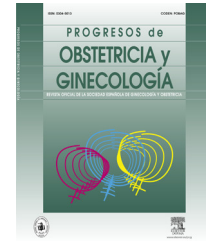


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



PROTOCOLOS SEGO

Sangrado menstrual abundante (SMA) (actualizado 2013)

Heavy menstrual bleeding (HMB) (updated 2013)

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Justificación

El sangrado menstrual abundante (SMA) genera un importante número de consultas tanto en atención primaria como en especializada.

Tiene influencia en la actividad y calidad de vida de la mujer que lo padece, tanto por la anemia asociada como por la ansiedad derivada del problema higiénico-sanitario que comporta.

En la actualidad se dispone de diversas alternativas terapéuticas para su tratamiento, ampliándose este arsenal recientemente. La falta de consenso sobre el abordaje y manejo de esta patología justifica la realización de este protocolo.

Terminología

La imprecisión para unificar los términos que hacen referencia al sangrado uterino, llevó a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) a proponer una terminología para definir el sangrado uterino anormal y normal¹. Propone el abandono de algunos términos como menorragia o sangrado uterino disfuncional ya que estos se han utilizado para definir tanto síntomas, como signos y diagnósticos, lo que lleva a una gran confusión en la interpretación de la literatura.

La clasificación terminológica de la FIGO diferencia entre:

- **ALTERACIONES DE LA REGULARIDAD**
 - Sangrado uterino irregular
 - Ausencia de sangrado menstrual
- **ALTERACIONES DE LA CANTIDAD**
 - Sangrado menstrual abundante
 - Sangrado menstrual escaso

- **ALTERACIONES DE LA DURACIÓN**
 - Sangrado menstrual prolongado
 - Sangrado menstrual acortado
- **SANGRADO IRREGULAR NO MENSTRUAL**
- **SANGRADO FUERA DE LA EDAD REPRODUCTIVA**

El sangrado menstrual abundante sería el equivalente del término menorragia, en el cual por definición, no se objetiva patología orgánica que lo justifique, tratándose por tanto de un diagnóstico de exclusión.

Patrón de sangrado normal

El patrón de normalidad se formuló tras los clásicos estudios de Halberg 1966² en los que se analizaron los ciclos menstruales de 476 mujeres de todas las edades, recogiendo los protectores sanitarios utilizados durante sus menstruaciones. Se utilizó el método de la hematina alcalina, que establece de manera objetiva, la pérdida de sangre que ocurre en cada ciclo. La media se estableció unos 30 ml por ciclo. El 10% tenían pérdidas superiores a 90 ml, especialmente en edades próximas a la menopausia. Estudios posteriores utilizando métodos semicuantitativos han corroborado estos resultados y establecen las pérdidas como normal, moderada y excesiva (<60; 60-100; o ≥100 ml respectivamente)^{3,4}. En la [tabla 1](#) se expone lo que se considera un ciclo normal según la FIGO¹.

Se ha establecido que el 25% las mujeres con pérdidas superiores a 80 ml/ciclo tienen anemia⁵. Por otra parte, el 67% de las mujeres con anemia, tienen pérdidas superiores a 80 ml/ciclo.

A pesar de la asociación objetiva entre anemia y pérdidas menstruales, la percepción de la mujer en cuanto al sangrado, se correlaciona de manera muy pobre con su nivel de anemia.

Correo electrónico: sego@sego.es.

Tabla 1 Límites de normalidad para el ciclo. FIGO

Ciclo normal	Percentil 5-95
Intervalo	24-38 días
Duración del sangrado	4.5-8 días
Cantidad del sangrado	5-80 ml/ciclo

En el marco de la investigación, la determinación objetiva se lleva a cabo mediante la determinación de hematina alcalina en los protectores sanitarios recolectados durante el ciclo menstrual. Se han ideado diversos pictogramas en los cuales mediante el dibujo de la mancha producida en cada protector sanitario, puede obtenerse de manera semicuantitativa, una aproximación a la cantidad de sangrado menstrual.

La información proporcionada por la mujer en cuanto al cambio en la cantidad de sangrado, en comparación con sus ciclos anteriores, es suficiente para iniciar el estudio del problema aunque el patrón que presente dicha mujer quede incluido en lo establecido como normal.

En la práctica clínica, es imposible determinar de manera objetiva la cantidad de pérdida menstrual, por lo que el diagnóstico se basa en la información proporcionada por la paciente (NE: III-C).

Definición

El sangrado menstrual abundante (SMA) se define como una pérdida excesiva de sangre menstrual que interfiere con una normal actividad física, emocional o social o bien, empeora la calidad de vida de la mujer. Puede ocurrir solo o asociado a otros síntomas.

Epidemiología

No disponemos de datos objetivos de la prevalencia en España. Es de suponer que esta situación resulta infradiagnosticada ya que la correlación entre la cantidad objetiva de pérdida y la percepción personal es pobre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia global entre 8-27% basado en estudios con comunicaciones personales⁶. La percepción sobre la normalidad de la menstruación difiere según aspectos socioculturales y étnicos. Se ha comunicado en mujeres entre 18-54 años un aumento de episodios de sangrado menstrual en los seis meses previos en el 73% de las entrevistadas⁷.

El SMA es un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria y que genera un elevado número de derivaciones a Ginecología.

Repercusiones en la salud y calidad de vida

Aunque el SMA no se asocia con un aumento de la mortalidad, es considerado un problema sociosanitario que genera

importantes costes sociales y personales. Además de la edad, con mayor presencia en los extremos de la época reproductiva como adolescencia y perimenopausia, se han asociado algunos factores como bajo nivel socioeconómico, obesidad y alta paridad. El principal factor protector es el uso de anticonceptivos hormonales⁸.

Las mujeres con SMA tienen mayor ansiedad ante la posibilidad de accidentes por manchado de la ropa, elección de vestimenta, protectores en la cama y mobiliario y necesidad de previsión de material higiénico. Todo ello puede implicar una limitación social y personal durante la menstruación. Se ha comprobado que las mujeres con SMA tienen mayor tasa de absentismo y pérdida de sus trabajos que aquellas con patrón menstrual normal⁹ y peores resultados académicos¹⁰.

Las escalas de valoración que relacionan la calidad de vida con la pérdida menstrual, no han sido validadas en la población española.

El SMA puede afectar la calidad de vida de la mujer (NE: IIb-B).

Causas del sangrado menstrual abundante

Según las recomendaciones de la FIGO, el SMA, junto con el sangrado intermenstrual, integran el sangrado uterino anómalo (SUA).

