuera de los Estados Unidos. Su efecto terapéutico es superior al placebo, y brinda una reducción significativamente

medible de la HMA idiopática<sup>19</sup>. El ácido tranexámico no tiene efecto sobre la duración de la hemorragia o para el alivio de una HIM. En todos los estudios analizados, se han notificado solo efectos secundarios leves a moderados, sobre todo gastrointestinales, y no hubo informes sobre eventos tromboembólicos<sup>20</sup>. La FDA ha aprobado el uso del ácido tranexámico a una dosis oral de 1300 mg (dos comprimidos de 650 mg) tres veces al día durante 5 días en cada ciclo menstrual<sup>20</sup>. La biodisponibilidad oral del ácido tranexámico es sólo del 35%; por lo que se requiere administraciones más frecuentes. Las desventajas de una administración frecuente incluyen disminución del cumplimiento por parte del paciente y un mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, entre los más comunes, náuseas, vómitos y diarrea.

En resumen, para los pacientes descritos anteriormente:

- (1) Siempre comenzar con tratamiento médico antes de considerar la cirugía a menos que haya una justificación para hacerlo.
- (2) No todas las hemorragias uterinas requieren tratamiento; se puede seguir una conducta expectante una vez que se ha descartado patologías graves.
- (3) Cualquier opción terapéutica debe tomar en consideración el deseo de conservación de la fertilidad y el fondo cultural de la mujer.
- (4) Debe iniciarse un tratamiento empírico, basado en el índice de sospecha, mientras se espera por el resultado de una prueba o no se ha establecido aún un diagnóstico definitivo.
- (5) Muchas modalidades terapéuticas conducen a un resultado similar, de tal manera que se debe discutir los riesgos, los beneficios y las opciones alternativas disponibles.

### ***Enfoques no médicos para la HUA***

#### *Ablación endometrial*

La ablación endometrial es una alternativa mínimamente invasiva para el tratamiento de la HMA asociada a un alto nivel de satisfacción. Por lo general se reserva para casos refractarios al tratamiento médico en los que se desea evitar una histerectomía como tratamiento definitivo. Pese a que la ablación endometrial es una alternativa quirúrgica menos invasiva que la histerectomía, no elimina el riesgo quirúrgico y es seguida por

cirugía adicional a los 4 años en hasta un 38% de las mujeres que se someten a este tratamiento<sup>21</sup>. La ablación endometrial debe ser considerada como una alternativa a la histerectomía, especialmente en mujeres mayores que han optado por conservar su útero y no en mujeres que aún quieren preservar su fertilidad. La edad de la mujer es un predictor importante del éxito del tratamiento. A diferencia de la ablación endometrial originalmente efectuada con resectoscopio, existen nuevos dispositivos de ablación que ofrecen la ventaja de poder ser aplicados de manera ambulatoria. Pese a que la discusión sobre estos dispositivos no es el objetivo de este manuscrito, es crucial sin embargo mencionar aspectos vinculados a la selección del paciente. La selección cuidadosa de las mujeres es clave para disminuir la aparición de cáncer de endometrio después de la ablación. En una revisión sistemática reciente que analizó 22 casos de cáncer de endometrio post-ablación, se encontró que el tiempo hasta establecer el diagnóstico osciló entre 2 semanas y 10 años después de la ablación endometrial. La mayoría de los pacientes tenían sangrado persistente o dolor después del procedimiento. Un ochenta y seis por ciento de los casos de cáncer endometrial tenían factores de riesgo como obesidad, hiperplasia endometrial compleja atípica, diabetes, hipertensión y estado postmenopáusico. Por lo tanto, la ablación endometrial debe limitarse a mujeres premenopáusicas que no tengan riesgo para cáncer endometrial y en las que se ha documentado en la evaluación pre-ablación una histología endometrial normal.

### **Miomatosis uterina**

Los miomas uterinos ocurren en el 25% de las mujeres en edad reproductiva y se asocian frecuentemente a HUA, particularmente de tipo irregular y/o abundante. Aunque la histerectomía sigue siendo una opción terapéutica común para los miomas uterinos, se debe discutir e informárseles a las mujeres sobre otras opciones a fin de que puedan tomar una elección apropiada.

La elección de la mujer por una u otra modalidad terapéutica para tratar sus miomas sintomáticos estará influenciada por la presentación clínica, el tamaño y localización de los miomas y el deseo de preservar su fertilidad.

## ***Tratamientos para los miomas***

### *Tratamiento no quirúrgico*

No existe tratamiento médico que cure los miomas, pero hay varios que proporcionan alivio de los síntomas. Se emplean estos en mujeres perimenopáusicas con el objeto de aliviar satisfactoriamente los síntomas hasta que ocurra la menopausia.

