

Sangrado uterino anormal (SUA)

ORLANDO A. FORESTIERI

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

LUCRECIA FORESTIERI

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

Resumen

El sangrado uterino anormal (SUA) está categorizado actualmente por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) como patología de incidencia creciente en los distintos ciclos vitales de la mujer. Representa y sintetiza la expresión de las diferentes situaciones de salud de origen estructural y no estructural que se traducen en alteraciones en la calidad de vida. El ordenamiento de la clasificación actual, junto a un diagnóstico topográfico y etiológico, permitirán arribar a una terapéutica acorde a cada situación individual. La revisión de estos resultados permitirá, sin duda, la continuidad del ordenamiento iniciado por la FIGO y la actualización permanente en la terapéutica del SUA.

Palabras clave

Útero; hemorragia; sangrado uterino anormal (SUA).

Introducción

Una de las patologías prevalentes que alteran notablemente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de la mujer está representada por el sangrado de origen genital.

La hemorragia uterina anormal se define como *cualquier sangrado que difiera del patrón menstrual en frecuencia, cantidad y duración*.

El sangrado uterino anormal categoriza al sangrado procedente de la cavidad uterina cualquiera sea el ciclo vital de la mujer.

Epidemiología

La prevalencia del SUA se estima entre el 14,5 al 25 %, a tal punto que ocasiona el 20 % de las consultas y el 25 % de todas las cirugías ginecológicas: 65 % de las histerectomías y 100 % de las ablaciones endometriales. Es un campo multidisciplinario, donde convergen además de la anemia y sus consecuencias, alteraciones sociales, profesionales, sexuales, temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas e implicaciones económicas.

Si se considera la alteración de la calidad de vida de la mujer (CVM) medida por distintos índices no hay duda que las modificaciones afectan a estas mujeres en las que el SUA acentúa sus variables.

Uno de los indicadores de la CVRS es precisamente la salud que, asociada a otros factores, demuestra el estado actual de las pacientes que transitan la patología del SUA. Y es tan significativo que cuando el sistema de salud no siempre cubre las expectativas se acentúa esa situación.

La expresión sangrado genital representa para la mujer, según su ciclo vital, una preocupación para ella y su medio. El médico es quien debe arbitrar las medidas oportunamente dictadas para su resolución.

SUA en los distintos ciclos vitales de la mujer

La prevalencia se estima en:

- 14/25 % en edad reproductiva
- 12,1/37 % en adolescencia
- 4/11 % en post-menopausia

Etiología

Con el objetivo de definir topografía y carácter estructural o no estructural, es menester tomar la propuesta conceptualizada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Para establecer una terminología homogénea del sangrado uterino anormal, FIGO propuso en 2011 una nueva clasificación: denominación acorde que reemplace al uso no adecuado de términos como:

Menorragia (en todos sus usos, incluyendo menorragia esencial, menorragia idiopática, menorragia primaria, menorragia funcional, menorragia ovulatoria o anovulatoria) ▪ Metrorragia ▪ Hipermenorrea ▪ Hipomenorrea ▪ Menometrorragia ▪ Polimenorrea ▪ Polimenorragia ▪ Epimenorrea ▪ Epimenorragia ▪ Metropatía hemorrágica ▪ Sangrado uterino disfuncional ▪ Sangrado uterino funcional

Terminología recomendada, definiciones y clasificaciones de síntomas de SUA

Las características clave son la regularidad, la frecuencia, la cantidad y duración del sangrado, pero cada uno de ellos puede presentar una variabilidad considerable.

FIGO establece:

1. Alteraciones de la regularidad (sangrado uterino irregular)
2. Ausencia de sangrado menstrual
3. Alteraciones de la cantidad (sangrado menstrual abundante, sangrado menstrual escaso)
4. Alteraciones en la duración (sangrado menstrual prolongado, sangrado menstrual acortado)
5. Sangrado irregular no menstrual

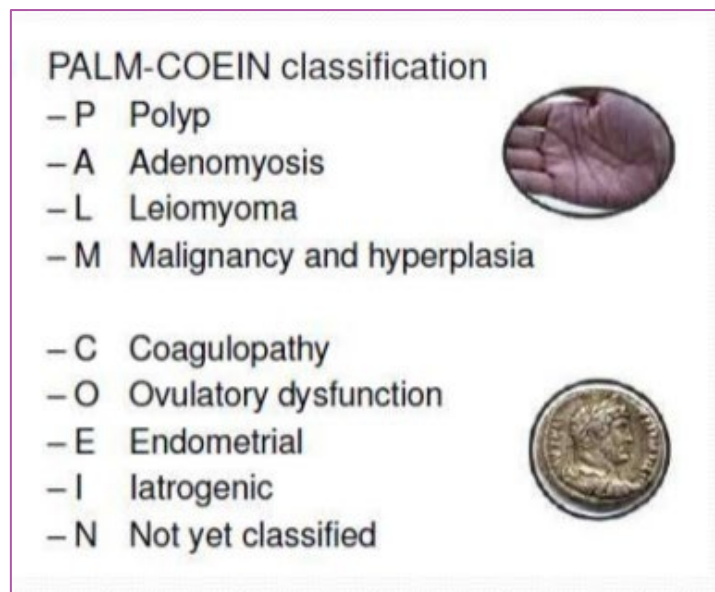
El Comité de Trastorno Menstrual (FMDC) definió dos sistemas:

El **sistema FIGO SUA 1**: para los parámetros del sangrado menstrual normal, determina un mecanismo que clarifica los diversos síntomas que comprenden AUBS. Se eliminan términos antes mencionados como menorragia, oligomenorrea, metrorragia y hemorragia uterina disfuncional.