Debido a la inconsistencia que ha existido en la definición de las numerosas causas del SUA, algunas de las cuales pueden coexistir en la misma mujer, la FIGO ha aprobado un nuevo sistema de clasificación (PALM-COEIN)¹¹ para definir la causa del SUA no relacionado con el embarazo. (fig. 1). La adaptación al castellano (PALMA - INDICE), ha sido aceptada por los autores de la misma, a sugerencia de los autores de este protocolo.



Estructurales

P ólipo
A denomiosis
L eiomiona
Ma lignidad



No estructurales

In específica
D isovulación
I atrogénica
C oagulopatía
E ndometrial

Figura 1 Clasificación de la causa del sangrado uterino anómalo no relacionado con la gestación propuesta por la FIGO. Causas del sangrado menstrual prolongado y/o abundante.

La categoría leiomioma (L) se subdivide en dos subtipos:

- L_{SM} para pacientes con al menos un mioma submucoso.
- L_O para pacientes cuyos miomas no afectan a la cavidad endometrial.

“In” corresponde a una categoría (“Inespecífica”) que permite nuevas causas que se añadirán a medida que se descubran.

Descartadas las causas orgánicas, la mayoría de los SMA proceden de una alteración en la integridad fisiológica del eje gonadal, la disovulación. En las alteraciones crónicas de la ovulación, el endometrio está sometido a un estímulo estrogénico continuo sin la oposición adecuada de la progesterona, lo que desemboca en una proliferación descontrolada (aumento glandular y devascularización) y mal estructurada (escaso soporte estromal), haciendo que se convierta en un tejido frágil y fácilmente sujeto a desgarros y hemorragias. Visto desde esta perspectiva, los SMA por disovulación también se acompañan de anomalías estructurales en el endometrio.

El SMA forma parte del sangrado menstrual anómalo. Este puede tener su origen en causas estructurales (PALMA) y no estructurales (INDICE).

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en una correcta historia clínica, exploración básica, estudio de laboratorio, técnicas de imagen e histología.

Historia clínica

Debe orientarse a:

- Establecer la naturaleza del sangrado.
- Identificar posibles causas patológicas.
- Conocer las expectativas y necesidades, especialmente los planes reproductivos.

Debe comenzar con la información proporcionada por la paciente sobre las características del sangrado (duración, cantidad y regularidad) así como la presencia de síntomas asociados que puedan sugerir anomalías, y la valoración del impacto en la calidad de vida, investigando factores que pueden determinar limitaciones en el tratamiento (comorbilidades).

El paso inicial en el diagnóstico del SMA es la realización de una adecuada y completa anamnesis (NE: IIb-B).

Estimación de la cantidad del sangrado menstrual

En la práctica clínica, lo que resulta de utilidad es la información por parte de la mujer de la cantidad de sangrado

menstrual y su percepción de aumento del sangrado en comparación con ciclos anteriores. Puede aumentarse la objetividad con el uso de pictogramas.

Medidas objetivas como la recolección del material sanitario utilizado y análisis de la sangre contenida (método de la hematina alcalina) solo tienen utilidad en el entorno de la investigación clínica.

La información por parte de la mujer sobre el aumento de la cantidad del sangrado menstrual es suficiente para iniciar el estudio del problema (NE: III-B).

Exploración clínica

Su objetivo es identificar el origen del sangrado, detectar posibles patologías e informar sobre la necesidad de pruebas diagnósticas y posibles tratamientos.

Debe realizarse la inspección del hábito corporal, palpación abdominal y exploración ginecológica con visualización cervical y vaginal con espéculo además de exploración pélvica con tacto bimanual.

Debe descartarse que el sangrado provenga de lugares distintos al útero, como vagina, uretra, vejiga o recto.

La exploración física y ginecológica tiene como objetivo la identificación de causas orgánicas y orientar el diagnóstico.

Laboratorio

Hematología

Debe descartarse una posible anemia asociada a déficit de hierro. Se ha comprobado que las pérdidas de entre 61-80 ml de sangre se asocian con un 10.3% de anemia, que se incrementa al 50% si la pérdida llega a 161-240 ml¹². Se debe evaluar la concentración de hemoglobina, lo que puede completarse con la de hierro sérico y la de ferritina. Sin embargo, no hay evidencia de que la medida de los últimos aporte ventaja alguna sobre el clásico hemograma en la conducción del SMA.

Hormonas

No se recomienda el uso rutinario de cuantificaciones hormonales en el SMA.

En mujeres en edad fértil, es preciso descartar la presencia de gestación mediante la investigación de subunidad β de la hormona gonadotropina coriónica en orina o suero.

No está justificada la determinación de otras hormonas salvo que exista una orientación clínica para ello como puede ser el síndrome de ovario poliquístico (SOP), estados hiperandrogénicos o hiperprolactinemia.

En cuanto a la evaluación de la función tiroidea, se calcula que el riesgo vital de tiroidopatía en una mujer es del 15%, correspondiendo al hipotiroidismo dos de cada tres

casos. Por tanto, es procedente cuantificar la hormona tiroestimulante (TSH), ante la presencia de signos clínicos de enfermedad tiroidea.

Hemostasia

Los sangrados abundantes ligados a disfunciones de la hemostasia suelen presentarse desde la menarquia, y por tanto, sus efectos sobre la anemia tienden a acumularse inmediatamente tras la pubertad.

La forma más frecuente, que afecta al 5-20% de las mujeres con SMA, es la enfermedad de von Willebrand. Otras situaciones clínicas como las anomalías en la función de la médula ósea asociadas a recambio acelerado de plaquetas (leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, entre otras) tienen todas ellas una baja prevalencia.

Hay otras formas ligadas a disfunciones de la hemostasia, que incluyen desde defectos congénitos de distintos factores de la coagulación, hasta los casos de mujeres que, por distintas patologías, precisan anticoagulación.

El estudio de la hemostasia estaría indicado en caso de que el sangrado abundante este presente desde la menarquia o si la historia personal o familiar sugieren una alteración de la coagulación. Puede ser precisa la valoración interdisciplinar.

Está indicada la realización de hemograma (NE: IIa-B). No se recomienda realizar análisis hormonales salvo para descartar un embarazo o si la clínica sugiere una endocrinopatía (NE: III-B).

Investigación de anomalías estructurales e histológicas

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen ayudan en la investigación del SMA de causa orgánica.