*Ácido tranexámico y ácido mefenámico* El ácido tranexámico (ya discutido) ha sido utilizado como tratamiento de primera línea para la HMA y en aquellas mujeres que tienen miomas pequeños; pese a la poca evidencia de su eficacia<sup>23</sup>. Sin embargo, se ha demostrado en mujeres con miomas la seguridad y la eficacia de la variante de liberación modificada en comparación al placebo.

El ácido mefenámico es un AINEs utilizado comúnmente para la dismenorrea que reduce de manera modesta la HMA en mujeres sin miomas; aunque es menos eficaz que el ácido tranexámico. Hasta la fecha no se han realizado estudios clínicos para demostrar los beneficios de los AINEs en mujeres con miomas<sup>18</sup>.

*El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel* El DIU-LNG se utiliza para el tratamiento de la HMA<sup>24,25</sup>. Estudios llevados a cabo en mujeres con miomas han demostrado un alivio de los síntomas menstruales y un efecto no significativo sobre el volumen. La incidencia global de expulsión espontánea del DIU-LNG a 3 años es del 9.6%. Esto se incrementa a 15.8% en presencia de miomas.

*Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina* Se pueden utilizar los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) antes de la cirugía, ya que reducen tanto el volumen uterino como el tamaño del mioma<sup>26</sup>. Corrigen la anemia preoperatoria por deficiencia de hierro, reducen la pérdida intraoperatoria de sangre, y evitan incisiones quirúrgicas de línea media al reducir el tamaño uterino. Sin embargo, algunos argumentan su uso ya que hacen más difícil la miomectomía porque destruyen los planos tisulares, aumentan el riesgo de recurrencia y se asocian a efectos secundarios en situaciones en las que no confieren beneficio alguno, o cuando se dispone de fármacos alternativos más baratos con menos efectos secundarios. Si se prevé el uso del agonista

de la GnRH por más de 6 meses o en aquellos que no desean cirugía, se puede iniciar terapia sustitutiva con estrógeno en paralelo para reducir efectos secundarios causados por la hipoestrogenemia como son los síntomas vasomotores y la pérdida de densidad mineral ósea.

*Moduladores selectivos del receptor de progesterona* Actualmente el acetato de ulipristal (UPA) es el único modulador selectivo de los receptores de progesterona (SPRM) disponible en el mercado. En mujeres con miomas sintomáticos y hemorragia excesiva, luego de 13 semanas el UPA indujo amenorrea en el 63.1% de ellas y controló la hemorragia menstrual en el 91% y con 10 mg, 71.3% tuvieron amenorrea y el 92% disminuyeron su sangrado menstrual. La hemorragia irregular estuvo vinculada a miomas submucosos. El UPA también tiene efecto sobre el tamaño de los miomas, aunque menos que los agonistas de la GnRH<sup>27</sup>.

Los potenciales efectos a largo plazo del UPA sobre endometrio están bajo estudio debido a un inusual cambio histológico benigno “no fisiológico” del endometrio ocurrido en muchas mujeres tratadas con UPA. Estos se denominan PAEC (cambios endometriales asociados al modulador de la progesterona). Los efectos secundarios comunes a su uso incluyen cefaleas, nasofaringitis, dolor abdominal y sofocos.

También se han utilizado las propiedades antiprogesterona de la mifepristona para el tratamiento de los miomas, demostrando que a bajas dosis son eficaces para reducir el tamaño de los mismos y mejorar la calidad de vida.

*Otros tratamientos médicos* Pueden usarse otros tratamientos médicos, aunque con frecuencia son menos efectivos en presencia de miomas. Aquellos que inducen amenorrea pueden ser valiosos como la píldora anticonceptiva oral y el acetato de noretisterona. Por lado se han realizado estudios con inhibidores de la aromatasa, aunque el perfil de efectos secundarios de este último puede disminuir su uso a largo plazo para esta indicación.

### *Tratamiento radiológico: embolización de la arteria uterina*

La embolización de la arteria uterina (EAU) es una opción mínimamente invasiva de tratamiento para los miomas uterinos y efectuada por un radiólogo intervencionista debidamente entrenado. Se inserta un catéter a través de la arteria femoral en la ingle bajo anestesia local y se dirige hacia las arterias uterinas usando fluoroscopia. Se bloquea la arteria uterina de cada lado usando un agente embolizante. El objetivo de la EAU es infartar completamente todo tejido fibroide mientras se preserva el útero, los ovarios y las estructuras pélvicas circundantes. Inicialmente se usó la EAU para la hemorragia obstétrica masiva. Está indicado para los miomas sintomáticos y es una alternativa a la miomectomía, ya que permite la preservación del útero y una estancia hospitalaria corta. El problema más común asociado a la EAU es el dolor post-procedimiento que generalmente puede ser controlado por analgésicos. La expulsión de un mioma necrótico, leucorrea vaginal crónica y fallo ovárico prematuro son efectos menos comunes asociados a la EAU.

