

Ginecología

Nº 6

Camil Castelo-Branco
Barcelona, España
Pág. 1



Hemorragias uterinas
anormales no orgánicas

Pedro Acien
Alicante, España
Pág. 8



Masa uterina accesoria
cavitada y no comunicada

Sunita Tandulwadkar
Pune, India
Pág. 10



Complicaciones obstétricas
en mujeres con síndrome
de ovarios poliquísticos
con embarazos producto
de fertilización *in vitro*

Hemorragias uterinas anormales no orgánicas

Non-organic abnormal uterine bleeding

Camil Castelo-Branco

Médico, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

José Antonio Lejarcegui Fort, Médico, Profesor, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a very common gynecological condition, which may have several causes. A new classification system was recently proposed to standardize the terminology used to describe Abnormal Uterine Bleeding. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) published guidelines in 2011 to develop universally accepted nomenclature and a classification system. The FIGO classification system (PALM-COEIN) was published to standardize the terminology used in the diagnosis and in investigations into the causes of abnormal uterine bleeding. According to the new FIGO classification, in the absence of structural etiology, the former term "dysfunctional uterine bleeding" should be avoided and clinicians should specify whether AUB is caused by coagulation disorders (AUB-C), ovulation disorder (AUB-O), or endometrial primary dysfunction (AUB-E). This system is based on the pattern and etiology of bleeding and has been adopted by other organizations. Additionally, the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) has recently updated the recommendations on evaluation of abnormal uterine bleeding and the indications for endometrial biopsies. In short, AUB is a common complaint that can vary from mild to life-threatening if not recognized and treated promptly. In this review, we describe the main causes of abnormal uterine bleeding and summarize the most relevant new guidelines for the diagnosis and management of non-organic abnormal uterine bleeding that comprises AUB-C, AUB-O, AUB-E, AUB-I and AUB-N due to other non-classifiable causes.

Key words: abnormal uterine bleeding, coagulation diseases, ovulatory dysfunction, endometrium, hysteroscopy, hysterectomy, iatrogeny

Resumen

La hemorragia uterina anormal (HUA) es un trastorno ginecológico muy común, que puede deberse a varias causas. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) publicó unas directrices en 2011 para establecer una nomenclatura que fuera universalmente aceptada y un sistema de clasificación. El sistema de clasificación de la FIGO (PALM-COEIN) se publicó para intentar estandarizar la terminología que se empleaba en el diagnóstico y en la investigación de las causas de sangrado uterino anormal. Según la clasificación de la FIGO, en ausencia de una patología estructural, debe evitarse el empleo de la antes denominada hemorragia uterina disfuncional y los médicos deben indicar si la HUA está ocasionada por trastornos de la coagulación (HUA-C), trastorno de la ovulación (HUA-O), yatrogenia (HUA-I), disfunción primaria del endometrio (AUB-E) o causas no clasificables (HUA-N). Este sistema se basa en el patrón y la etiología de la hemorragia y ha sido adoptado por otras organizaciones. Además, el *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) han actualizado las recomendaciones sobre la evaluación de sangrado uterino anormal, así como las indicaciones para la práctica de biopsias endometriales. En resumen, la HUA es una queja común que puede variar de leve a potencialmente mortal si no se reconoce y trata a tiempo. En esta revisión se describen las principales causas de sangrado uterino anormal y resumimos las directrices más relevantes para el diagnóstico y el tratamiento del sangrado uterino anormal no orgánico que comprende HUA-C, HUA-O, HUA-E, HUA-I y HUA-N.

Palabras clave: hemorragia uterina anormal, coagulopatías, disfunción ovulatoria, endometrio, iatrogenia, histeroscopia, histerectomía


Concepto

La menstruación normal se define por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) como la que se produce entre los 24 y 38 días del ciclo y con una regularidad de mes a mes ± 2 días, con una duración de entre 4 y 8 días y cuya cantidad no afecta la calidad de vida de la mujer (cantidad 5-80 ml/ciclo) y que no le produce un cuadro anémico. El 25% de las mujeres con pérdidas hemáticas menstruales superiores a 80 ml tienen anemia ferropénica.

En cuanto al sangrado anormal, la terminología propuesta por la FIGO en 2011 establece: alteraciones de la regularidad (sangrado uterino irregular); ausencia de sangrado menstrual; alteraciones de la cantidad (sangrado menstrual abundante, sangrado menstrual escaso); alteraciones en la duración (sangrado menstrual prolongado, sangrado menstrual acortado); sangrado irregular no menstrual, y sangrado fuera de la edad reproductiva. El *FIGO Menstrual Disorders Group* (FMDG) propone una clasificación en nueve categorías básicas como causa de la hemorragia uterina anómala (HUA) de acuerdo con el acrónimo PALM-COEIN (pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia, coagulopatía, trastornos ovulatorios, alteraciones locales del endometrio, causa iatrógena y no clasificables). En general, los componentes del grupo PALM son entidades estructurales

que son medibles visualmente, por técnicas de imágenes, por el uso de la histopatología, o por ambos métodos, mientras que el grupo COEIN está relacionado con entidades que definen las lesiones orgánicas, conocidas como hemorragias disfuncionales, y que en la actualidad se denominan HUA no orgánicas, que no son definidas por la imagen o por la histopatología de carácter estructural. Las HUA no orgánicas pueden ser un reflejo de la alteración de uno o varios de estos procesos fisiológicos mencionados en el control de la hemostasia de la descamación endometrial. Las HUA comprenden cualquier alteración en la regularidad, la frecuencia, la duración o el volumen del flujo sanguíneo menstrual. El 20% de las HUA aparecen en las adolescentes que no ovulan, entre los 13 y los 20 años; el 30% están presentes en la edad reproductiva, entre los 21 y los 39 años, y el 50%

Enviar correspondencia a: Camil Castelo-Branco, Universidad de Barcelona, 08036, Barcelona, España
castelobranco@ub.edu

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

son propias de la menopausia, entre los 40 y los 50 años. A continuación, y sobre la base de estos conceptos, analizaremos el grupo COEIN, que se correspondería con el grupo de las HUA no orgánicas.

Clasificación de las hemorragias uterinas anormales

Coagulopatías

La información ha demostrado que cerca del 13% de las mujeres con hemorragia menstrual importante tiene trastornos sistémicos de la hemostasia detectables bioquímicamente, que muy a menudo se corresponden con la enfermedad de Willebrand y otras alteraciones de la función plaquetaria. Con menos frecuencia se identifican deficiencias de los factores VIII y IX (hemofilias A y B). La prevalencia es del rango del 5% al 24% entre las mujeres con pérdidas menstruales crónicas abundantes. La enfermedad de Von Willebrand es una anomalía de la coagulación debida a una deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor de Von Willebrand (FVW), el cual es esencial para la adhesión y la agregación plaquetarias en el sitio de la lesión vascular, donde actúa como puente entre los receptores plaquetarios y el colágeno del subendotelio. La hemorragia uterina es un síntoma al que hacen referencia las mujeres que presentan el diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand, en donde el 74% al 92% experimentan una menstruación abundante. En las mujeres con HUA y exploración pelviana normal la frecuencia de la enfermedad de Von Willebrand es del 13%. Estas pacientes presentan menstruaciones abundantes desde la menarca. Además, manifiestan otros síntomas como equimosis, epistaxis o hemorragias periodontales y hemorragia puerperal o posoperatoria. Las hemofilias A y B son deficiencias hereditarias de los factores VIII y IX, ligadas al cromosoma X. Existen deficiencias de otros factores de la coagulación, que se presentan raras veces, como la disfibrirogenemia, la hipofibrirogenemia, la deficiencia de protrombina y la deficiencia de los factores V, VII, X, XI y XII. Aproximadamente, el 90% de las pacientes con estas anomalías están incluidas en un grupo que puede ser identificado con una historia clínica bien estructurada, y en ellas está indicado el estudio del laboratorio. La valoración inicial

en estas pacientes comprende el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, el recuento plaquetario y el tiempo de sangrado. Además de estas pruebas de detección de laboratorio, las investigaciones más útiles para el diagnóstico son: una prueba inmunológica para la proteína del FVW, la prueba del antígeno del FVW (FVW:Ag), una prueba funcional para el FVW, la prueba del cofactor de ristocetina (FVW:CoR), y una prueba para la función procoagulante del factor VIII (FVIII:C).