- La ecografía transvaginal debe ser considerada de primera línea en el diagnóstico de las anomalías estructurales causantes de SMA. Para este fin, se ha comunicado series con un rango de sensibilidad entre 48-100% y especificidad del 12-100%.
- La exploración ecográfica puede combinarse con la sonohisterografía (SHG), la cual, pretende obtener una mejora en la imagen del contorno de la cavidad endometrial lo que supone a priori una mejora en el rendimiento de la ecografía, en la visualización de anomalías estructurales de la cavidad. Esto repercute favorablemente en el diagnóstico de miomas submucosos y pólipos^{13,14}, teniendo para este diagnóstico una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 80%.
- El papel de la resonancia nuclear magnética (RNM) no está establecido. Tiene ventajas sobre la tomografía computarizada en que no está limitada por las estructuras óseas cercanas. Permite identificar tres regiones en el útero, endometrio, miometrio, y una capa entre ellos, lo que ha servido para apoyarla como técnica opcional para el mejor diagnóstico de la adenomiosis¹⁵. Los datos

disponibles, sin embargo, no confirman que supere claramente a la ecografía¹⁶.

- La visualización directa de la cavidad mediante la histeroscopia debería indicarse cuando el examen ecográfico no es concluyente para determinar la naturaleza exacta de una anomalía estructural intracavitaria. Presenta una tolerancia aceptable y bajo riesgo de complicaciones. Una revisión sistemática que incluyó 65 estudios y un total de 26.346 mujeres confirmó una eficacia aceptable para el diagnóstico de cáncer endometrial, con sensibilidad de 86.4% y especificidad de 99.2%, siendo su eficacia mejor en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas. En patología endometrial en general, la eficacia era inferior¹⁷. En general, se considera una técnica de segunda línea tras la ecografía y la biopsia por aspiración.

En la práctica, las diferencias entre ecografía transvaginal, sonohisterografía e histeroscopia, son escasas. La elección del método dependerá de la disponibilidad y experiencia con el mismo¹³.

La ecografía transvaginal se considera de primera línea en la investigación del SMA (NE: 1b-B).

La sonohisterografía puede en casos seleccionados mejorar el rendimiento de la ecografía.

La histeroscopia está indicada si la ecografía no es concluyente para determinar la naturaleza exacta de una anomalía estructural.

El papel de RNM y TAC no está claramente establecido.

Histología

Persigue descartar la presencia de un tumor maligno como causa del sangrado. Debe explorarse el cérvix, y realizar una biopsia endometrial en mujeres con factores de riesgo, como edad superior a 45 años, sangrado intermenstrual persistente, o falta de respuesta al tratamiento.

La biopsia ciega por aspiración, es de elección. Su eficacia es comparable al legrado en quirófano¹⁸. La eficacia del sistema de aspirado tiene alrededor de un 80% de tasa de éxito de entrada en cavidad. En el diagnóstico del cáncer endometrial, su sensibilidad es del 70-80% y su especificidad está cercana al 100%¹⁹. (NE: IIa-B).

La citología endometrial ha sido desplazada por otras técnicas.

Combinación de técnicas

Aunque no hay informaciones concluyentes que avalen la superioridad de alguna de las pautas de asociación de técnicas, ultrasonidos y biopsia por aspiración es la más ampliamente utilizada. Ambas técnicas se complementan por el perfil de información propio de cada una. Un análisis aleatorizado de histeroscopia y posterior biopsia por aspiración con cánula, confirmó que la asociación no añadía información que modificase la actitud terapéutica²⁰ ni tampoco la aspiración a través de la vaina del histeroscopio²¹. La histeroscopia con biopsia dirigida podría en teoría plantearse como un acercamiento diagnóstico más exacto, pero no se ha podido confirmar como tal²².

Tabla 2 Indicaciones de la histeroscopia en el SMA

- Exploración ecográfica no concluyente
- Patrón endometrial alterado por tamoxifeno
- Incapacidad para entrar en la cavidad endometrial con la cánula de aspiración
- Ausencia de material valorable y sospecha clínica de cáncer de endometrio (por ejemplo, sangrado posmenopáusico persistente)
- Falta de respuesta al tratamiento instaurado después de un estudio adecuado

Cronología del diagnóstico

Desde una perspectiva combinada que tenga en cuenta tanto la eficacia de cada método como parámetros de coste efectividad ligados a economía de la salud, en una mujer con sangrado menstrual abundante, es necesario e insustituible que se haga una adecuada historia clínica y que ésta se acompañe de un estudio de la concentración de hemoglobina.

La práctica de estudios de coagulación, o de hormonas como TSH, sólo debe realizarse si hay rasgos clínicos compatibles que sugieran estas causas. No hay datos que permitan confirmar el coste-eficacia de la práctica de estudios hormonales adicionales, siendo procedentes si hay suficiente sospecha clínica, como por ejemplo, un ciclo de duración irregular que sugiera anovulación.

El estudio de imagen debe realizarse con ultrasonidos, que son menos costosos y mejor aceptados por las pacientes. Tanto la SHG, la histeroscopia o la RM deben quedar como opciones de segunda línea.

La práctica de biopsia debe reducirse a casos en que se identifiquen factores de riesgo de cáncer endometrial, y debe realizarse con el método de aspiración tipo pipelle de Cornier. La ausencia de material endometrial en la toma hace que sea escasa la probabilidad de malignidad²³.

La asociación ecografía-biopsia es preferible a la histeroscopia, considerada de segunda línea e indicada en (tabla 2):

En la elección de la pauta diagnóstica tiene notable influencia la edad, la cual se relaciona con la prevalencia de patología pre y neoplásica. Por ello en mujeres jóvenes el estudio básico, una vez descartado el embarazo, es anamnesis, exploración, analítica y ecografía.

En mujeres de mayor edad, es precisa la inclusión además de la biopsia por aspiración y eventual histeroscopia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de SMA requiere por definición la exclusión de patología estructural o que derive de problemas relacionados con la gestación.

El diagnóstico y tratamiento de diferentes causas de sangrado anómalo de origen orgánico, es tratado de manera específica en otros protocolos SEGO.

Tratamiento

Debe basarse en la decisión de la paciente una vez que esta ha sido adecuadamente informada de las diferentes

opciones, sus ventajas y posibles efectos adversos. Todo ello se verá influido por su estado de salud y reproductivo y las preferencias personales.

No se han identificado modificaciones específicas del estilo de vida que tengan una influencia beneficiosa en reducir los síntomas del SMA o el impacto de los mismos.

Los objetivos que persigue el tratamiento son:

- Corregir la anemia.
- Disminución de la cantidad de sangrado menstrual.
- Prevención de recurrencias.
- Prevención de las consecuencias a largo plazo de la anovulación.
- Mejora de la calidad de vida.