Una revisión Cochrane reciente concluyó que la EAU es un tratamiento seguro y eficaz para los trastornos menstruales relacionados a los miomas. Son raras las complicaciones graves y se informó que no eran más comunes que las postquirúrgicas. Dado a que los efectos sobre la fertilidad y el embarazo aún no son claros, es una buena opción para la mayoría de las mujeres perimenopáusicas<sup>28,29</sup>. La EAU también se asocia a una cierta disminución de la función ovárica en mujeres mayores de 45 años que pueda llevar a la menopausia<sup>30</sup>.

### *Tratamiento quirúrgico*

*Histerectomía* La histerectomía es el tratamiento quirúrgico establecido para las mujeres con paridad satisfecha. Aunque la histerectomía es un procedimiento quirúrgico mayor para mujeres con miomas, resuelve la mayoría de los síntomas, particularmente aquellos que se relacionan con trastornos menstruales, y tiene una alta tasa de satisfacción<sup>31</sup>.

*Miomectomía* La miomectomía es un procedimiento quirúrgico utilizado para extirpar los miomas uterinos y reconstruir el útero; siendo una opción para preservar la fertilidad. La miomectomía puede asociarse hemorragia considerable, riesgo de histerectomía, estancia

postoperatoria prolongada, formación adherencias postoperatorias y recurrencia de los miomas<sup>32,33</sup>.

La miomectomía puede efectuarse como un procedimiento a cielo abierto, por laparoscopia o por histeroscopia, dependiendo de la ubicación de los miomas y la habilidad del cirujano. También puede depender del tamaño y el número de miomas que puedan ser tratados laparoscópicamente, y las habilidades requeridas a menudo sólo están disponibles en unidades especializadas<sup>34</sup>. Estas limitaciones también se aplican a la miomectomía vaginal. La miomectomía histeroscópica se aplica más a menudo para miomas de menos de 5 cm de diámetro y en el que gran parte del mioma está protruyendo en la cavidad uterina<sup>35,36</sup>. Los miomas sub-mucosos o pedunculados distorsionan la cavidad endometrial y pueden estar cubiertos por vasos que se descomponen, dando lugar a hemorragia irregular. Los que tienen menos de unos 5 cm de diámetro pueden ser extraídos histeroscópicamente, procedimiento ahora facilitado por el desarrollo de nuevos instrumentos que ha aumentado la seguridad y facilidad del procedimiento. Si se tiene un mioma de más de 5 cm de diámetro, puede efectuarse un procedimiento de dos etapas y/o con la administración previa de un agonista de la GnRH o un SPRM que reducirá el tamaño del mioma.

## **Enfermedad maligna y premaligna**

### ***Pólipos endometriales***

Los pólipos endometriales suelen ser removidos, ya que su potencial maligno es incierto y pueden causar hemorragia irregular. La extirpación a menudo puede efectuarse bajo anestesia local. Aunque una amplia gama de problemas ginecológicos benignos se presentan como una hemorragia anormal, también es un síntoma común de presentación de un cáncer endometrial, hiperplasia endometrial, cáncer cervical y, menos comúnmente, a cáncer de la vagina o incluso de la vulva.

### ***Tratamientos para la hiperplasia endometrial***

#### ***Hiperplasia endometrial de bajo potencial maligno***

Los casos de hiperplasia endometrial de bajo potencial maligno, antes conocidos como hiperplasia simple o compleja sin atipia, a menudo se pueden manejar de manera



conservadora, tomando oportunamente una nueva muestra endometrial para verificar su regresión. No obstante, de manera frecuente, se emplean gestágenos, administrados oralmente o mediante el DIU-LNG. Una revisión sistemática de los gestágenos utilizados para el tratamiento de la hiperplasia concluyó que el DIU-LNG es una buena opción para el tratamiento de la hiperplasia sin atipias, con una tasa alta de éxito y cumplimiento<sup>37</sup>. La terapia definitiva en casos seleccionados puede ser la histerectomía.

### *Hiperplasia atípica*

Los casos de hiperplasia atípica se tratan generalmente con histerectomía total y salpingo-ooforectomía bilateral. En casos seleccionados se usan gestágenos a dosis altas, especialmente cuando se desea preservar la fertilidad.