Trastornos ovulatorios

El 80% al 90% de estos casos de HUA no orgánica son consecuencia de una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-ovario, generando anovulación. Durante los ciclos anovulatorios no se produce progesterona para estabilizar la secreción cíclica del endometrio preparado por los estrógenos. Muchas mujeres con anovulación padecen amenorrea varias semanas o meses, seguido de una hemorragia irregular, prolongada y abundante. Muchos de los trastornos ovulatorios corresponden a etiologías definidas, muchas de las cuales son endocrinopatías (síndrome de ovarios poliquísticos, hipotiroidismo o hipertiroidismo, diabetes mellitus, estrés, obesidad). En algunas circunstancias el trastorno puede ser de causa iatrogénica, provocada por esteroides gonadales o fármacos que tienen impacto en el metabolismo de la dopamina, tales como las fenotiazinas, los antipsicóticos y los antidepressivos tricíclicos. Los antiépilépticos, especialmente el ácido valproico, pueden causar ganancia de peso, hiperandrogenismo y anovulación. La insuficiencia renal grave a menudo se acompaña de amenorrea, hipoestrogenismo y esterilidad, pero al ser sometidas a diálisis, en el 80% de los casos estas pacientes presentan menstruaciones abundantes. En el caso de la disfunción hepática grave, se presenta la alteración menstrual en el 60% de las pacientes. El hígado tiene una función muy importante en el metabolismo y la excreción de las hormonas sexuales, y por lo tanto la disfunción hepática se acompaña de un incremento de los estrógenos circulantes, junto con, en ocasiones, una disminución de la concentración sérica de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). El hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden causar

alteraciones menstruales que van desde la amenorrea a la HUA. Por lo tanto, en la mayoría de las mujeres con HUA, se recomienda determinar la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Las mujeres con hipotiroidismo manifiesto suelen presentar anovulación, amenorrea y HUA; también presentan defectos de la hemostasia.

La anovulación recurrente aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. El carcinoma de endometrio en las adolescentes es raro, pero se han publicado casos y debería tenerse en consideración si la anovulación es recurrente por dos o tres años o si está presente una obesidad mórbida. Cerca del 14% de las mujeres premenopáusicas con ciclos anovulatorios recurrentes presentan cáncer de endometrio o hiperplasia con atipia.

Los efectos estrogénicos sin oposición consisten en: reducción del tono vascular; estimulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con alteración de la angiogénesis; alteración de la síntesis de las prostaglandinas con alta proporción de PGE *versus* PGF e incremento en la producción de óxido nítrico; todo ello origina una HUA no orgánica anovulatoria. A nivel tisular, el endometrio proliferativo persistente se acompaña de la degradación del estroma, mayor densidad de las arteriolas espirales y mayor dilatación e inestabilidad de los capilares venosos. A nivel celular disminuye la disponibilidad del ácido araquidónico y se altera la producción de prostaglandinas. Por ello, la hemorragia que acompaña la anovulación se considera resultado de cambios en la estructura vascular endometrial y de la concentración de prostaglandinas, así como una mayor respuesta endometrial a las prostaglandinas vasodilatadoras. Se han realizado varios estudios sobre el espectro histopatológico endometrial de las mujeres que presentan una HUA no orgánica, entre los que se destaca el recientemente llevado a cabo por Salvi. Este ensayo comprende pacientes entre los 25 y los 60 años, un 52% de las cuales estaban situadas en la perimenopausia, en las que predominaba el endometrio proliferativo (53.08%), seguido de la hiperplasia endometrial (32.31%), y la fase secretora se presentó en el 10.77% de los casos. En las posmenopáusicas, el endometrio atrófico (30.77%) fue el hallazgo más

frecuente, seguido de la hiperplasia endometrial (26.15%) y de la metaplasia endometrial (4.62%). Este autor concluye que por encima de los 40 años es importante el estudio endometrial, para descartar procesos orgánicos.

Causas endometriales

En ausencia de una afección pélvica definible y de la exclusión de condiciones sistémicas subyacentes, existen potenciales mecanismos locales en el endometrio que pueden conducir a una HUA. Varios sistemas moleculares endometriales han sido estudiados en las mujeres con HUA. Entre las potenciales causas endometriales de HUA se cuentan la deficiencia en la producción de vasoconstrictores, incluidas la endotelina 1 y las prostaglandinas F2 alfa, o la excesiva producción del activador del plasminógeno. Varios estudios han demostrado el incremento de la actividad de la sintasa de óxido nítrico durante la menstruación en las mujeres con sangrados menstruales abundantes y se ha postulado que esta vasodilatación y congestión de los vasos uterinos, secundaria a la sobreproducción endometrial de óxido nítrico, puede conducir a un incremento del flujo sanguíneo menstrual.

El factor tisular (FT) es una glucoproteína unida a la membrana celular que tiene un papel clave en la hemostasia endometrial. Durante las fases temprana y media luteínicas del ciclo menstrual, la progesterona incrementa la producción del FT en las células estromales del endometrio decidualizadas. La progesterona también incrementa un segundo factor hemostático, el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1). Estos factores hemostáticos predominan en la decidualización endometrial y promueven la hemostasia endometrial en el momento de la invasión del trofoblasto, y durante la gestación evitan la hemorragia y la placentación anormal. La función hemostática de FT está dada por la vía de su interacción con el factor circulante VII (FVII). El dominio hidrófilo extracelular del FT actúa como un receptor de unión de FVII y activa el modelo intrínseco de la cascada de la coagulación. En los ciclos no fértiles, con la retirada de la progesterona, hay una reducción de la expresión de FT y PAI-1, lo cual da lugar a la formación de un ambiente

prohemorrágico que conduce a una hemorragia menstrual. La trombina que se genera por la activación del complejo FT/FVII es necesaria para la coagulación y la formación del trombo, e interactúa con la endotelina para mediar en la vasoconstricción. Anormalidades en la densidad, distribución o función de los receptores de trombina han sido descritas como una explicación para los trastornos de la hemostasia endometrial.

Puede existir, además, un modelo de interacción entre el FT, el FVIIa y el PAR-2 que participa en la angiogénesis patológica. Esta angiogénesis aberrante da como resultado una dilatación de los vasos, mayor fragilidad y paredes adelgazadas, dando lugar a una HUA con los anticonceptivos hormonales de progesterona administrados por largo tiempo.

La actividad fibrinolítica en el endometrio de las mujeres con hemorragia menstrual abundante es alta y está en correlación con la cantidad de sangre perdida durante la menstruación. El principal activador de la fibrinólisis es el activador tisular del plasminógeno (t-PA), el cual en su momento está regulado por PAI. Las fluctuaciones en los niveles de estas sustancias pueden dar lugar a alteraciones de la fibrinólisis. La eficacia de la medicación antifibrinolítica para el tratamiento de las hemorragias uterinas menstruales abundantes dará soporte a la correlación entre la actividad fibrinolítica.