Tratamiento médico

El tratamiento médico debe considerarse cuando no se han identificado anomalías estructurales, o bien, ante la presencia de patología como miomas, para el control del sangrado uterino anormal. Previo a su indicación, es preciso considerar los deseos reproductivos y la existencia de comorbilidades que pudieran desaconsejar alguno de los tratamientos.

Tratamiento médico no hormonal

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

Las prostaglandinas están implicadas en el control del sangrado menstrual incluida la limitación del proceso. Pueden provocar vasoconstricción o vasodilatación, y aumentar o disminuir la agregación plaquetaria. Modificaciones en la síntesis de las prostaglandinas pueden provocar aumento de sangrado uterino tanto en ciclos ovulatorios como anovulatorios. En los cuadros de SMA hay aumento de prostaglandinas vasodilatadoras: PGE₂ y prostacilinas (PGI₂) y disminución de las prostaglandinas vasoconstrictoras: PGF_{2α} y tromboxanos A₂ (TXA₂)²⁴.

La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se caracterizan por inhibir la enzima ciclooxigenasa y reducir la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Los más utilizados son el ácido mefenámico, naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco. Una de sus ventajas es la absorción oral rápida y un efecto clínico también muy rápido.

Una revisión Cochrane del 2007²⁵ evalúa 16 ECA, con un total de 476 pacientes incluidos concluyendo que:

- Para el tratamiento del SMA ovulatorio, los AINE son más efectivos que el placebo pero menos que el ácido tranexámico.
- Los AINE presentan una tendencia no significativa a ser más eficaces que la progesterona en fase lútea o que el ácido aminocaproico en los SMA ovulatorios.
- No se ha demostrado beneficio con el uso de ácido acetilsalicílico.

Otro efecto beneficioso es la reducción de la dismenoreya y de la cantidad menstrual en usuarias de DIU de cobre²⁶, lo que los convierte en medicación de elección en este supuesto.

No hay datos que demuestren la superioridad de uno u otro AINE en la reducción del sangrado (NE: Ib-A). En las mujeres con SMA y dismenorrea asociada al DIU, está indicado como primera opción el uso de AINE (NE: IIb-B).

La reducción del sangrado menstrual es, considerado de manera global, de un 30%.

Los efectos secundarios más importantes son los gastrointestinales, siendo su incidencia baja y no grave. Se deben usar con precaución en mujeres con antecedentes de úlcus, hemorragia digestiva o en pacientes con insuficiencia renal.

Antifibrinolíticos

La actividad fibrinolítica es el resultado del balance entre factores activadores e inactivadores del plasminógeno. Los niveles de activadores del plasminógeno varían a lo largo del ciclo, con una elevación a mitad del ciclo, disminución en fase lútea, aumento en fase premenstrual y un pico máximo durante la menstruación.

En las mujeres con SMA se ha detectado mayor concentración de activadores del plasminógeno (enzimas que favorecen la fibrinólisis y la disolución de los coágulos) en el endometrio, por lo que si se bloquean estos activadores se reducen las pérdidas menstruales.

Ácido tranexámico

Es activo por vía oral y provoca un bloqueo enzimático sobre los activadores del plasminógeno. Varios estudios demuestran que su uso por vía oral reduce la pérdida sanguínea en mujeres con SMA en el 50% asociado a mejoría en la calidad de vida, una percepción subjetiva satisfactoria de mejoría de un 80% en las usuarias, sobre todo en ciclos ovulatorios^{27,28}. En el SMA agudo el uso oral de ácido tranexámico a dosis de 1-1,5 gr/6-8 horas disminuye el sangrado a las 2-3 horas de su administración.

Dos revisiones, una de la Cochrane en el 2000²⁹ y otra del 2003³⁰ que se analizan 16 trabajos y 4 ECAs concluyen que la terapia con antifibrinolíticos y en concreto con el ácido tranexámico reduce en un 50% la pérdida sanguínea. El ácido tranexámico es más eficaz que placebo, AINE, el ácido épsilon aminocaproico, el etamsilato y gestágenos orales en fase lútea. Los autores reconocen que el número de ECAs es pequeño, igual que el número de pacientes.

En una última revisión aparecida en el año 2012³¹ sobre la eficacia el ácido tranexámico en el tratamiento del SMA

idiopático y no funcional que revisa lo publicado hasta febrero de 2011, concluye que:

- Reducción de la cantidad menstrual entre un 34-54%.
- Mejoría de la calidad de vida comparada con las usuarias de noretisterona.
- Comparado con placebo reduce significativamente el sangrado provocado por DIU de cobre.
- Limitada evidencia de un potencial beneficio en pacientes con SMA con mioma uterino.
- No se observaron efectos tromboembólicos en los estudios analizados.

Una revisión del 2011³² sobre los riesgos y efectos secundarios del uso de ácido tranexámico refiere la posibilidad de náuseas, vómitos y diarreas, las cuales disminuyen con la reducción y el alargamiento de los períodos entre dosis, sin aumento significativo de los efectos adversos comparándolo con el placebo u otros tratamientos. Se describen alteraciones visuales para los colores. En la valoración sobre el riesgo de tromboembolismo venoso, concluyen que hay un discreto aumento de riesgo sin significado estadístico. Esta revisión informa de un riesgo del 15% de necrosis y trombosis en miomas uterinos en relación con un 4% en mujeres no expuestas al ácido tranexámico.

Ácido épsilon aminocaproico

Es un antifibrinolítico del cual hay menos experiencia y peores resultados. Es activo por vía oral. Algunos preparados los asocian a vitamina K y otras sustancias buscando una acción sinérgica para reducir la hemorragia. Tiene un uso limitado por sus efectos gastrointestinales y en la actualidad no se recomienda.

Otros fármacos

El etamsilato (ciclohexadienolona sulfonato de dietilamina) fue considerado durante mucho tiempo como un antifibrinolítico pero tiene una acción farmacológica hemostática, reduciendo el tiempo de sangría (corrige una función adhesiva plaquetaria anormal) y tiende a mejorar la fragilidad y permeabilidad capilar alteradas. La reducción objetiva del sangrado menstrual es del 20%. Una revisión del 2006³³ confirma una efectividad ligeramente inferior a los AINE en el manejo de la SMA, con una buena tolerancia. No se han descrito contraindicaciones con este producto [tabla 3](#).