### ***Tumores malignos ginecológicos que producen HUA***

Una descripción detallada del tratamiento de las neoplasias ginecológicas está fuera del alcance de este artículo. En la mayoría de los casos, esto implicará la derivación a especialistas/consultores apropiados.

### **Conclusión**

En resumen, la HUA en mujeres perimenopáusicas es común en la práctica clínica de los proveedores de salud femenina. Afortunadamente, la mayoría de los casos no implican malignidad o trastornos premalignos avanzados, aunque estos deben ser cuidadosamente excluidos en el diagnóstico. A veces, la cantidad de hemorragia puede ser importante y dar por resultado una anemia y, culminar en casos extremos, en hipovolemia o choque. Estos son problemas médicos que requieren intervenciones rápidas. Sin embargo, la mayoría de las veces, la hemorragia es preocupante y casi siempre tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida. Se han revisado los pros y los contras de varias pruebas diagnósticas, así como los tratamientos médicos y quirúrgicos, teniendo en cuenta que, una vez que se ha llegado a un diagnóstico adecuado, puede llevarse a cabo con éxito el tratamiento óptimo para cada mujer de manera individual.

**Conflicto de intereses** Steven Goldstein ha sido consultor para Cook OB/GYN, Cooper Surgical & Philips Ultrasound; y como miembro de la Junta Asesora Ginecológica de Allergan Pharmaceuticals. Mary Ann Lumsden no tiene conflicto de interés alguno. Los autores son los únicos responsables del contenido y la redacción de este documento.

**Financiación** Ninguna.

## Referencias

1. [Htps://www.meriam-webster.com/dictionary/perimenopause](https://www.meriam-webster.com/dictionary/perimenopause). Accessed on March 20, 2017
2. Grady D. Clinical practice management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338–47
3. American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin No. 128, Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206
4. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment revisited. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:623–32
5. Basila D, Yuan CS. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thromb Res* 2005;117:49–53
6. Wittkowsky AK. A systematic review and inventory of supplemental effects on warfarin and other anticoagulants. *Thromb Res* 2005;117:81–6
7. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010;116:168–76
8. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandler LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991;77:954–6
9. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553–5
10. Larson DM, Krawisz BR, Johnson KK, Broste SK. Comparison of the Z-Sampler and Novak endometrial biopsy instruments for in-office diagnosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:64–7

11. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:76–8
12. Rodriguez MH, Platt LD, Medearis AL, Lacarra M, Lobo RA. The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:810–14
13. Goldstein SR. Pregnancy. 1. Embryo. *Endovaginal Ultrasound*, 2nd edn. New York: Wiley-Liss, Inc, 1991
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2009;114:409–11
15. Goldstein SR. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:565–70
16. Matteson KA, Anderson BL, Pinto SB, *et al.* Practice patterns and attitudes about treating abnormal uterine bleeding: a national survey of obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:321.e1–8
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 121. Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2011;118:184–96
18. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000400
19. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000249
20. Barbieri RL. A new (to the US) first-line agent for heavy menstrual bleeding (Editorial). *OBG Management* 2010;22:9–12
21. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, *et al.* Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000329
22. AlHilli MM, Hopkins MR, Famuyide AO. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:393–400

23. Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2089–95
24. Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, *et al.*; ECLIPSE Collaborative Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Health Technol Assess* 2015;19:i-xxv, 1-118
25. Senol T, Kahramanoglu I, Dogan Y, Baktiroglu M, Karateke A, Suer N. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42:224–7
26. Lumsden MA, West CP, Thomas E, *et al.* Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:438–42
27. Barlow DH, Lumsden MA, Fauser BC, Terrill P, Bestel E. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. *Hum Reprod* 2014;29:480–9
28. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005073
29. Manyonda IT, Bratty M, Horst JS, Banu N, Gorti M, Belli AM. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35:530–6
30. Rashid S, Khaund A, Murray LS, *et al.* The effects of uterine artery embolization and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG* 2010;117:985–9
31. McPherson K, Metcalfe MA, Herbert A, *et al.* Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG* 2004;111:688–94
32. LaMote AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993;82:897–900
33. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD005355

34. Palomba S, Zupi E, Falbo A, *et al.* A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933–41
35. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, *et al.* Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD009461
36. Varma R, Soneja H, Clark TJ, Gupta JK. Hysteroscopic myomectomy for menorrhagia using Versascope bipolar system: efficacy and prognostic factors at a minimum of one year follow up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:154–9
37. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification--a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008;111:68–73