Causas iatrogénicas

Las HUA pueden aparecer durante el curso de tratamientos con esteroides gonadales, en esta categoría se incluyen también las que se producen en las usuarias de dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel (DIU-LNG). La causa de esta hemorragia puede deberse a la reducción de los receptores de estrógenos y progesterona, la mayor cantidad local de leucocitos y a ciertas alteraciones de la morfología vascular endometrial. La hemostasia y la reparación endometrial también podrían estar involucradas. Existe una fuerte correlación entre los receptores estrogénicos en las células endoteliales y la actividad del FVIII que se incrementa desde la fase proliferativa inicial hasta la fase tardía y cuya actividad decrece durante la fase secretora. Se ha postulado que el estradiol, combinado con los receptores en las células

endoteliales, induce proliferación, con el incremento y la síntesis del FVIII. Los altos niveles de levonorgestrel inhiben la síntesis de receptores estrogénicos en el endometrio. Después de la inserción del dispositivo liberador de levonorgestrel tiene lugar una reducción de los receptores endometriales estrogénicos y de progesterona. Como consecuencia de todo ello hay una reducción del FVIII en el endometrio. Esto puede favorecer un menor ambiente hemostático, lo cual puede contribuir a que el DIU-LNG pueda inducir una HUA.

Se sabe que los dispositivos intrauterinos de cobre provocan HUA. Entre las causas de este efecto se ha sugerido que, a nivel celular, el desequilibrio entre prostaglandinas y tromboxano constituye una causa de HUA inducida por el DIU. Apoya esta teoría el hecho que la hemorragia mejora administrando inhibidores de las prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroides. Además, a nivel tisular, en las mujeres que utilizan DIU existe una mayor vascularidad, congestión y degeneración endometrial. También es frecuente la hemorragia por la toma de anticonceptivos orales combinados (AOC). Se supone que el origen de esta hemorragia es la atrofia endometrial, que es inducida por el progestágeno del AOC. Durante este proceso las arteriolas espirales se vuelven más delgadas y sinusoidales, las vénulas se dilatan y son propensas a sufrir trombosis. Ello da lugar a un infarto circunscrito que se cree es la causa de la hemorragia intermenstrual. La frecuencia de esta hemorragia disminuye con el tiempo, después de seis meses de utilizar AOC, y sólo el 10% de estas pacientes experimentan hemorragia intermenstrual. En el apartado de las HUA con trastornos de la ovulación también se ha comentado el papel de ciertos fármacos como causa de HUA. Deben también ser incluidos en este punto los antibióticos, como la rifampicina y la griseofulvina, y los anticoagulantes como la warfarina, la heparina y la heparina de bajo peso molecular. Las pacientes que utilizan tratamiento hormonal sustitutivo, así como las que emplean tamoxifeno, pueden presentar HUA.

No clasificables

Existe un número de entidades clínicas que pueden o no contribuir para ser causa de HUA en mujeres inadecuadamente examinadas o bien

porque son extremadamente raras las causas para que se produzcan dichas HUA. Como ejemplos en esta categoría se podrían incluir las malformaciones arteriovenosas, la hipertrofia miometrial y la endometritis crónica. Además, es posible que existan otros trastornos, todavía no identificados, que podrían identificarse solamente por procedimientos biológicos moleculares o bioquímicos.

Diagnóstico

Dado que el diagnóstico de HUA no orgánica se realiza por exclusión en la mayoría de los casos, es imprescindible aplicar una metodología y llevar a cabo exploraciones que permitan descartar un proceso orgánico como causa.

Anamnesis y valoración de la sintomatología

A toda paciente se la debe interrogar sobre su historia menstrual (valorando la duración, el intervalo y la cantidad, ya que entre los patrones normales de la menstruación existen variaciones individuales), sobre el impacto en la calidad de vida y sobre la presencia de enfermedades concomitantes (hipotiroidismo, insuficiencia renal, coagulopatías, disfunción hepática, ovarios poliquísticos, etcétera). También es importante la consideración de la edad, ya que en los extremos de la vida reproductiva son más frecuentes los ciclos anovuladores como principal causa de HUA no orgánica.⁴⁰

Es importante también preguntar acerca de los tratamientos a los que esté sometida la paciente (anticoagulantes, anticonceptivos hormonales, tamoxifeno, antipsicóticos, o si es portadora de un DIU de cobre o de LNG).

Determinación de la pérdida de sangre

Existen métodos para calcular el volumen de la pérdida hemática durante la menstruación. La determinación de hematina/alcalina es un método directo que cuantifica entre el 95% y el 100% de la pérdida. Los métodos subjetivos como la anamnesis pueden orientar el diagnóstico de hemorragia uterina; sin embargo, la percepción de la paciente puede no corresponder a la realidad. Existen métodos indirectos, como el de Higham, que otorga un puntaje de acuerdo con el número de compresas, tampones o si la paciente refiere la presencia de coágulos. Con un valor de corte de 100, tiene una sensibilidad del

86% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de hemorragia.

Exámenes de laboratorio

Se debe realizar una biometría hemática en todas las pacientes que tengan hemorragia uterina. Las pruebas más específicas para determinar trastornos de la coagulación deben ser realizadas en aquellas mujeres que presenten menstruación abundante desde la menarca o con antecedentes familiares o personales sugestivos de trastornos de la coagulación.

Exploración general y ginecológica

No se debe omitir nunca un examen general. Una HUA puede ser la manifestación de una enfermedad sistémica. La exploración ginecológica debe iniciarse con la inspección de la vulva y la vagina, pues la paciente que consulta por hemorragia genital no puede en muchas ocasiones precisar su origen, y el facultativo no podría establecer un diagnóstico diferencial de forma adecuada. Se efectuará el estudio del cuello uterino y el tacto bimanual, todo ello orientado a descartar una afección orgánica.

Ecografía transvaginal

Permitirá determinar la existencia de una tumoración, su localización, tamaño y constitución, y con el estudio Doppler podrán apreciarse también las características vasculares, que serán de utilidad para establecer una aproximación diagnóstica de benignidad o malignidad. Asimismo, el estudio de la cavidad uterina mostrará la presencia de imágenes compatibles con pólipos y las características y crecimiento del endometrio, de acuerdo con la edad y el momento del ciclo, si es factible. El ultrasonido es el método de primera elección en pacientes con HUA.

En aproximadamente el 6% al 7% de las mujeres con hemorragia posmenopáusica, el endometrio no es claramente visible. En esta situación se debe llevar a cabo una sonohisterografía con contraste salino. Las medidas del grosor endometrial no tienen un papel en la conducta a seguir en las mujeres premenopáusicas con hemorragia vaginal, porque el grosor endometrial varía a lo largo del ciclo menstrual.

Los ultrasonidos y la resonancia magnética (RM) tienen una capacidad similar para establecer el diagnóstico de las adenomiosis y los leiomiomas uterinos. La imagen por RM es superior

a los ultrasonidos para observar la distribución de los miomas si el útero es mayor de 375 ml o contiene cinco o más miomas.

Histeroscopia

La histeroscopia ha sido aceptada como el método de referencia en la evaluación de la cavidad uterina. La razón radica en que ésta se visualiza por entero y es posible identificar los cambios patológicos, los cuales pueden ser la causa de la hemorragia; también es posible biopsiar las lesiones sospechosas bajo la inspección visual directa. En las pacientes premenopáusicas, la histeroscopia se debe efectuar de forma preferente durante la primera fase del ciclo menstrual, cuando la HUA suele estar ausente o reducida.

En un estudio global con 4054 pacientes con HUA, de las cuales el 51.3% tenía menos de 45 años, el 38.7% entre 46 y 65 años y el 10% tenía 66 años o más, se encontraron pólipos en un 33.9%, el 20.1% presentaba endometrio normal, el 15.0% tenía hiperplasia endometrial, el 7.5% miomas, un 2.5% cáncer endometrial y otras causas en el 21%. En un reciente estudio llevado a cabo por Loiacono, con mujeres posmenopáusicas con HUA y mujeres posmenopáusicas asintomáticas con endometrio engrosado, se destacan los siguientes hallazgos: normalidad endometrial en el 19.7%, pólipos en el 45.9%, miomas en el 9.4%, hiperplasia en el 18.1% y cáncer en el 6.9%.