V.O. = Vía Oral

Tabla 3 Preparados, dosis y eficacia en la reducción del sangrado. Grado de recomendación

Tratamiento	Dosis	Eficacia (Disminución del sangrado)	Grado de recomendación	NE
AC. TRANEXAMICO AINE	1 gr. (2 comp.) V.O. cada 6 horas/3-5 días	50%	A	Ib
AC. MEFENAMICO	500 mg V.O. cada 8 horas/3-5 días durante la menstruación	30%	A	Ib
AC. NAPROXENO	500 mg V.O. cada 12 horas/3-5 días durante la menstruación			
ETAMSILATO	500 mg V.O. cada 4-6 horas/3-6 días durante la menstruación	20%	B	III

El tratamiento no hormonal se considera como primera línea en pacientes con SMA, que presenten ciclos ovulatorios, tengan deseos genésicos o limitación al tratamiento hormonal (NE: la-A).

Se ha comparado de manera aleatorizada el tratamiento médico habitual (ácido tranexámico, ácido mefenámico, anticonceptivos hormonales combinados o progesterona sola) con el DIU-LNG en un análisis de 571 mujeres durante dos años encontrando que este último resulta significativamente más efectivo en la disminución del sangrado y en la calidad de vida³⁴.

Tratamiento médico hormonal

Tal como se ha señalado en el análisis de las causas del sangrado menstrual abundante (fig. 1) las alteraciones de la ovulación juegan un papel importante. La fisiopatología varía desde una situación de anovulación mantenida a la insuficiencia del cuerpo amarillo. Por esta razón los tratamientos hormonales aparecen como la opción más racional cuando se objetiva que esta es la causa o no se detecta ninguna alternativa que justifique el cuadro.

El mecanismo por el que actuarían estos tratamientos puede limitarse a una acción endometrial, como es el caso de la liberación intrauterina de LNG o la administración secuencial de gestágenos, o mediante la combinación del bloqueo del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico y la acción a nivel endometrial. Así actuarían tanto los gestágenos administrados de forma continua como los anticonceptivos hormonales combinados.

En España se encuentran registrados con indicación específica para el SMA el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) y un preparado anticonceptivo oral combinado cuátrifásico con valerianato de estradiol y dienogest (VE2-DNG). Sin embargo no es raro el uso de otras alternativas fuera de indicación para las que la información disponible es escasa o de baja calidad. Recientemente se han revisado de forma muy completa las evidencias de la eficacia de este tipo de preparados y las nuevas alternativas³⁵.

Por otra parte, para asegurar la actualidad de esta revisión hemos realizado una búsqueda de los artículos disponibles caracterizados por haber descartado la patología orgánica y por comparar uno de los abordajes terapéuticos con un grupo control en el que las pacientes recibieron placebo o una de las alternativas preconizadas para estas situaciones. La atribución a los brazos terapéuticos no debía ser al azar y el impacto del tratamiento debía cuantificarse o bien por métodos objetivos como la hematina alcalina o mediante una estimación semicuantitativa por pictogramas (*PBAC: Pictorial Bleeding Assessment Chart*).

Se localizaron 6 artículos que exploraban la capacidad terapéutica del DIU-LNG, 7 evaluaban la de los anticonceptivos hormonales combinados (alguno de los cuales eran brazo comparador en el grupo anterior), 13 que valoraban la administración secuencial o en depósito (un estudio) de gestágenos (acetato de noretisterona NETA o acetato de medroxiprogesterona MPA). Todos ellos estaban incluidos en la revisión sistemática antes mencionada excepto un estudio que

comparaba un anticonceptivo hormonal combinado con la adición o no de un tratamiento con análogos de la GnRH³⁶ y uno sobre la eficacia del anillo contraceptivo vaginal con la administración secuencial 20 días por ciclo de NETA³⁷.

La mayoría de estudios se limitan a periodos hasta 6 meses excepto algunos de los realizados con DIU-LNG. La calidad es más limitada para los estudios realizados con gestágenos administrados por vía oral durante periodos variables del ciclo, entre 14 y 21 días. Estos tratamientos se comparan con diversas alternativas como AINEs, danazol, un SERM, ácido tranexámico o el DIU-LNG. Solo en un caso el comparador fue la administración en inyección de depósito de MPA. Las valoraciones con PBAC tienden a sobre-estimar el efecto de disminución de la pérdida comparado con la información obtenida por hematina alcalina. Presentaremos los resultados obtenidos para el brazo correspondiente a cada una de las alternativas terapéuticas independientemente de su comparador que podrá ser analizado con su grupo terapéutico.

En todos los estudios en los que se evaluaba el DIU LNG frente a cualquier comparador³⁸⁻⁴³ la inserción del dispositivo ofrecía una disminución media del volumen menstrual del 62 al 73% y una mediana entre 80 y el 94%. Las diferencias entre las dos formas de expresar los resultados reflejan la existencia de algunas pacientes que no responden al tratamiento y que disminuyen los valores al calcular la media pero que no aparecen cuando se presentan los valores más frecuentes como es el caso de la mediana.

Este nivel de eficacia hace que el DIU-LNG aparezca como primera opción de tratamiento entre las pacientes con SMA que no deseen gestación en la mayoría de artículos sobre el tema y en la última revisión de la guía NICE⁴³.

Se han identificado 7 estudios en los que uno de los brazos estaba constituido por un anticonceptivo combinado. En cuatro de ellos se administró un preparado oral combinado de baja dosis con 20^{38,44} o 30 mcg^{42,45} de etinil estradiol acompañados de diversos gestágenos. Aunque en algunos de ellos el tamaño de la muestra era bajo, en al menos tres se realizó la valoración con el método de alcalina hematina y/o PBAC. Las disminuciones en volumen menstrual oscilaron entre el 35 y el 68%.

Un estudio valoró el efecto del uso del anillo vaginal³⁷ observando una reducción media del volumen menstrual del 68%, muy similar al de su comparador, la administración durante 21 días de dos dosis de 5 mg al día de acetato de noretisterona.

Dos estudios^{46,47} de diseño idéntico pero realizado en entornos geográficos distintos (Australia y Europa en un caso y EEUU y Canadá en el otro) valoraron un preparado cuátrifásico con diversas combinaciones de valerato de estradiol y dienogest a lo largo del ciclo. El diseño fue de ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, contra placebo, durante 7 meses en mujeres en las que se comprobó la existencia de un sangrado superior a 80 cc por el método de hematina alcalina. Los brazos terapéuticos tuvieron 149 participantes en un caso y 120 en el otro siendo por tanto las muestras mayores incluidas en un ensayo sobre tratamiento del sangrado menstrual abundante. Al final del estudio las medianas de las disminuciones de la pérdida menstrual fueron del 89% en el grupo de tratamiento del estudio europeo y del 87% en el americano mientras, en el grupo placebo disminuyó el 13 y el 31% respectivamente. Esta eficacia marca una

Tabla 4 Preparados, dosis y eficacia en la reducción del sangrado. Grado de recomendación

Medicación	Dosificación	Disminución SM	Grado de recomendación	NE
DIU-LNG	0,02 mg/24h	80-94%	A	Ib
VE2/DNG	Variable por fases	87-89%	A	Ib
AHC	20-30 mcg EE ₂	35-68%	B	IIb
Gestágeno > 21 d	5-10 mg/d MPA o NETA	50%	B	IIb
Gestágeno < 11 d	5-10 mg/d MPA o NETA	30%	C	III

diferencia con los estudios previamente comentados con anticonceptivos combinados, ya que les sitúa como segunda opción en términos de eficacia (por detrás del DIU-LNG), además de ofrecer información derivada de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, lo que ha sido la base para justificar su indicación.