El **sistema FIGO SUA 2**, también conocido como el *sistema PALM-COEIN*, proporciona una infraestructura estructurada para la investigación, la educación y la atención clínica al clasificar las diversas causas posibles o contribuyentes a los síntomas de SUA.

Objetivos de la nueva clasificación

- Reconocer etiología funcional/estructural
- Determinar causas ginecológicas y extraginecológicas
- Permite identificar métodos diagnósticos mediante la localización específica
- Aporta identificación de lesiones



Clínica

La anamnesis representa la herramienta básica para enfocar tanto la clínica como la aproximación diagnóstica del SUA. Los parámetros de consigna están representados por:

1. Ciclo vital de la mujer que consulta
2. Ritmo menstrual
3. Historia de su fertilidad

4. Uso de fármacos ginecológicos (esteroides sexuales como anticonceptivos) o extraginecológicos (aspirina, antiagregantes plaquetarios)
5. Cirugías previas, intervenciones uterinas (raspado uterino, AMEU, instrumentación por histerosalpingografía, histeroscopia o inserción de dispositivo intrauterino)
6. Gestaciones y su evolución (abortos espontáneos o provocados, partos y su vía: eutócico, instrumental o cesárea)
7. Uso de DIU o SIU
8. Patologías sistémicas (leucemia, mieloma)
9. Trasplante (renal, hepático, médula)

Clasificación PALM

(Pólipo/Adenomiosis/Leiomioma/Malignidad)

Pólipos endometriales

El pólipo endometrial es una lesión intracavitaria constituida por glándulas, estroma y vasos sanguíneos característicos. Microscópicamente presenta un estroma fibroso denso con vasos sanguíneos largos de paredes musculares gruesas. Lo anterior, sumado a la presencia de glándulas irregulares, con dilataciones quísticas, cubiertas por epitelio superficial, serán características claves en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades del endometrio.

Tienen una prevalencia entre el 7,8 al 34,9 % dada por variables como grupos étnicos, clínica y metodología diagnóstica aplicada. De todos modos la implementación creciente de la ecografía transvaginal y la histeroscopia ha modificado las cifras.

Patogenia de pólipos endometriales

Se postula un origen monoclonal con proliferaciones monoclonales benignas del mesénquima.

Anomalías cariotípicas: se han documentado anomalías en clusters de cromosomas 6 (6p21) y 12 (12q15), que alterarían el proceso proliferativo determinando un sobrecrecimiento endometrial.

Aumento de metaloproteinasas de matriz y citoquinas: se ha demostrado un aumento al comparar con controles no solo en pólipos endometriales, sino también en múltiples enfermedades uterinas benignas.

Desbalance niveles estrógenos/progesterona: hormonas reguladoras de proliferación y apoptosis en el endometrio. Se presentan en sitios con mayor expresión de receptores de estrógeno, disminución de receptores de progesterona o ambos.

Mutaciones genéticas: genes HMGIC y HMGIY, que determinan una sobreexpresión de la aromatasas endometrial lo que ocasiona una mayor producción de estrógenos locales estimulando la proliferación.

Como factores protectores en su desarrollo, mediante efecto antiestrogénico a nivel endometrial, se han mencionado los anticonceptivos hormonales (ACO), los progestágenos puros y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Pueden ser sésiles o pediculados, únicos o múltiples, pueden medir desde milímetros hasta algunos centímetros. La localización más frecuente es fúndica pero pueden hacerlo en toda la topografía endometrial.

Clínica

Si bien es habitual el hallazgo ecográfico de un pólipo endometrial, el síntoma predominante es el sangrado genital que define un 68 % de los casos, según ciclo vital, acentuándose en edad reproductiva.

Pólipos endometriales y relación oncológica

La tasa de malignización de los pólipos endometriales se estima entre 0,5/7,6 y 8 %. El riesgo de cáncer de endometrio guarda relación con la edad progresiva. El SUA en la postmenopausia es considerado factor de riesgo oncológico. Existe consenso en que el riesgo de cáncer subyacente aumenta con la edad, y el sangrado de la post-menopausia se ha reportado como un factor importante de riesgo de malignidad.

No hay evidencia suficiente para HTA, DBT, uso de tamoxifeno y obesidad y pólipos. Por su parte, la menopausia tardía determina un mayor tiempo de exposición a estímulo estrogénico, y se la ha correlacionado con mayor riesgo de malignidad.

Diagnóstico

El ultrasonido y la histeroscopia son los métodos más apropiados para su diagnóstico. La ecografía transvaginal lo detecta en forma asintomática en 30 % de las pacientes que se someten por indicación médica a ese estudio.

Tratamiento

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ginecólogos Laparoscopistas (AAGL), en sus reportes prácticos, la histeroscopia es el *gold standard* terapéutico. El manejo conservador es aplicable a pólipos pequeños y asintomáticos, el manejo médico no puede ser recomendado a la fecha. En pacientes infértiles la resección es siempre recomendada, al igual que en pacientes sintomáticas y postmenopáusicas.

