

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.



COMEGO

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

2008



DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

Fecha de búsqueda de información: Abril 2008

Fecha de elaboración: Abril 2008

Fecha de actualización Abril 2013

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.



COORDINADOR DEL GRUPO

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor titular de la especialidad de Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Director médico del Instituto Nacional de Perinatología.



AUTORES

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA

DRA. JOSEFINA LIRA PLASCENCIA

Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Medicina Perinatal por el Instituto Nacional de Perinatología. Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Coordinadora de la clínica para la Atención de la Paciente Adolescente del Instituto Nacional de Perinatología.

REVISORES INTERNOS

DR. FRANCISCO IBARGÜENGOITIA OCHOA

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Medicina Perinatal por el Instituto Nacional de Perinatología. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Subdirector médico del Instituto Nacional de Perinatología.

REVISORES EXTERNOS

DR. HÉCTOR HUGO BUSTOS LÓPEZ

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Jefe del departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología.

DR. ENRIQUE GARCÍA LARA

Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia. Certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Hospital Ángeles del Pedregal.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de la presente Guía de Práctica Clínica fue en su totalidad por el COMEGO, con el apoyo de los autores participantes.

ÍNDICE

Resumen estructurado	S234
Resumen de las recomendaciones	S234
Introducción	S236
Objetivos de la guía	S236
○ Alcance de la guía	S237
Material y métodos	S237
Resultados	S238
Anexos	S247
Referencias bibliográficas	S250



RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: revisar la metodología diagnóstica de la hemorragia uterina disfuncional y emitir recomendaciones en relación con su tratamiento.

Material y métodos: se integró un grupo de expertos para seleccionar los temas de interés, bajo el formato de pregunta clínica estructurada. Se identificaron las palabras clave o MeSH, se consultaron bases de datos electrónicas (PubMed, Ovid, Cochrane, TripDatabase y SUMSearch) para ubicar las fuentes de información primaria y secundaria. En estas últimas la búsqueda se restringió a documentos emitidos del 2003 a la fecha, no se limitó la búsqueda a fuentes de información primaria. Se seleccionaron las que señalaran explícitamente a la población en edad reproductiva o adulta (de 19 a 44 años de edad, según MeSH) y que cursaran con hemorragia uterina de origen disfuncional o anovulatorio, se excluyeron los documentos sin mención del origen o que éste fuera orgánico.

Resultados: la hemorragia uterina disfuncional o anovulatoria es la principal causa de hemorragia en la mujer adulta; su diagnóstico es de exclusión, por lo cual deberá descartarse inicialmente alguna afección orgánica. En las mujeres con más de 40 años de edad deberá buscarse intencionadamente alguna lesión premaligna o maligna. Por debajo de esta edad es más común la causa benigna. La biopsia endometrial tiene su mejor indicación en las pacientes sin respuesta al tratamiento farmacológico inicial. El ultrasonido transvaginal es útil en la evaluación inicial. La histeroscopia de consultorio se limita a los casos positivos o dudosos. Es limitada la evidencia que señala la ventaja de sonohisterografía para la detección de enfermedad uterina cuando se compara con el ultrasonido transvaginal. El tratamiento es médico e incluye anticonceptivos orales combinados, progestinas y antiinflamatorios no esteroides. Se carece de pruebas suficientes para afirmar que los anticonceptivos orales combinados, solos o comparados con otros tratamientos (antiinflamatorios no esteroides, danazol, dispositivo impregnado con levonorgestrel o DIU-IL), sean benéficos para la mujer con hemorragia uterina disfuncional. Para las mujeres que tienen satisfecho su deseo reproductivo y en las que se han utilizado las diferentes opciones terapéuticas (médicas o quirúrgicas) sin respuesta satisfactoria a su problema, la hysterectomía representa la mejor opción porque es curativa y mejora la calidad de vida, aunque su riesgo de complicaciones sea mayor.