También se identificaron 7 estudios con administración de gestágenos de forma secuencial. Excepto en un caso que actuaba de comparador con el DIU-LNG³⁹ en el que la muestra era de 83 casos los cinco restantes tuvieron una media de 16 participantes y el gestágeno se administró, como máximo, durante 10 días cada ciclo⁴⁸⁻⁵³. La publicación más reciente es de 1998. La eficacia del tratamiento fue muy variable, observándose en algunos estudios disminuciones del volumen menstrual en unos ciclos e incrementos en otro. Las medias oscilaron entre disminuciones del 41% o incrementos de 20%. Este sería el tratamiento hormonal con menor eficacia en el tratamiento del sangrado menstrual abundante.

En cuatro estudios se administró el gestágeno durante al menos 21 días. En dos 5 mg de noretisterona^{37,38} y dos con acetato de medroxiprogesterona (MPA)^{40,53}. La eficacia de los gestágenos aumenta con la administración prolongada con una reducción media del sangrado menstrual del 52%, muy similar al 49% observado en el único estudio que incluyó un brazo con MPA en inyección de depósito⁴⁰.

Del análisis de la evidencia disponible se desprende una jerarquización en la que los dos productos registrados con indicación para esta patología presentarían el mayor nivel de eficacia. No existe ningún estudio prospectivo que los compare entre sí aunque las cohortes estudiadas para cada producto son muy similares [tabla 4](#).

A continuación figurarían los anticonceptivos combinados de baja dosis con una calidad de los estudios menor y reducciones cercanas al 50% y similares a las obtenidas a la administración durante al menos 21 días de un gestágeno solo. La administración secuencial de gestágenos por periodos entre 7 y 10 días fue la alternativa con menor eficacia (reducciones medias del 30%) con baja predictibilidad y poca calidad de los estudios.

El DIU-LNG aparece como primera opción de tratamiento entre las pacientes con SMA que no deseen gestación (NE: Ib-A).

Un preparado anticonceptivo oral combinado cuatrfásico con valerianato de extradiol y dienogest (VE2-DNG) tiene estudios específicos que señalan su eficacia en SMA y la indicación para tal fin (NE: I-A).

Tratamiento quirúrgico del SMA

Las causas más frecuentes de SMA con patología orgánica son los pólipos endometriales, los miomas uterinos, especialmente los submucosos y la adenomiosis. El tratamiento debe ser, en general, el específico del proceso patológico principal.

Tratamiento quirúrgico del SMA sin patología orgánica

Entra en consideración cuando el tratamiento médico no ha conseguido resolver el problema o si la paciente presenta contraindicación para su uso. Las opciones terapéuticas que han demostrado eficacia grado A son: la ablación endometrial y la histerectomía.

El legrado endometrial ha quedado obsoleto. En el momento actual, sólo se emplea como medida de emergencia en el tratamiento agudo de pacientes hemodinámicamente inestables, con fines terapéuticos y diagnósticos, siendo necesario un tratamiento médico posterior por el riesgo de recidiva del SMA.

Técnicas de ablación-resección endometrial (AR-E)

La ablación endometrial consiste en la destrucción quirúrgica del endometrio por diferentes métodos mientras que la resección endometrial consiste en la extirpación del mismo. La diferencia principal es la obtención de material para su estudio histológico.

Todos los métodos ablación-resección endometrial (AR-E) deben incluir de 1 a 3 mm de miometrio subyacente para destruir la capa basal del endometrio y obtener el efecto clínico deseado como es reducir la cantidad de sangrado o producir amenorrea.

Técnicas de ablación-resección endometrial:

- Las técnicas de primera generación o de ablación endometrial resectoscópica se realizan bajo visión directa de la cavidad endometrial. Se puede realizar mediante vaporización endometrial con bola rodante, resección endometrial con asa monopolar o bipolar o mediante la combinación de ambas técnicas. El resultado obtenido con estas técnicas va a depender de las capacidades y experiencia del cirujano que los realiza. Todas ellas tienen una curva de aprendizaje larga y un tiempo operatorio mayor.
- Las técnicas de segunda generación o de ablación endometrial no resectoscópica son métodos de destrucción endometrial mediante un dispositivo intracavitario que libera una energía que destruye uniformemente el endometrio. Son más ampliamente utilizadas ya que no precisan de un entrenamiento especializado, son seguras y habitualmente se realizan en un menor tiempo quirúrgico. Precisan estudio

previo endometrial para descartar la existencia de patología endometrial maligna o premaligna⁵⁴. (NE: II-B).

Las diferentes técnicas de segunda generación son:

- Energía bipolar: (Novasure[®]). Es una malla bipolar tridimensional que produce una corriente eléctrica de radiofrecuencia hasta alcanzar la impedancia del tejido específico. El procedimiento destruye el endometrio por medio de una corriente eléctrica.
- Balones térmicos: (Cavaterm[®], ThermaChoice[®] y ThermaBlast EAS[®]). La técnica consiste en introducir un balón de silicona en la cavidad uterina; posteriormente, el balón se expande con un líquido que irá adquiriendo temperatura (87 °C) hasta que se produzca la destrucción del endometrio.
- Microondas: (M.E.A.[®]). Esta técnica consiste en el empleo de la energía microonda (9,2 GHz). Se alcanza una temperatura de 75 a 85 °C, que permite la destrucción del endometrio.
- Hidrotermoablación: (Hydro ThermAblator[®]). Es la única técnica de segunda generación que se realiza mediante visualización histeroscópica. La solución salina se encuentra a una temperatura de 90 °C y se instila a través de un histeroscopio diagnóstico.
- Crioblación: (Her Option[®]). Es una técnica en la cual una criosonda se inserta en la cavidad uterina y se va enfriando con nitrógeno líquido (–100 °C) hasta alcanzar temperaturas que destruyen el endometrio.