La incorporación de «*office hysteroscopy*» tiene lugar crecientemente como lo demuestran **MONTEVECCHI** y **GUBBINI** en sus respectivas experiencias, siendo la mejor opción terapéutica. De forma ambulatoria es posible la polipectomía de hasta 2 cm.

La recomendación es que los pólipos sintomáticos y postmenopáusicos con o sin síntomas, deben ser extraídos mediante histeroscopia y resectoscopia.

Adenomiosis

La adenomiosis es un trastorno ginecológico frecuente, aunque de diagnóstico inhabitual, caracterizado por la presencia de glándulas y estroma endometriales en el espesor del miometrio y asociado a la hiperplasia y la hipertrofia del músculo liso de éste. A raíz de la existencia de endometrio intramiometrial, se ha definido como endometriosis interna, asignando la denominación de endometriosis externa para la endometriosis pelviana y extrapélvica.

Adenomioma es el foco de adenomiosis rodeado por endometrio, que suele comportarse clínicamente como un mioma y es diagnosticado habitualmente en especímenes quirúrgicos.

La adenomiosis registra una incidencia que varía desde un 8,5 al 40 % en mujeres entre 40 y los 50 años de edad; es un frecuente hallazgo anatomopatológico en piezas de histerectomía por patología uterina benigna.

Si bien no es causa frecuente de SUA debe entenderse que constituye una patología de diagnóstico creciente en mujeres en edad reproductiva y en transición menopáusica.

Etiopatogenia

El mecanismo de lesión se expresa por modificación tisular que impacta como invaginación del endometrio y los remanentes mullerianos con procesos de metaplasia. Este proceso causaría alteraciones moleculares en la función de las glándulas endometriales o de la zona de unión endometriometrial y alteración estrogénica.

Están documentados como factores de riesgo: multiparidad, tratamientos con tamoxifeno, edad y la mayor exposición a estrógenos. También hay factores genéticos y epigenéticos.

Adenomiosis difusa: es la más frecuente. El útero presenta grados diversos de aumento de tamaño difuso. Aparecen nidos glandulares que se sitúan profundamente en el miometrio (2-8 mm), sobre todo en la pared posterior del útero, el cual presenta un patrón trabecular.

La forma denominada *adenomiosis focal de Cullen o adenomioma* está integrada por glándulas, tejido conectivo y fibras musculares que constituyen un pseudo-nódulo con entidad propia, y determina un nódulo con un núcleo central muchas veces necrosado y hemorrágico.

El límite entre el miometrio y el adenomioma es irregular y mal definido. Su localización es más frecuente en la pared uterina posterior pudiendo dar lugar a un crecimiento uterino irregular.

En la forma difusa se advierten anomalías en la unión endometriometrial en las que la adenomiosis provoca una alteración en la zona de unión entre el miometrio basal y el endometrio volviéndola difusa y con mala diferenciación.

Debe destacarse que el epitelio glandular de la adenomiosis contiene ciclooxigenasa, enzima básica en la síntesis de prostaglandina H.

Clínica

Dolor pelviano agudizado en etapa menstrual y SUA definen la clínica de la adenomiosis. Se estima en 30 % los casos sintomáticos en los que la dismenorrea es el síntoma cardinal.

En ocasiones existe concomitancia con otras patologías de la pelvis, como la miomatosis uterina y la EPI.

Es destacable la progresión del cuadro clínico en la transición menopáusica, advirtiéndose expresiones clínicas que remedan sintomatología de miomatosis uterina, por lo que la metodología complementaria diagnóstica es la que define el cuadro.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza es, sin dudas, anatomopatológico.

Asociados a la clínica, hay tres métodos que definen el diagnóstico:

- 1.** *Ecografía transvaginal:* no solamente permite identificar claramente el endometrio, sino también el miometrio, y puede diagnosticar adenomiosis. En un metanálisis de CHAMPANERIA y cols. se reportó, para la ecografía transvaginal, una sensibilidad de 72 %, especificidad de 81 % y para la resonancia magnética sensibilidad de 77 % y especificidad del 88 %.
- 2.** *Ecografía Doppler color transvaginal:* las características del Doppler color ante una adenomiosis son un aumento de la vascularidad por el índice de resistencia vascular (IR) moderado dentro del miometrio ($IR = 0,56 \pm 0,12$), mientras que el IR de las arterias uterinas muestra una disminución del valor comparado con mujeres control.
- 3.** *RMN de pelvis:* diversos estudios han demostrado que la exactitud de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la

adenomiosis es del 85 al 90 %, con una sensibilidad y una especificidad entre el 86 y el 100 %.

Otros métodos diagnósticos a considerar son la histerosalpingografía, un método tradicional, hoy vigente en Medicina Reproductiva, que en casos de adenomiosis muestra imágenes endocavitarias (invaginaciones espiculadas: signo de Dionisi). Se ha jerarquizado a través de TC como HSG virtual. La histeroscopia permite la visualización directa de la cavidad uterina y la detección de adenomiosis focal o difusa.

Finalmente, las investigaciones de **KITAWAKI** y cols. permitieron detectar la aromatasa p450 en biopsia endometrial relacionada con adenomiosis.

Tratamiento

El tratamiento de la adenomiosis tiene cierta limitación por las dificultades que en general se presentan para un diagnóstico preciso y sin duda por la falta de una intervención efectiva.