Conclusiones: a pesar de ser una condición frecuente en la consulta ginecológica, la evidencia obtenida en relación con el diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino disfuncional se basa en consensos y escasos estudios controlados.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. La hemorragia uterina disfuncional es un diagnóstico de exclusión, por lo que el clínico debe descartar, inicialmente, cualquier afección orgánica o endocrinológica.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

2. En las mujeres con obesidad, irregularidades menstruales y datos de hiperandrogenismo deberá descartarse síndrome de ovarios poliquísticos, como causa de hemorragia uterina disfuncional.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

3. En mujeres con rápida progresión de hirsutismo acompañado de virilización debe descartarse tumor suprarrenal.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

4. La evaluación debe considerar, también, la existencia de embarazo, hiperprolactinemia y trastornos tiroideos.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

5. Las mujeres con hemorragia uterina, con una prueba negativa de embarazo, concentraciones normales de FSH, TSH y prolactina, se encuentran en anovulación y pueden considerarse aptas para intervenciones terapéuticas apropiadas.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

6. La incidencia de hemorragia uterina disfuncional se incrementa de manera paralela con la edad; en estas mujeres las causas más frecuentes de hemorragia uterina anormal son las enfermedades intracavitarias (pólips endometriales y miomas submucosos), menor frecuencia de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

7. Las pacientes menores de 35 años de edad con hemorragia uterina disfuncional que no respondan al tratamiento médico son aptas para biopsia de endometrio.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

8. En las mujeres mayores de 40 años de edad y hemorragia uterina disfuncional debe hacerse una biopsia de endometrio.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

9. La biopsia de endometrio con cánulas de aspiración endometrial es una técnica sensible y segura, pero deberá considerarse con cautela en caso de resultados falsos negativos.

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

10. La histeroscopia de consultorio parece ser la mejor prueba en términos de sensibilidad y especificidad en la detección de patología intrauterina. Sin embargo, no hay evaluación en términos de costo-beneficio, además de requerir adiestramiento y equipamiento especial.

(*Nivel de evidencia IIb, Grado de recomendación B*)

11. El legrado uterino instrumental, debido al riesgo de eventos adversos y costos, debe dejarse como última instancia cuando la toma de biopsia en el consultorio o la histeroscopia no sean posibles.

(*Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C*)

12. El ultrasonido transvaginal en mujeres con hemorragia uterina crónica anovulatoria es útil en la evaluación inicial; la histeroscopia de consultorio se limita a los casos positivos o dudosos.

(*Nivel de evidencia IIb, Grado de recomendación B*)

13. En ausencia de estudios clínicos diagnósticos que estratifiquen a las pacientes con hemorragia uterina disfuncional debe procurarse la secuencia en los estudio de imagen (ultrasonido transvaginal o sonohisterografía). Los autores recomiendan que si la evaluación clínica sugiere alteraciones confinadas a la pared uterina (miomas), la prueba se iniciará mediante la realización de ultrasonido transvaginal. Si la sospecha clínica se encamina a una lesión intracavitaria (pólips o miomas submucosos) inicialmente se recomienda realizar sonohisterografía.

(*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*)

14. Se carece de pruebas suficientes para afirmar que los anticonceptivos orales combinados, solos o comparados con otros tratamientos (antiinflamatorios no esteroideos, danazol, dispositivo intrauterino medicado), sean benéficos para la mujer con hemorragia uterina disfuncional en cuanto a disminución de los síntomas.

(*Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C*)

15. Las progestinas no aportan ventajas en el control de la hemorragia uterina disfuncional en comparación con danazol, antiinflamatorios no esteroideos o con el dispositivo impregnado con levonorgestrel; sin embargo, la progesterona durante 21 días parece reducir significativamente la pérdida sanguínea en pacientes con hemorragia uterina disfuncional; este régimen puede administrarse de manera inmediata para el control de la hemorragia pero sólo como tratamiento temporal.

(*Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación B*)

16. Se carece de pruebas suficientes para señalar que el DIU-IL es la mejor opción en comparación con la noretindrona continua en mujeres con hemorragia uterina disfuncional, el primero reporta más efectos adversos.

(*Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C*)

17. El danazol es mejor opción para el tratamiento de hemorragia uterina disfuncional en comparación con placebo, progestinas, antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales, pero con mayores efectos adversos. Debido al pequeño número de trabajos, no es posible emitir una recomendación adecuada para su uso en la práctica clínica en las pacientes con hemorragia uterina disfuncional.

(*Nivel de evidencia IB, Grado de recomendación B*)

18. El legrado uterino instrumentado es la intervención diagnóstica, terapéutica, o ambas, más utilizada en nuestro medio, no cuenta con la suficiente evidencia científica de su utilidad, sola o comparada contra intervenciones.

(*Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C*)

19. La ablación endometrial sólo está indicada en mujeres con paridad satisfecha y que no desean hysterectomía total abdominal. Si se compara con el tratamiento médico es significativamente más efectiva para controlar la hemorragia a cuatro meses de seguimiento, sin evidencia de efectividad a más largo plazo. No hay diferencia en un año respecto a la calidad de vida, al compararse con el DIU-IL.