Biopsia

La HUA con ciclos anovuladores se presenta con más frecuencia en las adolescentes y en las mujeres en la perimenopausia. La HUA está causada por una variedad de causas orgánicas y no orgánicas, y el examen histológico sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la afección endometrial. Se ha llegado a la conclusión de que el examen histológico es obligatorio en las mujeres con HUA no orgánica en edades por encima de los 40 años. Las muestras de endometrio obtenidas con la Pipelle y el legrado son comparables, pero el procedimiento con la Pipelle es menos doloroso.

Tratamiento médico

Antiinflamatorios no esteroides

Estos fármacos (ácido mefenámico, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, meclofenato) se administran por vía oral, son eficaces y bien tolerados en

el tratamiento de la HUA. Actúan por inhibición de la ciclooxigenasa en la cascada del ácido araquidónico, con la consiguiente inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y el incremento de los niveles del tromboxano A2.

Todo ello conduce a vasoconstricción y a un incremento de la agregación plaquetaria.

El uso del ácido mefenámico muestra una reducción del flujo menstrual del 29%, mientras que el naproxeno y el ibuprofeno muestran una reducción de la pérdida sanguínea del 26% y el 16%, respectivamente.

Los antiinflamatorios no esteroideos son más eficaces al principio de la menstruación o poco antes de ella, y su eficacia se prolonga durante toda la hemorragia. Otra ventaja es que la dismenorrea que a menudo acompaña a este problema también mejora con los antiinflamatorios no esteroideos. Los regímenes que han mostrado ser eficaces para las HUA incluyen el ibuprofeno en dosis de 200 a 400 mg cada 4 a 6 horas, el ácido mefenámico, 500 mg al comienzo, y 250 mg cada seis horas, o 275 mg de naproxeno cada ocho horas.

Ácido tranexámico

Las hemorragias menstruales abundantes están asociadas con un incremento de la fibrinólisis debido a un aumento en la concentración del activador del plasminógeno en el endometrio. Los antifibrinolíticos desplazan el plasminógeno de la superficie de la fibrina, y evitan su activación, inhibiendo la disolución de la trombos. El ácido tranexámico es frecuentemente utilizado como agente antifibrinolítico de primera línea para el tratamiento de las hemorragias menstruales abundantes. El tratamiento con ácido tranexámico ha demostrado estar asociado con una significativa reducción en los valores de t-PA y de la actividad de la plasmina en el líquido menstrual y en la sangre periférica, en comparación con los valores pretratamiento. La administración de ácido tranexámico está asociada con una reducción del 54% de la pérdida menstrual en los ensayos controlados aleatorizados. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo se observó una reducción del 26.1% y del 38.6% de la pérdida de sangre menstrual con dosis de 1.9 g/día y 3.9 g/día, respectivamente, en comparación con el 1.9% de reducción con placebo. Hay también una significativa mejoría en la salud relacionada con la calidad de vida con

ambas dosis de ácido tranexámico, sin efectos adversos serios.

Progestágenos orales

Los progestágenos se utilizan para el tratamiento de los períodos menstruales irregulares cuando no están presentes otras enfermedades uterinas. Se emplean para restaurar el equilibrio hormonal y la normalidad de la hemorragia menstrual en las adolescentes y las mujeres que no tienen ovulación. El tratamiento con progestágenos en las mujeres con hemorragia uterina disfuncional anovulatoria casi siempre es satisfactorio. De los progestágenos orales se pueden utilizar la noretindrona (también conocida como noretisterona) o el acetato de medroxiprogesterona. Para reducir de inmediato la hemorragia se administran 5 mg de noretindrona dos o tres veces al día o bien 10 mg de acetato de medroxiprogesterona una vez al día durante diez días. Entre tres y cinco días después de cualquiera de estos esquemas aparece una hemorragia por supresión. Para el tratamiento a largo plazo se utilizan dosis similares de estos fármacos durante los días 16 a 25 después de iniciada la menstruación más reciente. De nuevo, se producirá una hemorragia por supresión cuando se suspenda cada mes. Por el contrario, la menorragia ovulatoria no es consecuencia de una deficiencia de progesterona sino de la síntesis alterada de prostaglandinas o la alteración de la hemostasia. Como es de esperar, la menorragia ovulatoria no responde a la administración de progestágenos orales.

Anticonceptivos orales combinados

La información sugiere que los anticonceptivos hormonales son eficaces en el tratamiento de las hemorragias uterinas disfuncionales y, cuando se utilizan a largo plazo, reducen la hemorragia entre el 40% y el 70%. Otras de las ventajas son la reducción de la dismenorrea y su efecto anticonceptivo. Su modo de acción es la atrofia endometrial. También se acompaña de una menor síntesis de prostaglandinas y fibrinólisis endometrial. En caso de una HUA no orgánica muy abundante se deben prescribir píldoras que contengan por lo menos 30 µg de etinilestradiol. En una hemorragia activa se debe iniciar con cuatro pastillas cada seis horas hasta que la hemorragia se haya detenido por

lo menos durante 24 horas. Algunas mujeres necesitan un antiemético para el control de las náuseas. En la mayoría de las mujeres la hemorragia desaparece en 48 horas. Una vez que se suspende la hemorragia, la dosis de AOC se reduce a tres pastillas diarias durante tres días y posteriormente dos pastillas diarias durante tres días, y por último se administra una pastilla diaria durante 21 días, al cabo de los cuales aparece una menstruación por supresión. En este momento los AOC se pueden suspender, o bien, se continúan por otro ciclo.

Estrógenos

Las dosis elevadas de estrógenos son útiles para regular los episodios de hemorragia aguda ya que provocan un crecimiento rápido del endometrio para cubrir las áreas desnudas, incrementando las concentraciones de los factores de la coagulación (incluyendo FVIII y FVW) y fomentan la agregación plaquetaria. Los estrógenos conjugados de origen equino se administran por vía oral en dosis de hasta 10 mg diarios divididos cada seis horas. Este fármaco también se puede administrar en forma intravenosa en dosis de 25 mg cada cuatro horas en tres ocasiones. Debería administrarse un antiemético al mismo tiempo, ya que las náuseas y vómitos son comunes con dosis elevadas de estrógenos. Una vez que la hemorragia disminuye, se puede cambiar a anticonceptivos orales que se reducen gradualmente.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Se han utilizado los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para suprimir temporalmente la menstruación en mujeres que corren un grave riesgo de menorragia aguda debida a trombocitopenia.

Andrógenos

El danazol crea un ambiente hipoestrogénico e hiperandrogénico, que induce atrofia endometrial. Como resultado, la hemorragia menstrual se reduce aproximadamente en un 50% e incluso induce amenorrea en algunas mujeres. Para la hemorragia menstrual abundante, se sugiere administrar entre 100 y 200 mg diarios por vía oral. Este fármaco tiene efectos adversos androgénicos, como incremento de peso, piel grasa y acné. La gestrinona es un derivado sintético de la 19-nortestosterona

cuyo mecanismo de acción, efectos colaterales e indicaciones para el tratamiento de la menorragia son similares a los del danazol. La dosis que se recomienda para el tratamiento de la menorragia es de 2.5 mg diarios cada tres o cuatro días.