La terapéutica médica pasa a ser la terapia del dolor. Por lo tanto, los AINEs que se manejan habitualmente tienen lugar para la misma, como el ácido mefenámico. El SUA puede manejarse con ácido tranexámico.

La terapia hormonal está dada por anticonceptivos de baja dosis, gestágenos, análogos de GnRh, entre otros.

El levonorgestrel endocavitario (NR Mirena) ha demostrado buena respuesta en el dolor y el SUA.

En este sentido, y de la misma manera que se ha demostrado recientemente con éxito para los miomas uterinos, los tratamientos con los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM), en concreto con acetato de ulipristal, podrían ser una alternativa terapéutica eficaz para la adenomiosis.

Tratamiento quirúrgico

La ablación endometriometrial o la resección pueden ser una opción para mujeres con enfermedad superficial. La histeroscopia también ha mostrado utilidad en casos de adenomiosis. Este procedimiento se considera como método de primera elección en pacientes con sospecha de adenomiosis.

La histerectomía continúa siendo la opción quirúrgica para mujeres que no deseen mantener su fertilidad.

Mioma uterino

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos benignos más frecuentes en las mujeres. Existe evidencia de que tienen una base genética y de que su crecimiento está relacionado con predisposición genética, influencia hormonal y varios factores de crecimiento como el factor transformador del crecimiento, factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento de endotelio vascular, factor de crecimiento parecido a la insulina y prolactina. La miomatosis uterina es la causa más común de tumores pélvicos sólidos en mujeres, y ocurre en 20 a 40 % de mujeres en edad reproductiva. Pueden ser clínicamente evidentes en el 20 a 25 % de los casos; el pico mayor de presentación tiene lugar en la cuarta a quinta décadas.

Clínica

Se estima que sólo 20 a 50 % de las mujeres con un mioma o más experimentan síntomas que pueden atribuirse directamente al mioma en sí. Los síntomas varían e incluyen SUA, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad reducida de la vejiga, constipación y disfunción reproductiva. El

síntoma más común es el sangrado uterino anormal. Los síntomas usualmente se correlacionan con su localización, número, tamaño o con algún cambio degenerativo concomitante.

Sangrado uterino anormal: el sangrado menstrual abundante (SMA) es el patrón más común de sangrado. Los miomas submucosos e intracavitarios tienden a producir con mayor frecuencia sangrado. Los miomas intramurales se expresan por sangrado y dolor y los subserosos suelen ser asintomáticos o provocar sintomatología compresiva mecánica (pujos y tenesmo vesical y/o rectal).

Diagnóstico

Se basa usualmente en el hallazgo de un útero aumentado de tamaño, móvil con contornos irregulares a la exploración bimanual o como un hallazgo incidental en el ultrasonido. Las técnicas de imagen son útiles cuando es necesario confirmar el diagnóstico o localizar el mioma previo a la cirugía. El ultrasonido transvaginal tiene una sensibilidad alta (95-100 %) para detectar miomas en úteros menores a diez semanas. Ésta es la modalidad más ampliamente utilizada debido a su disponibilidad y costo/efectividad.

RMN: tiene un importante rol para definir la anatomía del útero y es extremadamente útil para la evaluación de lesiones en las que el ultrasonido no fue definitivo, contribuyendo también en la planificación de la miomectomía por vía histeroscópica o laparoscópica, como también definir la histerectomía (laparoscópica o laparotómica).

Histeroscopia/laparoscopia: la Sociedad Europea de Ginecología Endoscópica clasifica a los miomas submucosos, dependiendo de la profundidad de penetración en el miometrio, como: Tipo 0: incluye a los

miomas pediculados; Tipo I: el mioma penetra menos del 50 % en el miometrio; Tipo II: el mioma penetra más del 50% en el miometrio.

Clasificación de los leiomiomas

Leiomyoma subclassification system



SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% intramural
	6	Subserosal <50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid leiomyomas (Impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below.	
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

Tratamiento

Las características clínicas, edad, fertilidad y metodología diagnóstica definirán la conducta terapéutica: desde expectante hasta uso de progestágenos, inhibidores GnRh, acetato de ulipristal, pasando a embolización de arterias uterinas y la cirugía convencional (miomectomía, histerectomía), a la que hoy se agrega la vía laparoscópica, histeroscópica y robótica, según indicaciones y/o centros de especialización.

Hiperplasia de endometrio

La hiperplasia endometrial es una entidad en la que existe una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con mayor proporción de glándulas sobre el estroma, a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos.

Aproximadamente, en el 15 % de legrados/biopsias endometriales de mujeres postmenopausicas con cuadro clínico de hemorragia uterina anormal, se diagnostica esta entidad.

La presencia de atipia celular es el factor pronóstico más importante para la progresión a carcinoma endometrial.

La terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial.

En la mujer postmenopáusica puede estar asociado con un aumento en la conversión endógena de androstenediona a estrona o excepcionalmente por la presencia de un tumor ovárico funcionante.

La hiperplasia también puede ser inducida por el uso de estrógenos exógenos. La fuente exógena incluye el uso de estrógenos para tratar la menopausia.

Fisiopatología

El incremento sustancial de la expresión del BCL-2 ha quedado demostrado en la hiperplasia endometrial compleja y se ha propuesto una interacción entre la expresión de este oncogén y el gen Fas/Fasl podría ser uno de los factores que contribuya en el desarrollo de la hiperplasia endometrial.