(*Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B*)

20. Para las mujeres que no desean más embarazos y en las que se han utilizado las diferentes opciones terapéuticas (médicas y quirúrgicas) y no han encontrado una respuesta satisfactoria a su problema, la hysterectomía representa la mejor opción porque es curativa y mejora la calidad de vida, aunque tiene mayor riesgo de complicaciones.

(*Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B*)

INTRODUCCIÓN

La hemorragia uterina anormal es la causa más común de pérdida sanguínea en la mujer en edad reproductiva. Se estima que alrededor de 10 millones de mujeres sufren hemorragia uterina y, de ellas, seis millones buscan atención médica cada año. Las mujeres con hemorragia pueden padecer: anemia crónica, dolor pélvico e incapacidad. Este problema médico debilitante afecta sus responsabilidades laborales y familiares.^{1,2}

La hemorragia uterina disfuncional produce cambios en la frecuencia del ciclo menstrual, en su duración, o en la cantidad de la pérdida sanguínea; su diagnóstico es de exclusión, lo que obliga al clínico a descartar, inicialmente, alguna afección orgánica (cuadro 1).³ Esta hemorragia puede catalogarse en dos grandes rubros: debida a causas orgánicas (hemorragia uterina anormal) y producida por anovulación (hemorragia uterina disfuncional).² Las principales causas de hemorragia uterina disfuncional o anovulatoria se enlistan en el cuadro 2.⁴

En relación con su fisiopatología, en un ciclo anovulatorio el cuerpo lúteo no se desarrolla, el ovario pierde su capacidad para producir progesterona pero la producción estrogénica continúa; esta situación trae como consecuencia una proliferación endometrial sin descamación inducida por progesterona que culmine en menstruación. El resultado clínico de esta eventualidad es una hemorragia no cíclica, impredecible e inconsistente en cuanto a volumen. La estimulación estrogénica continua y sin oposición (de la progesterona) produce un crecimiento endometrial inestable excesivamente vascular, sin la suficiente capa estromal que lo soporte, tornándolo frágil y vulnerable; en este contexto la descamación endometrial es irregular, prolongada e impredecible.² En el endometrio de mujeres con hemorragia uterina hay más prostaglandinas (PGE_2 y PGF_2) que en las mujeres con ciclos menstruales regulares.¹ Incluso existe evidencia de que en los trastornos de la homeostasis (coagulación anormal) la proporción de PGE_2/PGF_2 y la de prostaciclina (PGI_2)/tromboxano (TXA_2) están elevadas.¹ Estas prostaglandinas se encuentran en el endometrio y miometrio, y el mecanismo exacto por el que la pérdida sanguínea es elevada aún es especulativo.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

El objetivo específico de esta *Guía de Práctica Clínica* es sistematizar cómo llegar al diagnóstico de la paciente con hemorragia uterina disfuncional y actualizar el conocimiento en relación a las diferentes modalidades de tratamiento.

El objetivo específico de esta *Guía de Práctica Clínica* es sistematizar cómo llegar al diagnóstico de la paciente con hemorragia uterina disfuncional

y actualizar el conocimiento en relación a las diferentes modalidades de tratamiento.

ALCANCE DE LA GUÍA

Mujeres adultas (19 a 44 años de edad). Esta *Guía de Práctica Clínica* está dirigida a médicos generales, médicos de urgencias y especialistas en Ginecología y Obstetricia que se encuentran en contacto con pacientes atendidas en unidades médicas urbanas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se conformó un grupo de expertos en el tema, quienes seleccionaron los temas de interés bajo el formato de pregunta clínica estructurada. El grupo fue capacitado para uniformar la metodología de búsqueda de la información y la estratificación y evaluación de la información recolectada. Se identificaron las palabras clave o MeSH en PubMed. Se consultaron las fuentes de información primaria y secundaria de las bases de datos electrónicas (PubMed, Ovid, Cochrane, TripDatabase y SUMSearch) para ubicar y evaluar inicialmente a las guías de práctica clínica existentes, y en orden seguido a las fuentes secundarias (meta-análisis y revisiones sistemáticas) así como las fuentes de información primaria (estudios clínicos controlados, cohortes, casos y controles y descriptivos). La búsqueda se limitó a los documentos publicados del 2003 a la fecha, señalando específicamente a la población de mujeres de 19 a 44 años edad, con exclusión de las publicaciones donde se evaluaron pacientes obstétricas (MeSH: *obstetric surgical procedures, obstetric labor complications, delivery, obstetric*).