Para la indicación de una técnica de segunda generación, es preciso:

- Útero de tamaño normal (< de 10 semanas).
- Haber cumplido su deseo genésico.
- Deseo de conservar el útero.
- Estudio previo de la cavidad, miometrio y endometrio.

En líneas generales, tanto las técnicas ablación-resección endometrial de primera generación como las de segunda tienen una tasa de éxito comparable en cuanto a consecución de amenorrea y satisfacción de las pacientes⁵⁵. En España, la tasa de ablaciones endometriales que se realiza en mujeres con SMA, es inferior a la recomendada por organismos como el NHS (National Institute for Health and Clinical Excellence) el cual recomienda 58 ablaciones por 100.000 mujeres mayores de 20 años⁵⁶. Quizás esto sea debido a la baja penetrancia que tienen aún las técnicas de segunda generación en nuestro país.

Las más utilizadas son: la energía eléctrica bipolar y el balón térmico. En cuanto a las ventajas entre unas y otras, la ablación con radiofrecuencia bipolar parece que ofrece beneficios frente al balón térmico ya que consigue tasas de amenorrea similares pero es un procedimiento más rápido⁵⁷.

Las técnicas de segunda generación son de primera elección en el tratamiento quirúrgico del SMA. Las técnicas de ablación resectoscópica están recomendadas cuando se debe realizar además otro procedimiento como miomectomía, polipectomía o resección de tabique.

Las técnicas de ablación no-resectoscópica deben utilizarse en útero de tamaño normal sin alteraciones estructurales ni histológicas presentes.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a todas estas técnicas son: perforación uterina, hemorragia, hematómetra, quemaduras e infección pélvica.

Las técnicas histeroscópicas endometriales no siempre son completamente exitosas pudiendo requerir tratamiento adicional. El 4% de las mujeres a quien se realizó AR-E requirieron otra cirugía en el primer año, y esta cifra aumentó a un 20% a los tres años y a un 27% a los cinco años.

Histerectomía

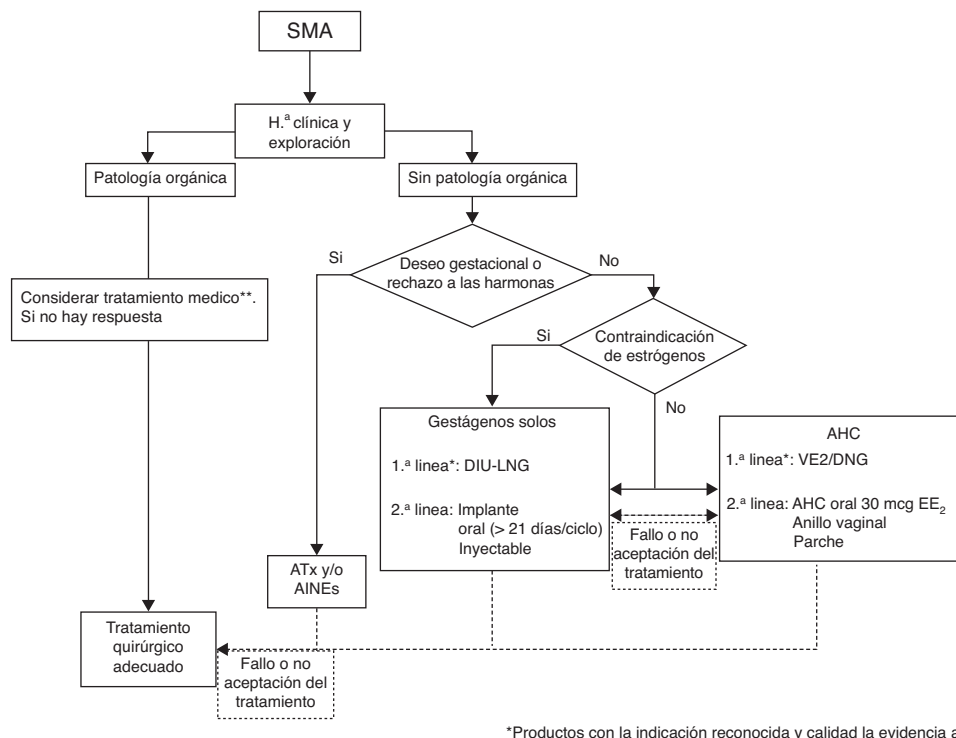
Aunque es la única alternativa que permite ofrecer una solución definitiva al problema, debe considerarse como una opción terapéutica en el SMA sólo cuando otras opciones de tratamiento hayan fallado, estén contraindicadas o sean rechazadas por la paciente. Se asocia con un tiempo quirúrgico más largo, período de recuperación más prolongado y tasas más altas de complicaciones posoperatorias, que la AR-E, pero por el contrario, ofrece un cese permanente del sangrado⁵⁸. El coste de la AR-E es significativamente menor que la histerectomía pero debido a que el re-tratamiento es a menudo necesario la diferencia de coste se reduce con el transcurso del tiempo⁵⁹.

El asesoramiento individualizado ayudará a decidir la vía de abordaje, el tipo de histerectomía y la conservación o no de los ovarios.

El tratamiento quirúrgico y la ablación endometrial entran en consideración cuando el tratamiento médico no ha conseguido resolver el problema fig. 2.

Comparación tratamientos médicos/quirúrgicos

En una revisión sistemática de 8 ensayos clínicos con 821 pacientes, que compara el tratamiento quirúrgico versus el tratamiento médico para el SMA se observó que en las pacientes con medicación oral versus cirugía, esta es más efectiva que el tratamiento médico para la mayoría de las mujeres para la reducción de la hemorragia menstrual y la mejoría de la calidad de vida⁵⁵. Este mismo estudio sugiere que el sistema LNG-IUS proporciona una mejor alternativa a la cirugía que la medicación oral. Las mujeres que recibieron tratamiento con un sistema LNG-IUS y las mujeres a las que se practicó una AR-E informan tasas similares de satisfacción y calidad de vida. Una proporción significativa de mujeres inicialmente tratadas con tratamiento quirúrgico conservador o con LNG-IUS tiene probabilidades de requerir intervención adicional.



*Productos con la indicación reconocida y calidad la evidencia alta

**Después de valorar las características individuales y los deseos de la paciente

Figura 2 Diagrama de flujo del tratamiento del SMA.

Aunque la histerectomía es un tratamiento definitivo para el SMA, no parece mejorar la calidad general de vida significativamente más que el DIU-LNG y tiene más complicaciones. Por otro lado, es menos efectiva en función de los costes.