Moduladores selectivos receptores estrogénicos

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio con ormeloxifeno para el tratamiento de las HUA. Se valoró la respuesta de la hemoglobina y el grosor del endometrio, antes de iniciar el tratamiento y después de tres meses. El ormeloxifeno, administrado a una dosis de 60 mg dos veces por semana durante tres meses, seguido de una vez por semana por otros tres meses, incrementa significativamente la hemoglobina y disminuye el grosor endometrial.⁵⁸

DIU-LNG

El DIU-LNG es causa de la disminución de un 80% de la pérdida de sangre menstrual a los cuatro meses, con una disminución del 95% al año y de casi 100% a los dos años. La media de la hemoglobina se incrementa en 7.8% respecto de los valores basales a los cuatro meses de la inserción.⁵⁹ El DIU-LNG se puede utilizar en todas las mujeres como primera opción de tratamiento de la menorragia, en lugar de los medicamentos orales. Es particularmente útil en mujeres en edad fértil que, además, desean algún tipo de anticoncepción. El principal problema del DIU-LNG es el sangrado irregular o manchado, especialmente durante los primeros tres a seis meses de uso, lo cual conduce en ocasiones a la suspensión del tratamiento.

En un metanálisis sobre un total de 562 pacientes portadoras de DIU-LNG frente al grupo de 608 pacientes con otros tratamientos convencionales se demostró que el DIU-LNG es superior al tratamiento convencional en cuanto a la reducción de la pérdida menstrual. El tratamiento con DIU-LNG está asociado con una menor proporción de discontinuidad frente al tratamiento convencional (14.6% *versus* 28.9%).

Intervención quirúrgica

Para muchas mujeres, el tratamiento médico conservador es poco satisfactorio o se acompaña de efectos colaterales indeseables. Para estas mujeres, el tratamiento quirúrgico de la menorragia comprende técnicas para destruir el endometrio y la histerectomía.

Embolización de la arteria uterina

La embolización de la arteria uterina puede considerarse como una medida de último recurso para evitar la histerectomía, aunque no se conocen con certeza los efectos a largo plazo que esta intervención tiene sobre la fertilidad. Se ha informado que este procedimiento controló con éxito la menorragia aguda de una paciente de 12 años con deficiencia del PAI, durante su primer período menstrual.

Dilatación y legrado

El legrado se utiliza muy poco puesto que sus efectos son temporales y hay alternativas más eficaces como los tratamientos histeroscópicos. En algunas mujeres se realiza legrado para detener una hemorragia abundante resistente al tratamiento con altas dosis de estrógenos. Puede usarse un globo de Foley para

bloquear la hemorragia dentro de la cavidad uterina.

Ablación endometrial

En la actualidad, las técnicas de ablación del endometrio se utilizan ampliamente como una alternativa a la histerectomía. Entre los procedimientos actuales se cuentan el láser, la radiofrecuencia, la energía eléctrica o la térmica. Existe información de su eficacia para reducir la pérdida menstrual en mujeres con trastornos hemorrágicos.

El potencial regenerativo del tejido endometrial es muy alto. Por esta razón, para que una técnica de destrucción endometrial sea satisfactoria debe extraer el endometrio funcional y basal, además de 3 mm de espesor miometrial. Sin embargo, es posible la persistencia o la regeneración del endometrio. Por lo tanto, las mujeres premenopáusicas se deben informar antes de la intervención quirúrgica sobre la necesidad de algún anticonceptivo posoperatorio.

Después de la resección o ablación, entre el 70% y el 80% de las mujeres experimentan una reducción considerable de la hemorragia, y entre el 15% y el 35% manifiestan incluso amenorrea. A largo plazo, un 20% de las mujeres sometidas a una ablación terminan sometidas a histerectomía.

Histerectomía

La extracción del útero es el tratamiento más eficaz para detener la hemorragia y el índice de satisfacción de las pacientes es cercano al 85%. También se ha demostrado una mejoría subjetiva de los síntomas premenstruales después de la histerectomía.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; FMDG, *FIGO Menstrual Disorders Group*; HUA, hemorragia uterina anómala; PALM-COEIN, pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia, coagulopatía, trastornos ovulatorios, alteraciones locales del endometrio, causa yatrógena y no clasificables; FVW, factor de Von Willebrand; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; TSH, examen que mide la cantidad de la hormona estimulante de la tiroides; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial; PGE, prostaglandina E; FT, factor tisular; PAI-1, inhibidor de la activación del plasminógeno; FVII, factor circulante VII; t-Pa, activador tisular del plasminógeno; DIU-LNG, dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel; AOC, anticonceptivos orales combinados; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

Autoevaluación del artículo

En la actualidad, las técnicas de ablación del endometrio se utilizan ampliamente como una alternativa a la histerectomía. Entre los procedimientos actuales se cuentan el láser, la radiofrecuencia, la energía eléctrica o la térmica, etcétera. Existe información de su eficacia para reducir la pérdida menstrual en mujeres con trastornos hemorrágicos. Según las series, después de la resección o ablación del endometrio, hasta un 35% de las pacientes manifiestan amenorrea. Sin embargo, en un porcentaje de mujeres este método no es definitivo.

A largo plazo ¿qué porcentaje de mujeres sometidas a una ablación endometrial son sometidas a una histerectomía?

A, 5%; B, 10%; C, 20%; D, 25%; E, 30%.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147444

Cómo citar este artículo: Castelo-Branco C, Lejarcegui Fort JA. Hemorragias uterinas anormales no orgánicas. Artículos Originales Ginecología 6:1-7, Feb 2017.

How to cite this article: Castelo-Branco C, Lejarcegui Fort JA. *Non-organic abnormal uterine bleeding*. Artículos Originales Ginecología 6:1-7, Feb 2017.