Criterios de inclusión

Para la selección de una guía de práctica clínica o revisiones sistemáticas se utilizaron tres requisitos: a) que fueran recientes (menos de 5 años de publicación), b) que señalaran los grados de recomendación y concentraciones de evidencia, y c) fuentes de información identificadas y relacionadas. En forma complementaria también se buscaron artículos originales obtenidos de sus fuentes primarias.

Criterios de exclusión

Algunos estudios fueron rechazados por no tratar el tema en forma específica, o bien, trataban sólo alguno específico relacionado con el tema. Se

rechazaron también estudios que no estaban en el idioma inglés y español o artículos que no eran accesibles por distintas razones.

Criterios de eliminación

Los artículos seleccionados que, al hacer un análisis de su contenido, no tenían soporte estadístico, no concluían nada respecto al tema, ni servían para orientar el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia uterina.

Modalidad de interpretación y síntesis de la evidencia

Una vez que la información cumplía con los requisitos para ser valorada por los autores, se hizo un análisis de la información y, por consenso entre los mismos, se decidió cuál era la información que se tomaría en cuenta para la elaboración de esta *Guía de práctica clínica*.

Se estableció la aceptación de recomendaciones por el principio de consenso entre los autores directos de la *Guía de práctica clínica*. Cuando ocurrió alguna discrepancia, se recurrió al análisis de los datos originales para la toma de decisiones. En caso de no haber coincidencia, se agregó el comentario de los autores expertos.

RESULTADOS

Preguntas estructuradas, síntesis de la evidencia y recomendaciones

¿Cuál es la estrategia de evaluación en la paciente con hemorragia uterina disfuncional?

La hemorragia uterina disfuncional es un diagnóstico de exclusión, por lo que el clínico debe descartar inicialmente cualquier patología orgánica a endocrinológica.²

Para una adecuada evaluación clínica conviene estratificar por edad a las pacientes, debido a que las de mayor edad incrementan el riesgo de patologías malignas a premalignas.

Edad reproductiva (19 a 39 años de edad)

Aproximadamente, entre 6 y 10% de las mujeres con hemorragia uterina disfuncional tienen hiperandrogenismo con anovulación crónica (síndrome de ovarios poliquísticos), lo cual incluye trastornos en el ciclo menstrual, hirsutismo y obesidad (índice de masa corporal >25 kg/m²). El 65% de las mujeres con hirsutismo y anovulación crónica son obesas.¹¹ En nuestro país, 37.4% de las mujeres tienen sobrepeso y 34.5% obesidad, por lo que al sumar ambas prevalencias, tenemos 71.9% de mujeres de

Aproximadamente, entre 6 y 10% de las mujeres con hemorragia uterina disfuncional tienen hiperandrogenismo con anovulación crónica

20 años y mayores (esto es en mujeres en edad reproductiva) con trastornos en la alimentación.⁵ En las mujeres con obesidad, irregularidades menstruales (oligo u anovulación) y datos de hiperandrogenismo debe descartarse síndrome de ovarios poliquísticos.⁶

En mujeres con rápida progresión de hirsutismo acompañada de virilización debe descartarse un tumor suprarrenal. En la mayoría de los casos, la cuantificación de los concentraciones de testosterona, de sulfato de dehidroepiandrosterona y de 17-hidroxiprogesterona, puede guiar al diagnóstico.⁶

La evaluación debe considerar también la valoración de la biometría hemática, prueba de embarazo, concentraciones de prolactina y de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Cuando se sospecha insuficiencia ovárica prematura la estimación de las concentraciones de FSH será de utilidad.⁷

La anovulación es la causa más frecuente de amenorrea en las mujeres con amenorrea secundaria.⁸ La anovulación crónica que resulta de una disfunción hipotalámica se diagnostica por concentraciones bajas a normales de FSH, y puede ser el resultado de estrés fisiológico, ejercicio en exceso o pérdida de peso.⁷

Las mujeres con amenorrea y prueba negativa de embarazo, concentraciones normales de FSH, TSH y prolactina se catalogan con anovulación.⁴

Mujeres en edad reproductiva tardía (de los 40 años hasta la menopausia)

La incidencia de hemorragia uterina disfuncional se incrementa de manera paralela con la edad, y los ciclos anovulatorios continuos representan la declinación de la función ovárica. En estas mujeres, la causa más frecuente de hemorragia uterina no es precisamente la hiperplasia endometrial ni el cáncer endometrial, sino las patologías intracavitarias, como pólipos endometriales y miomas submucosos. Las mujeres de esta edad con hemorragia uterina disfuncional en quienes se descartó inicialmente alguna causa orgánica, y que persisten con episodios de hemorragia a pesar de haberse indicado un tratamiento adecuado, deben revalorarse en búsqueda de causas malignas o premalignas.⁴

El clínico no debe olvidar la estrecha relación de algunos de los parámetros clínicos de la mujer con hemorragia uterina disfuncional, como la obesidad y la anovulación en la génesis del cáncer endometrial.^{6,8}

La incidencia de hemorragia uterina disfuncional se incrementa de manera paralela con la edad, y los ciclos anovulatorios continuos representan la declinación de la función ovárica.