Diagnóstico

El diagnóstico de la hiperplasia del endometrio se hace a partir de SUA o por hallazgo durante una ecografía transvaginal. Se dispone de tres pruebas:

Ecografía transvaginal: define espesor endometrial.

Biopsia por aspiración mediante cánulas de aspiración flexibles (legrado por aspiración): permite tomar una muestra del endometrio.

Histeroscopia: permite visualizar la cavidad y su mucosa, y dirigir la toma de una biopsia endometrial.

Tratamiento

Para las mujeres con hiperplasia típica, el tratamiento de la hiperplasia endometrial puede incluir la terapia hormonal con progestágenos. Esto ayuda a normalizar la relación de estrógeno/progesterona, así como la prevención de la proliferación endometrial.

Las mujeres con hiperplasia atípica tienen un riesgo mayor de cáncer de útero y por lo tanto deben considerar un tratamiento más radical.

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. La sobrevida global a 5 años es del 80 %. Dependiendo del estadio detectado, la sobrevida de estas pacientes se modifica, siendo casi del 95 % en estadios iniciales, 69 % en tumores localmente avanzados y del 16,8 % cuando se diagnostica un enfermedad metastásica.

La edad media de presentación de la patología es de 63 años y solo el 9 % de los tumores ocurre en menores de 45 años, con un pico de incidencia entre los 55 a 74 años. En nuestro país la incidencia es de 8 tumores cada 100.000 mujeres y la mortalidad de 2 por 100.000 mujeres al año. La incidencia en Argentina es menor que la de Europa y mucho menor que la de EEUU. Sin embargo, se incrementa desde 1970 a la actualidad.

Dos factores explican el aumento de la incidencia de esta patología: el envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad en el transcurso de los últimos tiempos. El exceso de peso pasó del 49 % en el 2005 al 57,9 % en el 2013 y se sigue incrementando. En el 2015 el 14 % de la

población femenina tenía más de 65 años y se espera que para el 2040 supere el 18 %. Por lo tanto es de esperar un aumento en la incidencia de esta patología en Argentina.

El 90 % de los cánceres de endometrio son esporádicos pero aproximadamente un 10 % tienen bases hereditarias. Se han sugerido dos modelos genéticos en el desarrollo del cáncer de endometrio: el síndrome de carcinoma colo-rectal no poliposo (síndrome de Lynch II) y la predisposición sólo para el cáncer de endometrio, ambos síndromes autosómicos dominantes causados por una mutación germinal en genes reparadores del DNA.

El carcinoma endometrial se clasifica habitualmente en dos tipos: los tumores tipo I son los más frecuentes, en general son sensibles a los estrógenos, y por lo general se diagnostican en mujeres más jóvenes, obesas o perimenopáusicas. Estos tumores suelen ser de bajo grado. La histología más común es la adenocarcinoma endometroide. Estos tumores pueden mostrar inestabilidad de microsatélites y tienen mutaciones en PTEN, PIK3CA, KRAS, y CTNNB1. Los tumores tipo II suelen ser de alto grado (por ejemplo, histología serosa o de células claras). Tienden a aparecer en mujeres ancianas. Alrededor del 10 al 30 % tienen mutaciones en p53. Hasta 10 % de los carcinomas endometriales son de tipo II.

Los adenocarcinomas endometrioides representan alrededor del 75 al 80 % de los cánceres endometriales.

Los carcinomas serosos papilares uterinos, los carcinomas de células claras y los carcinosarcomas se consideran histologías más agresivas y de alto riesgo y, por lo tanto, se asocian con una mayor incidencia de enfermedad extrauterina en el momento de la presentación. Los carcinosarcomas se han reclasificado como tumores epiteliales malignos de alto riesgo.

Clínica

Sangrado genital anormal: síntoma cardinal (hasta un 90 % de los casos)

- 1.** En < 45 años valorar si tienen sangrado persistente y tiene algún factor de riesgo o han estado sometidas a tratamiento prolongado con estrógenos sin oposición.
- 2.** En perimenopausia (45-55 años) estudiar a las pacientes con pérdidas intermenstruales, menstruación frecuente y sobre todo si esta es abundante o prolongada.
- 3.** En postmenopausia se debe estudiar cualquier sangrado ginecológico, en un 10-20 % de los casos subyace un cáncer uterino.

Los siguientes signos sugieren cáncer de endometrio:

- Sangrado post-menopáusico
- Sangrado anormal en una mujer pre-menopáusica
- Una prueba de Papanicolaou (PAP) que muestra células endometriales en una mujer post-menopáusica
- Una prueba de PAP que muestra células endometriales atípicas en cualquier mujer

Diagnóstico

Ecografía TV, RMN y biopsia endometrial (de ser posible por histeroscopia)

Estadificación quirúrgica.

Tratamiento

En general, histerectomía total y salpingooforectomía bilateral.

Vaciamiento ganglionar pelviano y paraaórtico para los grados 1 o 2 con invasión miometrial profunda (> 50 %), para cualquier grado 3 y para todos los cánceres con histología de alto riesgo.

Técnica de ganglio centinela (no suficientemente validada hasta el momento).

Radioterapia pelviana con o sin quimioterapia para los estadios II o III.

Terapia multimodal generalmente recomendada para el estadio IV.

Quimioradioterapia concurrente o secuencial (E I/II serosos, III y IV).