Bibliografía

- Lee CA, Kadir RA, Kouides PA, Edlund M. Inherited bleeding disorders in women. Edited by Christine A Lee, Rezar A Kadir, Kouides PA. Wiley-Blackwell, Chapter 2: pp. 12-33, 2002.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 359(9):938-49, 2008.
- Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause* 18(4):408-11, 2011.
- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. *Essential haematology* 6th 2006, Blackwell Publishing Ltd.
- Koh SC, Wong PC, Yuen R, Chua SE, Ng BL, Ratnam SS. Concentration of plasminogen activators and inhibitor in the human endometrium at different phases of menstrual cycle. *J Reprod Fert* 96(2):407-13, 1992.
- Berbic M, Ng CHM, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climateric* 17(Suppl 2):47-53, 2014.
- Malik S, Day K, Perrault I, Charsach-Jones S, Smith SK. Reduced levels of VEGF-A and MMP2 and MMP9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum Reprod* 21(8):158-66, 2006.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertility and Sterility* 95(7):2204-08, 2011.
- James AH, Manco-Johnson MJ, Yawan BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol* 114:674-8, 2009.
- James AH. Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv* 61:136-45, 2006.
- James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici et al. 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* 158:124-34, 2011.
- Kouides PA, Conard J, Peyvandif F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fert Steril* 84:1345-51, 2005.
- Favoloro EJ, Bonar R, Sioufi J, Hertzberg M, Street AA, Lloy J, Marsden K. Current practice in the southern hemisphere. *Am J Clin Pathol* 119:882-93, 2003.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. NIH Publication No. 08-5832. Bethesda (MD); NHLBI, 2007/2013.
- Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernández H, Gouddemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fert Steril* 84:1352-9, 2005.
- Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents part 2; in excessive or heavy menstrual bleeding. *Drug Saf* 31:275-82, 2008.
- Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gerten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 116:865-75, 2010.
- Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 111:1425-8, 2004.
- Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23:215-22, 2010.
- Ahuja SP, Herrtweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23(suppl):S15-21, 2010.
- Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, Stein SF, Heit JA, Lukes AS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 145:212-20, 2009.
22. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 64(2):200-11, 2008.
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol* 25(4):281-297, 2010.
- Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 105(3):575-580, 2005.
- Stovall DW, Anderson RJ, DeLeon FD. Endometrial adenocarcinoma in teenagers. *Adolesc Pediatr Gynecol* 2:157-159, 1989.
- Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med* 41(12):892-6, 1996.
- Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 63(1):39-44, 2009.
- Salvi A, Mital P, Hooja N, Batar A, Soni P, Beniwal R. Spectrum of endometrial histopathology in women presenting with abnormal uterine bleeding. *Sch J App Med Sci* 3(1A):1-4, 2015.
- Zervou S, Klentzeris LD, Old RW. Nitric oxide synthase expression and steroid regulation in the uterus of women with menorrhagia. *Mol Hum Reprod* 5(11):1048-54, 1999.
- Lockwood CJ, Krikun G, Runic R, Schwartz LB, Mesia AF, Schatz F. Progesterin-epidermal growth factor regulation of tissue factor expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 85(1):297-301, 2000.
- Edlund M, Andersson E, Fried G. Progesterone withdrawal causes endothelin release from cultured human uterine microvasculature endothelial cells. *Human Reprod* 19(6):1272-80, 2000.
- Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. *Thromb Res* 124(4):393-6, 2009.
- Edlund M, Blombäck M, He S. On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14(6):593-8, 2003.
- Gleeson N, Devitt M, Sheppard BL, Bonnar J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 100(8):768-71, 1993.
- Zhu PD, Luo HZ, Shi WL, Wang JD, Cheng J, Xu RH, Gu Z. Observation of the activity of factor VIII in the endometrium of women pre- and post-insertion of three types of IUDs. *Contraception* 44(4):367-84, 1991.
- Rodríguez A, Escartin I, Riazuelo G, Zaragozano R. Malformación arteriovenosa uterina como rara causa de sangrado genital. *Radiología* 44(2):81-3, 2002.
- Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. Disappearance of uterine arteriovenous malformation following long-term administration of oral norgestrel/ethinyl estradiol. *J Obstet Gynaecol Res* 40(6):1807-10, 2014.
- Mendoza H, Ortiz C. Hipertrofia difusa del miometrio. Causa de sangrado uterino anormal. Estudio clínico-patológico de cuatro casos y análisis de la literatura. *Ginecol Obstet Méx* 67(8):370-3, 1999.
- Kannar V, Lingaiah HKM, Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometriosis by using Syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *Journal of Laboratory Physicians* 4(2):69-73, 2012.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 402-811, 2005.
- Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness > 4.5 mm. *Ultrasound ObstetGynecol* 30(3):332-40, 2007.
- Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, Van Huffel S. The pedicle artery sign base don sonography with Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(2):166-71, 2003.
- Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(8): 992-1002, 2010.
- Davis PC, O'Neil MJ, Yoder IC, Lee SJ, Mueller PR. Sonohysterographic findings of endometrial and subendometrial conditions. *Radio Graphics* 22:803-16, 2002.
- Lil V. Imaging techniques in the management of abnormal vaginal bleeding in non-pregnant women before and after menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 28:637-54, 2014.
46. Lasmar RB, Dias R, Barroso PRM, Oliveira MP, Coutinho FES, Da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertility and Sterility* 89(6):1803-1807, 2008.
- Loiacono RMR, Trojano G, Gaudio N, Kardhashi A, Deliso MA, Falco G, Sforza R, Laera AF, Galise I, Trojano V. Hysteroscopy as a valid tool for endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding or asymptomatic patients with a thickened endometrium: Hysteroscopic and histological results. *Gynecol Obstet Invest* 79(3):210-6, 2015.
- Damie RP, Dravid NV, Suryawanshi KH, Grade AS, Bagde PS. Clinicopathological spectrum of endometrial changes in peri-menopausal and post-menopausal abnormal bleeding: a 2 years study. *J Clin Diagn Res* 7(12):2774-6, 2013.
- Rauf R, Shahenn A, Sadiya S, Wagen F, Zafar S, Sultana S, Wassen J. Outpatient endometrial biopsy with Pipellevs diagnostic dilatation and curettage. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 26(2):145-8, 2014.
- Phalwong P, Taneepanichkul S. The effect of mifepristone in controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J Med Assoc Thai* 87(Suppl 3):S64-8, 2004.
- Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomized comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mifepristone for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 112:121-5, 2005.
- Dockeray CJ, Sheppard BL, Daly L, Bonnar J. The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 24(4):309-18, 1987.
- Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mifepristone, and tranexamic acid. *BMJ* 313(7057):579-82, 1996.
- Freeman EW, Lukes A, VanDrie D, Mabey RG, Gersten J, Adomako TL. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 205(4):319e1-7, 2011.
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Bleeding with estradiol valerate and dienogest: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 117:777-87, 2011.
- DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding-a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 59(3):285-91, 1981.
- Amsterdam A, Jakubowski A, Castro-Malaspina H, Baxi E, Kauff N, Krychman M, Stier E, Castiel M. Treatment of menorrhagia in women undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 34:363-6, 2004.
- Dhananjay BS, Sunil Kumar Nanda. The role of Sevista in the management of dysfunctional uterine bleeding. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 7(1):132-134, 2013.
- Dhamangaonkar PC, Anuradha K, Saxena A. Levonorgestrel intrauterine system (Mirena): An emerging tool for conservative treatment of abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health* 6(1):26-30, 2015.
- Qiu J, Cheng J, Wang Q, Hua J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 20:1700-13, 2014.
- Bowkley CW, Dubel GJ, Haas RA, Soares GM, Ahn SH. Uterine artery embolization for control of life-threatening hemorrhage at menarche: brief report. *J Vas Interv Radiol* 18(1 Pt 1):127-31, 2007.
- Rouhari G, Menon S, Burgis J, et al. An unusual method to manage a rare blood discrasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 20(2): S123-4, 2003.
- El-Nashar SA, Hopkins MR, Feitosa SS, Pruthi RK, Barnes SA, Gebhart JB, Ciliby WA, Famuyide AO. Global endometrial ablation for menorrhagia in women with bleeding disorders. *Obstet Gynecol* 109(6):1381-7, 2007.
- Connor M. New technologies and innovations in hysteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* xxx:1-15, 2015.

¡ Masa uterina accesoria ¡ cavitada y no comunicada

Accessory, cavitated and non-communicating uterine mass

Pedro Acien

Médico, University Hospital of San Juan, Department/Area of Obstetrics and Gynecology, "Miguel Hernandez" University, Campus of San Juan, Alicante, España

Águeda Bataller, Médica, University Hospital of San Juan, Department/Area of Obstetrics and Gynecology, "Miguel Hernandez" University, Campus of San Juan, Alicante, España

Fátima Fernández, Médica, University Hospital of San Juan, Department/Area of Obstetrics and Gynecology, "Miguel Hernandez" University, Campus of San Juan, Alicante, España

Maribel Acien, Médica, University Hospital of San Juan, Department/Area of Obstetrics and Gynecology, "Miguel Hernandez" University, Campus of San Juan, Alicante, España

Juan M. Rodríguez, Médico, University Hospital of San Juan, Department/Area of Obstetrics and Gynecology, "Miguel Hernandez" University, Campus of San Juan, Alicante, España

María José Mayol, Médica, University Hospital of San Juan, Department/Area of Obstetrics and Gynecology, "Miguel Hernandez" University, Campus of San Juan, Alicante, España

Se describen casos de masas o nódulos uterinos accesorios y cavitados, una anomalía mülleriana observada en mujeres con útero normal, que es causa de dismenorrea grave y de dolor pelviano recurrente en mujeres jóvenes.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

8

En una publicación previa hemos sugerido que la mayoría de los casos publicados como cavidades uterinas accesorias no comunicantes o como adenomiomas quísticos juveniles o aislados, así como algunos casos de masas similares al útero (*uterus-like*), eran realmente la misma alteración, es decir, masas uterinas accesorias y cavitadas con endometrio funcional (ACUM, por su sigla en inglés). Posteriormente, también hemos sugerido que las ACUM representan una nueva variedad de anomalía mülleriana, posiblemente relacionados con una disfunción del *gubernaculum* femenino. Las ACUM han sido generalmente observadas en mujeres con útero por otro lado normal y normalmente únicos. Además, son problemáticas desde el punto de vista del diagnóstico diferencial, que naturalmente incluye a los cuernos uterinos rudimentarios accesorios

y cavitados, tales como aquellos encontrados en otras malformaciones uterinas (útero bicorne y atresias segmentarias), y también a la adenomiosis con áreas degeneradas o quísticas, a los leiomiomas degenerados y a la dismenorrea esencial o primaria.