Recomendaciones

1. La hemorragia uterina disfuncional es un diagnóstico de exclusión, por lo que el clínico debe descartar inicialmente cualquier patología orgánica o endocrinológica.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

2. En mujeres obesas, con irregularidades menstruales y datos de hiperandrogenismo debe descartarse síndrome de ovarios poliquísticos como causa de hemorragia uterina disfuncional .

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

3. En mujeres con rápida evolución del hirsutismo acompañada de virilización debe descartarse un tumor suprarrenal.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

4. La evaluación también debe considerar embarazo, hiperprolactinemia y trastornos tiroideos.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

5. Las mujeres con hemorragia uterina, con una prueba negativa de embarazo, concentraciones normales de FSH, TSH y prolactina se encuentran en anovulación y son susceptibles de intervenciones terapéuticas apropiadas.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

6. La incidencia de hemorragia uterina disfuncional se incrementa de manera paralela con la edad; en estas mujeres las causas más frecuentes de hemorragia uterina anormal son las patologías intracavitarias (pólipos endometriales y miomas submucosos) y las menores la hiperplasia endometrial y cáncer endometrial.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

¿Cuál es la utilidad de la biopsia endometrial en el diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional ?

Mujeres en edad reproductiva (19 a 39 años)

La incidencia de cáncer endometrial aumenta con la edad; en mujeres de 30 a 34 años se reportan 2.3 casos por cada 100,000, y entre las de 35 a 39 años 6.1 casos por cada 100,000.⁴ De cualquier manera, en las mujeres mayores de 35 años se sugiere la evaluación endometrial cuando se requiere descartar la posibilidad de cáncer endometrial. A pesar de que la incidencia de cáncer de endometrio es rara en las mujeres menores de 35 años, las pacientes que no respondan al tratamiento médico son susceptibles de evaluación endometrial.⁴

Mujeres en edad reproductiva tardía (de los 40 años a la menopausia)

La incidencia de cáncer endometrial en mujeres de 40 a 49 años es de 36.2 por cada 100,000 por lo que en las mujeres de esta edad con hemorragia

uterina disfuncional debe evaluarse adecuadamente el endometrio.⁴ Algunos de los factores de riesgo para hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio son: antecedentes familiares de cáncer de colon, obesidad, infertilidad y nuliparidad, entre otros; por tanto, el clínico debe descartar cualquier afección endometrial en mujeres con estos antecedentes (cuadro 3).⁸

Recomendaciones

7. A las pacientes menores a 35 años de edad con hemorragia uterina disfuncional, sin respuesta al tratamiento médico, debe tomárseles biopsia de endometrio.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

8. A las mujeres mayores de 40 años de edad y hemorragia uterina disfuncional también debe tomárseles biopsia de endometrio.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

En mujeres con hemorragia uterina disfuncional ¿Qué pruebas diagnósticas son útiles para evaluación del endometrio?

La biopsia de endometrio es una técnica sencilla, relativamente simple y que puede realizarse en el consultorio; para tal efecto existen varios tipos de cánulas de aspiración endometrial, como: Novak, Randall y Pipelle.

La toma de biopsia con una técnica adecuada resulta en una muestra suficiente para diagnóstico hasta en 97% de los casos y detecta patología endometrial hasta en 67 a 96% de los casos.^{9,19}

En un metanálisis donde se revisó la sensibilidad de la cánula de Pipelle en el diagnóstico de patología endometrial, en comparación con el legrado uterino o la histeroscopia en mujeres con hemorragia uterina disfuncional, se reportó que dicha cánula, en mujeres premenopáusicas, tiene un índice de detección de 91% y en mujeres posmenopáusicas de 99.6%.¹⁰

La histeroscopia de consultorio es una técnica de visualización directa que detecta un alto porcentaje de anomalías intracavitarias.^{11,12} En un trabajo prospectivo y doble ciego en el que se evaluó el ultrasonido transvaginal, la sonohisterografía y la histeroscopia de consultorio en la detección de lesiones intracavitarias, se reportó una sensibilidad y especificidad del ultrasonido transvaginal de 56.3 y 100%; para la sonohisterografía 72% y 87.5%; finalmente, para la histeroscopia 100 y 100%. Los autores concluyen que la certeza diagnóstica de la sonohisterografía es equiparable a la histeroscopia.¹³ Sin embargo, se reporta menos dolor con la sonohisterografía que con la histeroscopia. Desafortunadamente, es una técnica que requiere adiestramiento, y el instrumental necesario para su realización es costoso.