Sistema COEIN

Coagulación (C)

El término coagulopatía se utiliza para agrupar enfermedades con trastorno de la hemostasia causantes de sangrado uterino anormal. Es importante destacar que el 90 % de las pacientes que padecen algún trastorno de la coagulación presentan SUA. El origen más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, con una incidencia de 1 % en la población general. Se encuentra en 13 % de las pacientes con menstruaciones abundantes.

Otras afecciones de este grupo son: la alteración en la agregación plaquetaria, hemofilia, enfermedad hepática crónica, deficiencia de vitamina K y púrpura trombocitopénica idiopática.

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 plaquetaria en el sitio de la lesión vascular donde actúa como puente entre los receptores plaquetarios y el colágeno del subendotelio.

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 disfibrinogenemia, la hipofibrinogenemia, la deficiencia de protrombina y la deficiencia de los factores V, VII, X, XI y XII.

Diagnóstico

Aproximadamente, el 90 % de las pacientes con estas anormalidades están incluidas en un grupo que puede ser identificado con una historia clínica bien definida y en ellas está indicado el estudio del laboratorio.

La valoración inicial en estas pacientes comprende el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, recuento plaquetario y tiempo de sangrado. Además de estas pruebas 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 FVIII (FVIII:C). Enfermedades oncohematológicas como leucemia y mieloma. La leucemia mieloide extramedular en algunos casos tiene compromiso endometrial y se manifiesta por SUA por infiltración endometrial.

Tratamiento

La prevalencia de uso de THM (terapia hormonal en la menopausia) implica la necesidad de individualizar y objetivar su indicación. Antes de iniciar dicho tratamiento, el médico debe evaluar el riesgo trombótico de la paciente y valorar el riesgo/beneficio de instaurarlo. La misma indicación vale para prescripción de anticonceptivos hormonales cualquiera sea la vía de administración.

En el mayor porcentaje de las causas C (coagulopatía) requieren la consulta hematológica.

Si bien el ginecólogo puede solicitar inicialmente los estudios básicos hematológicos y, sin duda, evaluar los antecedentes clínicos y farmacológicos de la paciente, la consulta hematológica será de prioridad.

Ovulatoria (O)

En el 80 al 90 % de estos casos de SUA no orgánica son consecuencia de una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, generando anovulación.

Durante los ciclos menstruales en pacientes en transición menopáusica la síntesis de progesterona es mínima o no llega a efectivizarse frente a un endometrio preparado por los estrógenos. Muchas mujeres con anovulación padecen amenorrea varias semanas o meses seguidos de una hemorragia irregular, prolongada y abundante.

Gran parte de los trastornos ovulatorios corresponden a endocrinopatías (síndrome de ovarios poliquísticos, hipotiroidismo o hipertiroidismo, diabetes mellitus, estrés, obesidad).

El hipotiroidismo tiene una prevalencia de 8 a 20 % en mujeres después de los 40 años, incrementándose hasta un 30 % después de los 60 años, situación a ponderar en los exámenes de laboratorio.

Causas iatrogénicas mediadas por esteroides gonadales o fármacos que tienen impacto en el metabolismo de la dopamina, tales como las fenotiazinas, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.

Los antiepilépticos, especialmente el ácido valproico, pueden generar sobrepeso, 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.

Los efectos estrogénicos sin oposición consisten en reducción del tono vascular; estimulación de la expresión de 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, lo que genera un SUA no orgánico anovulatorio.

De los estudios realizados sobre el espectro histopatológico endometrial de las mujeres que presentan un SUA no orgánico, debe mencionarse el de **SALVI** y cols. La investigación incluyó pacientes entre los 25 y los 60 años, un 52 % se encontraban en la perimenopausia, en donde predominaba el endometrio proliferativo (53,08 %), seguido de la hiperplasia endometrial (32,31 %) con fase secretora 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 %). Estos autores concluyen que por encima de los 40 años debería considerarse el estudio del endometrio y así descartar organicidad.

Diagnóstico

Es fundamental considerar el status hormonal de la paciente, analizar efectos farmacológicos y, como bien señala el estudio de **SALVI**, ponderar el efector endometrial.

Tratamiento

Deberá considerarse:

- 1.** Si son usuarias de THM
- 2.** Si son usuarias de ACO

3. Efectos colaterales de fármacos que se indican con prevalencia en distintos ciclos vitales: fenotiazinas, inhibidoras de dopamina, psicotrópicos inhibidores del eje h/H (gonadal).
4. Evaluar estado endometrial

Endometriales (E)

Se lo considera un trastorno primario originado en el endometrio, que da lugar a menstruaciones abundantes, deficiencia en la producción local de vasoconstrictores (endotelina 1 y prostaglandina F2 alfa), aumento excesivo en la producción de plasminógeno y activadores de la vasodilatación (prostaglandina E2) y la prostaciclina. Otros trastornos causan menstruaciones prolongadas o sangrado intermenstrual, consecuencia de los mecanismos moleculares reparadores endometriales, por lo general consecuencia de infección o inflamación. Existe evidencia de vinculación subclínica con infección por *Chlamydia trachomatis*.

La atrofia endometrial expresada como SUA de la postmenopausia es de un 11 al 18 %.

HUA postmeniopáusica: en ausencia de una afección pelviana definible y de la exclusión de condiciones sistémicas subyacentes, existen potenciales mecanismos locales en el endometrio que pueden conducir a un sangrado uterino anormal.