Los criterios que se siguieron para catalogar un caso como ACUM fueron: 1) presencia de una masa uterina accesoria aislada; 2) útero normal en lo que respecta a la cavidad endometrial, y también las trompas de Fallopio y los ovarios; 3) caso operado con exéresis de la masa y disponer del estudio histopatológico; 4) cavidad accesoria tapizada por epitelio endometrial con glándulas y estroma; 5) contenido achocolatado, y 6) ausencia de adenomiosis en el resto del útero, pero sí la posible presencia de pequeños focos de adenomiosis en el miometrio adyacente a la cavidad accesoria. Las ACUM son diagnosticadas normalmente, pero no exclusivamente, en mujeres menores de 30 años y nulíparas.

En la publicación de Human Reproduction (2012), hemos aportado 4 casos nuevos de ACUM, todos ellos operados en nuestro hospital en 2011. El caso 1 corresponde a mujer de 36 años, inmigrante de origen sudamericano y con dos partos

previos, en la que practicamos, a su requerimiento, histerectomía. El caso 2, nuligrávida de 20 años, tiene gran interés al mostrar la resonancia magnética (RMN) sugerencia de trompa de Fallopio accesoria bajo la ACUM, que luego fue confirmada en el estudio histopatológico. El caso 3, nuligrávida de 18 años, había acudido repetidamente a los servicios de urgencia de diferentes hospitales. El caso 4, nuligrávida de 19 años, tiene de especial interés ya que tenía dos ACUM en la misma zona del útero, bajo la trompa y el ligamento redondo izquierdo. Revisamos la literatura posterior a la publicación de 2010 y se han incluido otros 15 casos adicionales que han sido publicados como adenomioma quístico juvenil, la mayoría por parte de autores japoneses. Un caso adicional de Persson et al. podría presentar ACUM asociada con una malformación uterina compleja, por lo que es analizado.

En todos los casos de ACUM, los síntomas principales fueron dismenorrea grave y dolor pelviano que aumentaba con las menstruaciones en mujeres jóvenes, incluso tomando anticonceptivos orales y con escasa respuesta a los analgésicos habituales. La sospecha clínica y la ecografía transvaginal o transrectal

Enviar correspondencia a: Pedro Acien, Services of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital of San Juan, San Juan, España
acien@umh.es



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

sugieren claramente el diagnóstico, bastante evidente con la RMN. La histerosalpingografía permite excluir malformaciones de la cavidad endometrial uterina.

La mejor conducta terapéutica es la exéresis o tumorectomía de la masa accesoria uterina, que puede ser realizada por vía laparoscópica, aunque nosotros preferimos la laparotomía para una mejor enucleación del tumor, especialmente cuando está localizado dentro del miometrio en el canto uterino, bajo la trompa y el ligamento redondo. Comentamos que los 4 casos operados por nosotros en 2011 y los 15 publicados como adenomioma quístico juvenil observados con posterioridad a la revisión de 2010, suman más casos que todos los previamente publicados. Por tanto, esta afección no parece ser tan rara. Si las ACUM fuesen apropiadamente

diagnosticadas y tratadas, se evitaría el sufrimiento itinerante de algunas jóvenes con dismenorrea grave. Sin embargo, el apropiado diagnóstico y tratamiento quirúrgico requieren del adecuado conocimiento, por parte del médico, de la naturaleza de esta complicación y de su localización sistemática en la cara anterior derecha o izquierda del útero, bajo la inserción de los ligamentos redondos, a veces más hacia debajo de la trompa.

Takeuchi et al. han informado 9 casos de adenomioma quístico juvenil (que nosotros consideramos ACUM), y hacen particular énfasis en la relevancia de la enucleación laparoscópica y en la patogénesis incierta de esta afección, aunque ya hemos señalado que las ACUM podrían ser causadas por ectopia o por duplicación y persistencia de tejido ductal mülleriano en el

área crítica de la inserción del ligamento redondo al útero, quizá relacionado con una disfunción del *gubernaculum* femenino.

En conclusión, la ACUM es una alteración probablemente menos rara de lo que previamente se pensaba y, por lo tanto, precisa de su sospecha clínica para el diagnóstico. La ecografía transvaginal y la RMN facilitan el diagnóstico, y el tratamiento quirúrgico precoz que incluye la adecuada exéresis de la masa por vía laparoscópica o laparotómica, siempre accediendo por la cara anterior derecha o izquierda del útero, puede evitar el recurrente sufrimiento de estas jóvenes mujeres. La patogénesis es controvertida, pero en nuestra opinión, la ACUM es un nuevo tipo de anomalía mülleriana que, probablemente, se relaciona con una disfunción del *gubernaculum* femenino.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

Las masas uterinas accesorias y cavitadas con endometrio funcional (ACUM) representan una nueva variedad de anomalía mülleriana, posiblemente relacionadas con una disfunción del *gubernaculum* femenino.

¿Cuál de estas afecciones es un diagnóstico diferencial en mujeres con ACUM?

A, El útero bicorne; B, Los leiomiomas degenerados; C, La dismenorrea primaria; D, Las atresias segmentarias; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129508

Cómo citar este artículo: Acien P, Bataller A, Fernández F, Acien M, Rodríguez JM, Mayol MJ. Masa uterina accesoria cavitada y no comunicada. Artículos Originales Ginecología 6:8-9, Feb 2017.

How to cite this article: Acien P, Bataller A, Fernández F, Acien M, Rodríguez JM, Mayol MJ. *Accessory, cavitated and non-communicating uterine mass*. Artículos Originales Ginecología 6:8-9, Feb 2017.

Bibliografía recomendada

Acien P, Acien M, Fernández F, Mayol MJ, Aranda I. The cavitated accessory uterine mass. A Mullerian anomaly in women with an otherwise normal uterus. *Obstet Gynecol* 116:1101-1109, 2010.
Acien P, Acien MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Hum Reprod Up-*

date 17:693-705, 2011.

Acien P, Sánchez del Campo F, Mayol MJ, Acien M. The female gubernaculum: role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159:426-432, 2011.
Persson J, Bossmar T, Teleman P. Robot-assisted laparoscopic sur-

gery for a rudimentary uterine horn with two non-communicating cavities. *J Robotic Surg* 4:137-140, 2010.
Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Kuroda K, Jinushi M. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. *Fertil Steril* 94:862-868, 2010.

Complicaciones obstétricas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con embarazos producto de fertilización *in vitro*

Obstetric complications in women with in vitro fertilization conceived pregnancies and polycystic ovary syndrome

Sunita Tandulwadkar

IVF and Endoscopy Centre, Ruby Hall Clinic, Pune, India

Pooja Lodha, Médico, Ruby Hall Clinic, Pune, India

Nirzari Mangeshkar, Médico, Ruby Hall Clinic, Pune, India

Manasi Naralkar, Médico, Ruby Hall Clinic, Pune, India

En esta revisión de la bibliografía, se concluyó que los resultados obstétricos negativos en embarazos producto de técnicas de reproducción asistida en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos se deben a este último cuadro más que al procedimiento de fertilización asistida.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un cuadro relativamente frecuente en mujeres que consultan por infertilidad, y muchas veces requiere inducción de la ovulación mediante citrato de clomifeno, gonadotrofinas o fertilización *in vitro* (FIV).