Las mujeres tratadas con AR-E o histerectomía calificaron su satisfacción con el tratamiento y su calidad general de vida significativamente mejor que las mujeres que recibieron medicación oral. Sin embargo, cuando la cirugía conservadora (resección del endometrio o ablación con balón) se comparó con LNG-IUS, las tasas de satisfacción fueron altas en ambos grupos y no significativamente diferentes.

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

- | | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia | La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados |
| Ib | La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado |
| IIa | La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar |
| IIb | La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado |
| III | La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles |
| IV | La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio |

Grados de recomendación

- | | |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib) |
| B | Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III) |
| C | La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV) |

Bibliografía

- Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29:383–90. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1287662>.
- Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45:320–51.
- Fraser IS, Warner P, Marantos PA. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):806–14.
- Wood C, Larsen L, Williams R. Menstrual characteristics of 2,343 women attending the Shepherd Foundation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1979;19:107–10.
- Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand.* 1966;180:639–50.
- Harlow SD, Campbell OMR. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: A systematic review. *BJOG.* 2004;111:6–16.
- Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract.* 2004;54:359–63.
- Santos IS, Minten GC, Valle NC, Tuerlinckx GC, Silva AB, Pereira GA, Carriconde JF. Menstrual bleeding patterns: A community-based cross-sectional study among women aged 18–45 years in Southern Brazil. *BMC Womens Health.* 2011;11:26. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-11-26>.
- Côté I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol.* 2002;100:683–7.
- Karout N, Hawai SM, Altuwaijri S. Prevalence and pattern of menstrual disorders among Lebanese nursing students. *East Mediterr Health J.* 2012;18:346–52.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEFIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3–13.
- Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice. Is a 30-year-old definition still valid? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78:69–72.
- Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:493–504.
- Alborzi S, Parsanezhad ME, Mahmoodian N, Alborzi S, Alborzi M. Sonohysterography versus transvaginal sonography for screening of patients with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96:20–3.
- Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19:620–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2012.06.003>.
- Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update.* 2012;18:374–92.
- Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2002;288:1610–21.
- Ben-Baruch G, Seidman DS, Schiff E, Moran O, Menczer J. Outpatient endometrial sampling with the Pipelle curette. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37:260–2.
- Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess.* 2004;8. iii-iv, 1-139.
- Bain C, Parkin DE, Cooper KG. Is outpatient diagnostic hysteroscopy more useful than endometrial biopsy alone for the investigation of abnormal uterine bleeding in unselected premenopausal women? A randomised comparison. *BJOG.* 2002;109:805–11.
- Madari S, Al-Shabibi N, Papalampros P, Papadimitriou A, Magos A. A randomised trial comparing the H Pipelle with the standard Pipelle for endometrial sampling at 'no-touch' (vaginoscopic) hysteroscopy. *BJOG.* 2009;116:32–7.
- Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:839–43.
- van Doorn HC, Opmeer BC, Burger CW, Duk MJ, Kooi GS, Mol BW, Dutch Study in Postmenopausal Bleeding (DUPOMEB). Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:100–4.
- Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod.* 2007;22:1450–6.
- Lethaby A, Augood C, Duckvitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17:CD000400.
- Majoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001751.
- Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: Randomised Controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Br Med J.* 1996;313:579–82.
- Kriplani A, Kulshrestha V, Aganwal N, Diwakan S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26:637–8.
- Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD00249.
- Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic Acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63:1417–33.
- Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:529–37. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01361.x>.
- Philipp CS. Antifibrinolytics in women with menorrhagia. *Thromb Res.* 2011 Feb;127 Suppl 3:S113–5. 10.1016/S0049-3848(11)70030-5.
- Garay RP, Chiavaroli C, Hannaent P. Therapeutic efficacy and action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther.* 2006;13:236–47.
- Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J, ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med.* 2013;368:128–37. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204724>.
- Abu Hashim H. Medical treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding. What is new? An evidence based approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:251–60.
- Cetin NNO, Karabacak O, Korucuoglu U, Karabacak N. Gonadotropin-releasing hormone analog combined with a low-dose oral contraceptive to treat heavy menstrual bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:236–9.
- Abu Hashim H, Alsherbini W, Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: A randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception.* 2012;85:246–52.
- Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the

- levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *BJOG*. 1998;105:592–8.
39. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116:625–32.
 40. Kūçük T, Ertan K. Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: A randomized, prospective, controlled clinical trial in female smokers. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008;35:57–60.
 41. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG*. 2005;112:1121–5.
 42. Shaaban MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low-dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: A randomized clinical trial. *Contraception*. 2011;83:48–54.
 43. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health "Heavy menstrual bleeding clinical guideline, January 2007. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence [consultado 15 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf>
 44. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991;31:66–70.
 45. Cetin NN, Karabacak O, Korucuoglu U, Karabacak N. Gonadotropin-releasing hormone analog combined with a low-dose oral contraceptive to treat heavy menstrual bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:236–9.
 46. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: A randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*. 2011;26:2698–708.
 47. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117:777–87. 10.1097/AOG.0b013e3182118ac3.
 48. Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol*. 1991;76:85–8.
 49. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT. The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. *Prostaglandins*. 1990;34:99–110.
 50. Dunphy BC, Goerzen J, Greene CA, de la Ronde S, Seidel J, Ingelson B. A double-blind randomised study comparing danazol and medroxyprogesterone acetate in the management of menorrhagia. *J Obstet Gynecol*. 1998;18:553–5.
 51. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1134–9.
 52. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:401–6.
 53. Shravage J, Mekhala D, Bellad MB, Ganachari MS, Dhumale HA. Ormeloxifene versus medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: A double-blind randomized controlled trial. *JSAFOG*. 2011;3:21–4.
 54. Daniels JP, Middleton LJ, Champaneria R, Khan KS, Cooper K, Mol BW, Bhattacharya S, International Heavy Menstrual Bleeding IPD Meta-analysis Collaborative Group. Second generation endometrial ablation techniques for heavy menstrual bleeding: network meta-analysis. *BJM*. 2012;344:e2564. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e2564>.
 55. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial destruction and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: Systematic review and meta-analysis of data from individuals patients. *BMJ*. 2010;341:c3929.
 56. National Institute for Health and Clinical Excellence. Endometrial ablation service. Commissioning guide-Implementing NICE guidance 2007 [consultado 15 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/736/E4/EndometrialAblationService.pdf>
 57. Clark TJ, Samuel N, Malick S, Middleton LJ, Daniels J, Gupta JK. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117:109–18.
 58. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Resección y ablación endometrial versus histerectomía para el sangrado menstrual profuso (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd [consultado 14 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 59. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:360–6.