Instabilidad endometrial: son pacientes que tienen ovulación normal, ciclos regulares y sin causas aparentes para un sangrado uterino anormal.

Diagnóstico

Es de exclusión, estableciéndose cuando se han descartado otras causas de sangrado, como patologías orgánicas, iatrogénicas (por uso de

medicamentos, trastornos de la coagulación, hepatopatías, enfermedades renales o alteraciones endocrinas).

Por lo general se presenta con ovulación normal, ciclos regulares y sin causas aparentes para un sangrado uterino anormal.

Se recomienda para casos de infección o sospecha, cultivo endocervical, PCR o ELISA de orina.

Asimismo deberá practicarse examen citocolposcópico, dado que en muchos casos se expresan con sinusiorragia.

Tratamiento

Definida la causa se indicarán esquemas antibióticos en caso de infección genital o fármacos con acción endometrial.

Iatrogénicas (I)

Todas las intervenciones farmacológicas que pueden causar o contribuir al SUA. Causas mecánicas locales como los dispositivos que afectan directamente al endometrio (DIU) con cobre y en menor grado o los que liberan levonorgestrel (SIU-LNG).

Medicamentos que afectan directamente al endometrio sean vía oral, sistémica o local.

Medicamentos que afectan la ovulación como los anticonceptivos y otras combinaciones de estrógenos y progesterona, progesteronas, agonistas o antagonistas del GnRh.

Drogas inhibitoras de la liberación de dopamina, anticoagulantes orales o la heparina.

Diagnóstico

En base a anamnesis y uso de fármacos.

Tratamiento

Tomará como referencia la suspensión de factores desencadenantes del SUA y/o su corrección o modificación.

Se estima que más del 50 % de las mujeres tratadas con anticoagulantes que cambia de método anticonceptivo, aumentan en dos el número de días de sangrado con aumento de la pérdida sanguínea. Por ello es importante asesorar a las mujeres tratadas con anticoagulantes acerca de los posibles trastornos hemorrágicos menstruales y de la posibilidad del uso del DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) como anticonceptivo, ya que éste disminuye el SMA. Es también importante tener en cuenta que antipsicóticos como el litio y los antidepresivos pueden provocar alteraciones del sangrado menstrual.

No clasificadas (N)

Entre éstas se encuentran malformaciones genitales raras como la malformación uterina arteriovenosa, que puede ser congénita o secundaria a traumas (legrados, histeroscopias). Esta malformación se ha asociado al útero bicorne.

La malformación arteriovenosa uterina (MAVU) es una causa poco frecuente de sangrado uterino, dado que en la mayoría de casos cursa de forma asintomática. Las MAVU son dilataciones varicosas arteriovenosas intramiometriales. Su diagnóstico diferencial se establece mediante el uso del Eco-doppler aunque, en ocasiones, la RMN puede dar un diagnóstico de sospecha. Sin embargo, la prueba *gold standard* es la angiografía que

permite confirmar el diagnóstico y al mismo tiempo realizar el tratamiento de embolización.

La embolización de las arterias uterinas (EAU) es el tratamiento de elección en la hemorragia genital masiva, en aquellas pacientes en las cuales las medidas terapéuticas hemostáticas convencionales no resulten suficientes.

La EAU tiene una eficacia terapéutica del 90 % en el manejo de la hemorragia aguda, una menor morbilidad respecto a la cirugía y pocas complicaciones asociadas al procedimiento.

Istmocèle: expresa los defectos de cicatrización tras una cesárea que acontecen a nivel ístmico. Este defecto consiste realmente en una saculación, localizada a nivel de la pared anterior del istmo uterino y justo en el área de la cicatriz de una cesárea previa. Se estima el SUA entre 28,9 a 82 % como manifestación más habitual. Suele asociarse con dolor pelviano y dispareunia. El diagnóstico del istmocele se basa en la clínica y sobre todo en la relación de pruebas complementarias, como la ecografía, la histerosonografía y la histeroscopia. La histeroscopia se considera la técnica *gold standard* para el diagnóstico del istmocele. La histeroscopia pone de manifiesto la visualización de los bordes anterior y posterior saculares. La terapéutica puede realizarse por laparoscopia o vía vaginal pero el *gold standard* es la resección histeroscópica del istmocele, como la ha demostrado **GUBBINI** con el uso del mini-resectoscopio por él creado.

Recomendaciones finales

Sin duda que la adecuación de cada caso, según deseo reproductivo será la indicación terapéutica a indicar.

El ciclo vital en que ocurre un SUA permitirá, en la medida de ser posible, el análisis de las patologías prevalentes de cada ciclo y su perspectiva terapéutica.

Situarse frente al caso de SUM agudo o crónico permitirá allanar el diagnóstico y la terapéutica adecuada a cada uno de ellos.

La situación particular de la paciente en edad fértil implica el compromiso de tratamientos conservadores en la medida que estos sean posibles de realizar.

No minimizar el SUA en la postmenopausia y menos aún en la senectud. Son etapas que implican compromiso para su resolución.

Es indispensable determinar la etiología estructural, no estructural o ambas dado que la estrategia resolutive requerirá análisis particularizado en cada caso.

Definir la individualidad diagnóstico-terapéutica constituye el mejor recurso ante casos en que la calidad de vida, la salud reproductiva y su pronóstico implican un compromiso de la salud de la mujer.