El legrado uterino instrumentado fue, durante muchos años, el patrón de referencia en la evaluación del endometrio. Desafortunadamente, en 10 a 25% de los casos no diagnostica efecciones en el endometrio porque es un procedimiento que se realiza a ciegas; el riesgo de perforación uterina se reporta en 0.6 a 1.3%. Puesto que para su realización se requiere anestesia, el riesgo de complicaciones aumenta; por tanto, en la mujer con hemorragia uterina disfuncional este procedimiento debe dejarse como última instancia diagnóstica en los casos en que la toma de biopsia en el consultorio o la histeroscopia no sean posibles.³

El objetivo de la evaluación de la cavidad uterina en las mujeres con hemorragia uterina disfuncional es: detectar lesiones focales (miomas o adenomiosis) y alteraciones en el endometrio (engrosamiento o pólipos). El ultrasonido transvaginal es una herramienta útil para el diagnóstico de lesiones focales, como los miomas, porque logra detectar afección hasta en 97% de los casos en mujeres premenopáusicas; sin embargo, pierde certeza diagnóstica en lesiones intracavitarias.¹⁴ La evaluación por ultrasonido transvaginal del endometrio que resulte en un grosor mayor de 18 mm es muy sugerente de afección. Si bien este valor es ampliamente aceptado, no existe consenso acerca de este punto de corte.¹⁵ La realización rutinaria del ultrasonido transvaginal es innecesaria en la mujer con hemorragia uterina disfuncional en la visita inicial; sin embargo, debe considerarse mientras los síntomas persistan y, más aún, cuando haya fallado el tratamiento inicial.¹⁶

La evaluación de la cavidad endometrial también puede hacerse con sonohisterografía (ultrasonografía transvaginal) mediante la introducción de 15 mL de solución fisiológica a la cavidad uterina por medio de un catéter de alimentación pediátrica. Esta técnica logra la distensión de dicha cavidad y permite la visualización de pólipos y miomas submucosos.¹⁵

Recomendaciones

9. La biopsia de endometrio con cánulas de aspiración endometrial es una técnica sensible y segura, pero debe considerarse con cautela debido a resultados falsos negativos.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

10. La histeroscopia de consultorio parece ser la mejor prueba en términos de sensibilidad y especificidad en la detección de patología intrauterina. Sin embargo, no hay evaluación en términos de costo-beneficio, además de requerir adiestramiento y equipamiento especial.

(Nivel de evidencia IIb, Grado de recomendación B)

11. El legrado uterino instrumental, debido al riesgo de eventos adversos y costos, debe dejarse como última instancia cuando la toma de biopsia en el consultorio o la histeroscopia no sean posibles.

(Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

12. El ultrasonido transvaginal en mujeres con hemorragia uterina crónica anovulatoria es útil en la evaluación inicial, limita a la histeroscopia de consultorio a los casos positivos o dudosos.

(Nivel de evidencia IIb, Grado de recomendación B)

13. En ausencia de estudios clínicos diagnósticos que estratifiquen a las pacientes con hemorragia uterina disfuncional debe indicarse la secuencia de estudios de imagen (ultrasonido transvaginal o sonohisterografía). Los autores recomiendan que si la evaluación clínica sugiere alteraciones confinadas a la pared uterina (miomas), la prueba se iniciará con ultrasonido transvaginal. Si la sospecha clínica se encamina hacia una lesión intracavitaria (pólips o miomas submucosos) se recomienda realizar inicialmente sonohisterografía.

(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)

¿Qué utilidad tienen las intervenciones farmacológicas en la paciente con hemorragia uterina disfuncional?

Por definición, la hemorragia uterina disfuncional es una alteración anovulatoria; en consecuencia, la atención médica es la alternativa por excelencia. La finalidad del tratamiento es evitar los episodios agudos de hemorragia, prevenir los posibles riesgos (anemia) y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

A las mujeres con hemorragia uterina disfuncional se les puede tratar exitosamente con diversas modalidades terapéuticas.