En muchos de estos embarazos se detectan complicaciones obstétricas como gestas múltiples, diabetes mellitus gestacional o hipertensión arterial inducida por el embarazo. Por el momento no se ha comprobado que haya relación entre estas complicaciones y la FIV, por lo que se llevó a cabo la presente revisión de la bibliografía.

El objetivo fue analizar si el riesgo de estas complicaciones era mayor en mujeres con SOP o bien en aquellas que se someten a FIV, y se revisó

la bibliografía para evaluar si estos resultados adversos se debían al SOP o a la infertilidad misma.

En mujeres con SOP se observa mayor incidencia de abortos espontáneos tempranos (entre 30% y 50%) en comparación con aquellas sin este cuadro (de 10% a 15%), pero no se detectó una diferencia significativa en las tasas en mujeres con SOP que se sometieron a FIV (17%), en comparación con aquellas que se embarazaron sin este procedimiento (15%). Se cree que esto se debe a la mayor incidencia de poliploidía en embriones producto de FIV en pacientes con SOP, por mayores niveles del inhibidor del activador del plasminógeno y resistencia a la insulina.

El riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es significativamente mayor, y la dosis de gonadotrofina utilizada significativamente menor, en mujeres con SOP que se someten a FIV, en comparación con aquellas sin esta enfermedad.

En un estudio de 5339 mujeres (205 con SOP y el resto sin este cuadro) con embarazos clínicos luego de FIV se observó mayor riesgo de embarazos ectópicos en los ciclos de transferencia sin congelación, pero no cuando los

embriones se congelaron, en las mujeres con SOP, posiblemente por la presencia de menores umbrales de respuesta al estradiol.

La incidencia de incompetencia cervical y abortos del segundo trimestre fue mayor en otra cohorte de embarazadas con SOP, en comparación con mujeres sin esta alteración, posiblemente por una relación indirecta entre anomalías uterinas (como los tabiques) tanto con el SOP como con la incompetencia cervical.

En mujeres con SOP hay, además, significativamente mayor riesgo de diabetes gestacional, pero no se observaron diferencias entre mujeres con SOP o sin éste cuando se realizaron procedimientos de FIV.

En una investigación en la que se compararon estos dos grupos en la semana 20 de gestación, no se hallaron diferencias en los valores de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa (evaluación tras 2 horas de la ingesta de 75 gramos).

En las pacientes con SOP se observa resistencia a la insulina, niveles crónicamente altos de hormona luteinizante e hiperandrogenismo; la resistencia se asocia con menor síntesis de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la

Enviar correspondencia a: Sunita R. Tandulwadkar, IVF and Endoscopy Centre Ruby Hall, Pune, India
sunitart@hotmail.com



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

insulina y la globulina de unión a las hormonas sexuales.

Existe controversia sobre la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el SOP. En un metanálisis de 2011 se detectó que la asociación entre este trastorno y la preeclampsia era fuerte, pero este hallazgo podría depender del hiperandrogenismo y su efecto de estimulación de liberación de endotelina 1 (por su acción sobre el sistema renina-angiotensina), lo que provocaría vasoconstricción.

La incidencia de fetos grandes para la edad gestacional es mayor en mujeres con SOP, incluso en ausencia de diabetes mellitus, y este problema se asocia con distocia de hombro, partos traumáticos, mayor incidencia de finalización del embarazo por cesárea y hemorragias posparto. Generalmente, la causa de los fetos

pequeños para la edad gestacional hijos de mujeres con SOP es la presencia indirecta de preeclampsia. En el metanálisis de 2011 se detectó una asociación entre SOP materno y puntajes de Apgar bajos a los 5 minutos, la aspiración de meconio (probablemente por el mayor riesgo de sufrimiento y de partos pretérmino secundarios a diabetes gestacional y preeclampsia) y la susceptibilidad a sufrimiento fetal durante el parto, pero no con los nacidos fallecidos o la muerte neonatal.

El tratamiento con metformina durante el embarazo no parece mejorar el hiperandrogenismo, pero reduce la gravedad de las complicaciones durante la gestación y luego del parto, posiblemente por menor impedancia de la arteria uterina. Los autores concluyen que los resultados obstétricos negativos

en embarazos producto de técnicas de reproducción asistida en mujeres con SOP se deben a esta última enfermedad más que al procedimiento de fertilización asistida; además, se relacionarían más con la causa de la infertilidad que con estas técnicas.

En las mujeres con SOP, el riesgo de resultados obstétricos y perinatales negativos es mayor, pero éste no puede ser atribuido a los procedimientos de fertilización asistida.

Las pacientes con SOP podrían beneficiarse con el mayor seguimiento durante el período prenatal, antes del parto y durante éste, con mayor énfasis en el control de la glucemia, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de cualquier complicación que pueda aparecer.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un cuadro relativamente frecuente en mujeres que consultan por infertilidad.

Los resultados obstétricos negativos en embarazos producto de técnicas de reproducción asistida en mujeres con SOP se deben a:

A, Fallas en la técnica utilizada; B, Utilización de citrato de clomifeno; C, Edad de la mujer; D, El SOP; E, Ninguna es cierta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/144437

Cómo citar este artículo: Tandulwadkar S, Lodha P, Mangeshikar N, Naralkar M. Complicaciones obstétricas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con embarazos producto de fertilización *in vitro*. Artículos Originales Ginecología 6:10-1, Feb 2017.

How to cite this article: Tandulwadkar S, Lodha P, Mangeshikar N, Naralkar M. *Obstetric complications in women with in vitro fertilization conceived pregnancies and polycystic ovary syndrome*. Artículos Originales Ginecología 6:10-1, Feb 2017.

Bibliografía recomendada

- Anum EA, Brown HL, Strauss JF, 3rd. Health disparities in risk for cervical insufficiency. *Hum Reprod* 25:2894-2900, 2010.
- Bagegni NA, Blaine J, VanVoorhis BJ, Dokras A. Risk of early and late complications in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Proc Obstet Gynecol* 1:10, 2010.
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12:673-683, 2006.
- Ellenbogen A, Michaely M, Peer S, Ballas S. The incidence of polyploid fertilization in patients with and without polycystic ovaries: Is it a possible cause of early abortions? *Fertil Steril* 78:S185-186, 2002.
- Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol* 165:1380-1388, 2007.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: An independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 48:1589-1595, 1999.
- Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 90:1452-1454, 2000.
- Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 18:1438-1441, 2003.
- Jakubowicz DJ, Luomo MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5249, 2002.
- Jirge PR. A comparative study of pregnancy complications in PCOS and Non-PCOS women conceiving through ART. 2013.
- Lidegaard O. Cervical incompetence and cerclage in Denmark 1980-1990. A register based epidemiological survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:35-38, 1994.
- Reckelhoff. Polycystic ovary syndrome: Androgens and hypertension. *Hypertension* 49:1220-1221, 2007.
- Romundstad LB, Romundstad PR, Sundt A, Von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: A population-based cohort study. *Lancet* 372:737-734, 2008.
- Roos N, Kiehl H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: Population based cohort study. *BMJ* 343:d6309, 2011.
- Salvesen KA, Vanky E, Carlsen SM. Metformin treatment in pregnant women with polycystic ovary syndrome: Is reduced complication rate mediated by changes in the uteroplacental circulation? *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:433-437, 2007.
- Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 85:1002-1009, 2006.
- Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril* 92:667-677, 2009.
- Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: Results of a randomized study. *Hum Reprod* 19:1734-1740, 2004.
- Wang J, Wei Y, Diao F, Cui Y, Mao Y, Wang W, et al. The association between polycystic ovary syndrome and ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* 209:139.e1-9, 2013.
- Wang QL, Song J, Chen SL, Luo C, Chen X, Li M, et al. Analysis of the clinical outcomes of IVF-ET treatment in infertile patients with polycystic ovary syndrome or polycystic ovaries. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 29:962-965, 2009.