Bibliografía

- (1) ANDERSON D, SEIB C, MCGUIRE A, PORTER-STEEL J. Decreasing menopausal symptoms in women undertaking a web-based multi-modal lifestyle intervention: The Women's Wellness Program. *Maturitas*. 2015;81(1):69-75. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.263>>
- (2) MUNRO MG, CRITCHLEY HOD, BRODER MS, FRASER IS, FIGO WORKING GROUP ON MENSTRUAL DISORDERS. FIGO classification system (PALM-COEIN). *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>>
- (3) VIVAS CA, RÍOS JJ, ROMERO HA. Pólipos endometriales, fisiopatología y factores de riesgo. *CES Med*. 2012;26(2):175-184.

<http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052012000200004>

- (4) MUNRO M, CRITCHLY H, FRASER E. (2021). Abnormal uterine bleeding in reproductive-age patients: FIGO System 1 terminology and symptoms and System 2 PALM-COEIN etiology classification. Uptodate. Retrieved June 29, 2021. <<https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-patients-figo-system-1-terminology-and-symptoms-and-system-2-palm-coein-etiology-classification?>>
- (5) LAX SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:75-96. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3>
- (6) WOUK N, HELTON M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435-443. <<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p435.html>>
- (7) SOCIEDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE BUENOS AIRES (SOGIBA). Consenso SOGIBA 2017: Sangrado Uterino Anómalo (SUA). <http://www.fasgo.org.ar/images/Consenso_Sangrado_uterino_anomalo.pdf>
- (8) ADAMS T, DENNY L. Abnormal vaginal bleeding in women with gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:134-147. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.014>>
- (9) SHANKAR M, LEE CA, SABIN CA, ECONOMIDES DL, KADIR RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG.* 2004;111(7):734-740. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00176.x>>
- (10) DONNEZ O, JADOU L, SQUIFFLET J, DONNEZ J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil Steril.* 2008; 89(4):974-980. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.024>>
- (11) GUBBINI G, CASADIO P, MARRA E. Resectoscopic correction of the “isthmocoele” in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(2):172-175. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.10.004>>
- (12) DOUBILET P. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause.* 2011;18(4):421-424. <<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fedfc0>>
- (13) COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS - GYNECOLOGY. Practice bulletin no. 128: Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):197-206. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318262e320>>

- (14) ACOG Committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr;121(4):891-896. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000428646.67925.9a>>
- (15) 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.* 2015;3(1A):1-4. <<http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2015/01/SJAMS-31A1-4.pdf>>
- (16) KITAWAKI J, NOGUCHI T, AMATSU T, MAEDA K, TSUKAMOTO K, YAMAMOTO T, FUSHIKI S, OSAWA Y, HONJO H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997;57(3):514-519. <<https://doi.org/10.1095/biolreprod57.3.514>>
- (17) CHAMPANERIA R, ABEDIN P, DANIELS J, BALOGUN M, KHAN KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1374-1384. <<https://doi.org/10.3109/00016349.2010.512061>>
- (18) HERKERT O, KUHL H, SANDOW J, BUSSE R, SCHINI-KERTH VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. *Circulation.* 2001;104(23):2826-31. <<https://doi.org/10.1161/hc4801.099737>>
- (19) NORRIS LA, BONNAR J. Haemostatic changes and the oral contraceptive pill. *Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11(3):545-564. <[https://doi.org/10.1016/s0950-3552\(97\)80027-2](https://doi.org/10.1016/s0950-3552(97)80027-2)>
- (20) AMERICAN ASSOCIATION OF GYNECOLOGIC LAPAROSCOPISTS. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10. <<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.003>>
- (21) MONTEVECCHI, L. Office Hysteroscopy. I Congreso Internacional Virtual e Interdisciplinario de Salud de la Mujer, Hospital Italiano de La Plata, agosto 2020.
- (22) MONTGOMERY BE, DAUM GS, DUNTON CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(5):368-378. <<https://doi.org/10.1097/00006254-200405000-00025>>
- (23) WHITAKER L, CRITCHLEY HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65. <<https://doi.org/10.1016%2Fj.bpobgyn.2015.11.012>>

- (24) PRENTICE A. Health care implications of dysfunctional uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1999;13(2):181-188. <<https://doi.org/10.1053/beog.1999.0016>>
- (25) KADIR RA, LUKES AS, KOUIDES PA, FERNANDEZ H, GOUEMAND J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1352-1359. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.062>>
- (26) KOHI MP, SPIES JB. Updates on uterine artery embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(1):48-55. <<https://doi.org/10.1055/s-0038-1636521>>
- (27) LACUNZA PAREDES RO. Malformación arteriovenosa uterina, como causa poco frecuente de hemorragia uterina anormal. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2013;59(3):203-205. <<http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/36>>
- (28) MELO-CERDA I. Importancia ginecológica del istmocele ¿cómo y cuándo tratar? *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(2):55-63. <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000200055>
- (29) SHUTTER J, WRIGHT TC, JR. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(4):313-318. <<https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000164598.26969.c3>>
- (30) HELLER DS. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies. *Menopause.* 2011;18(4):412-415. <<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fe6e41>>
- (31) SHUBHAM D, KAWTHALKAR AS. Critical evaluation of the PALM-COEIN classification system among women with abnormal uterine bleeding in low-resource settings. *Gynecology & Obstetrics.* 2017;141(2):217-221. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.12388>>