Los anticonceptivos orales combinados producen atrofia endometrial, lo que hace que disminuya de manera importante la cantidad de hemorragia catamenial y la dismenorrea, además de que pueden utilizarse de manera simultánea como anticonceptivos. Los hormonales orales disminuyen la cantidad de pérdida hemática hasta en 43%.¹ En una revisión sistemática de la bibliografía cuyo objetivo fue evaluar los anticonceptivos orales combinados en mujeres con hemorragia uterina disfuncional, se concluyó que no existe evidencia suficiente para deducir que éstos son benéficos en mujeres con hemorragia uterina disfuncional porque los trabajos existentes al respecto no son elegibles para una adecuada conclusión.¹⁷

Existen contraindicaciones para la prescripción de anticonceptivos orales combinados: hipertensión, diabetes, mujeres mayores de 35 años de edad con tabaquismo positivo o con antecedentes de enfermedad tromboembólica.

La prescripción de antiinflamatorios no esteroides también está indicada porque en las mujeres con hemorragia uterina disfuncional las prostaglandinas se elevan a concentración endometrial. En un metanálisis que incluyó la evaluación de trabajos con asignación al azar y controlados, cuyo objetivo fue evaluar el efecto de los antiinflamatorios no esteroides en las mujeres con hemorragia uterina, se reportó que éstos son más efectivos que el placebo en la reducción de la hemorragia, pero menos efectivos que el ácido tranexámico, danazol o el dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel, aunque se reporta mayor frecuencia de efectos adversos con danazol.¹⁸

Las progestinas cíclicas pueden prescribirse como alternativa para el control de la hemorragia uterina disfuncional si se administran durante 12 a 14 días del ciclo menstrual.⁴ Sin embargo, en un metanálisis donde se evaluó la progesterona cíclica en mujeres con hemorragia uterina disfuncional se concluyó que no existen ventajas con las progestinas para el control de la hemorragia uterina disfuncional si se comparan con danazol, antiinflamatorios no esteroides, o con el dispositivo impregnado con levonorgestrel; sin embargo, el tratamiento con progesterona durante 21 días parece reducir de manera significativa la pérdida sanguínea en pacientes con hemorragia uterina disfuncional; por tanto, este régimen puede administrarse de manera inmediata para el control de la hemorragia y sólo como un tratamiento temporal.¹⁹

El dispositivo intrauterino impregnado con levonorgestrel (DIU-IL) libera diariamente 20 microgramos del medicamento y, aunque inicialmente sólo estaba indicado para anticoncepción, se sabe que por su mecanismo de acción tiene resultados favorables en las pacientes con hemorragia uterina disfuncional. En un metanálisis cuyo objetivo fue la evaluación del DIU-IL en mujeres con hemorragia uterina disfuncional, se reportó que no existen trabajos que comparen al DIU-IL con los tratamientos convencionales para hemorragia uterina disfuncional o con placebo. Sin embargo, se reporta al DIU-IL como mejor opción, en comparación con noretindrona continua. El resultado en cuanto a disminución de pérdida hemática en comparación con la ablación endometrial fue menor con el DIU-IL, pero se reportaron mayores efectos adversos en el grupo de DIU-IL (sangrado intermenstrual y mastalgia).²⁰

Se han utilizado esteroides sintéticos, como el danazol, que tiene una actividad antiestrogénica y antiprogestacional con una débil propiedad andrógena. El danazol suprime los receptores endometriales de estrógenos y progesterona y atrofia el endometrio, lo cual reduce la cantidad de

Las progestinas cíclicas pueden prescribirse como alternativa para el control de la hemorragia uterina disfuncional si se administran durante 12 a 14 días del ciclo menstrual

○ pérdida sanguínea en mujeres con hemorragia uterina disfuncional y produce amenorrea. La terapia con danazol (100 a 200 mg diarios) puede disminuir la hemorragia hasta en 70% y la amenorrea en 20%.²¹ En un metanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y tolerabilidad del danazol en mujeres con hemorragia uterina disfuncional se incluyeron nueve trabajos controlados con asignación al azar; los autores reportaron al danazol como mejor alternativa para el tratamiento de hemorragia uterina disfuncional en comparación con placebo, progestinas, antiinflamatorios no esteroides y anticonceptivos hormonales orales, pero se menciona que los intervalos de confianza son muy amplios. Los efectos adversos se informan con mayor frecuencia en el grupo de danazol. Los autores concluyen que debido a la escasa cantidad de trabajos (que incluyeron un reducido número de pacientes), no es posible emitir una recomendación adecuada para indicarlos en pacientes con hemorragia uterina disfuncional.²²

Recomendaciones

14. No existe evidencia suficiente para afirmar que los anticonceptivos orales combinados, solos o comparados con otros tratamientos (antiinflamatorios no esteroides, danazol, dispositivo intrauterino medicado) sean benéficos para la mujer con hemorragia uterina disfuncional en relación con la disminución de los síntomas.

(Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C)

15. No existen ventajas con las progestinas para control de la hemorragia uterina disfuncional si se comparan con: danazol, antiinflamatorios no esteroides o con el dispositivo impregnado con levonorgestrel; sin embargo, la toma de progesterona durante 21 días parece reducir de manera significativa la pérdida sanguínea en pacientes con hemorragia uterina disfuncional, por lo que este régimen puede administrarse de manera inmediata para el control de la hemorragia, pero sólo como tratamiento temporal.

(Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación B)

16. Es insuficiente la evidencia para señalar que el DIU-IL sea la mejor opción, en comparación con noretindrona continua en mujeres con hemorragia uterina disfuncional; pero se reportan mayores efectos adversos con el DIU-IL.

(Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C)

17. El danazol es una mejor alternativa para el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional, en comparación con: placebo, progestinas, antiinflamatorios no esteroides y anticonceptivos hormonales orales, pero con mayores efectos adversos. Debido al pequeño número de trabajos, no es posible emitir una recomendación adecuada para su uso en la práctica clínica en pacientes con hemorragia uterina disfuncional .

(Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B)

¿Cuál es la utilidad de las intervenciones instrumentadas en el tratamiento de la paciente con hemorragia uterina disfuncional?

Existen diferentes opciones que el clínico debe evaluar de manera específica según la edad de la paciente y su deseo reproductivo.

Legrado uterino instrumentado

El legrado uterino instrumentado fue, durante varios años, el método diagnóstico y terapéutico más utilizado en pacientes con hemorragia uterina disfuncional. Sin embargo, en la actualidad no existen estudios clínicos controlados que comparen el legrado uterino instrumentado con otras modalidades de tratamiento en la paciente con hemorragia uterina disfuncional.³

Ablación endometrial

Puede realizarse mediante diferentes técnicas: fotocoagulación, electrocoagulación o resección por histeroscopia. En una revisión al respecto, de ablación endometrial y hemorragia uterina disfuncional, se informó que en un periodo de estudio de 6.5 años, se encontró una tasa de satisfacción de 85% con incidencia de 10% de pacientes que tuvieron que recurrir a la histerectomía como tratamiento definitivo para hemorragia uterina disfuncional, y otro 10% que tuvo que recurrir, nuevamente, a la ablación por falla inicial del mismo.³

Histerectomía

La histerectomía representa la solución y el tratamiento permanente para la mujer con hemorragia uterina disfuncional que se asocia con altos niveles de satisfacción en pacientes con una selección estricta. En mujeres que no desean más embarazos y en las que se han utilizado diferentes opciones terapéuticas (médicas o quirúrgicas) sin respuesta satisfactoria, quizás la histerectomía represente la mejor opción, aunque ésta sea la de mayor riesgo de complicaciones.³

La histerectomía representa la solución y el tratamiento permanente para la mujer con hemorragia uterina disfuncional que se asocia con altos niveles de satisfacción en pacientes con una selección estricta.

En un metanálisis de evaluación de efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento médico (oral o intrauterino) en comparación con el quirúrgico (ablación endometrial e histerectomía total abdominal) en pacientes con hemorragia uterina disfuncional que incluyó ocho ensayos clínicos controlados con asignación al azar, se reportó que en comparación con el tratamiento oral, la resección o ablación endometrial fue significativamente más efectiva para controlar la hemorragia a cuatro meses de seguimiento (OR 10.62, CI 95% 5.30-21.27). Cuando se comparó al

dispositivo intrauterino impregnado con levonorgestrel con la ablación endometrial o la histerectomía a un año de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a satisfacción o calidad de vida. Los autores concluyen que la cirugía (especialmente la histerectomía) reduce de manera significativa la hemorragia (en seguimiento de un año); sin embargo, el DIU-IL parece mejorar de igual manera la calidad de vida en las mujeres con hemorragia uterina disfuncional.²³

Recomendaciones

18. El legrado uterino instrumentado es la intervención diagnóstica y terapéutica más utilizada en nuestro medio, no cuenta con la suficiente evidencia científica acerca de su utilidad, sola o comparada con otras intervenciones.

(*Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C*)

19. La ablación endometrial sólo está indicada en mujeres con paridad satisfecha y que no desean la histerectomía total abdominal. Si se compara con el tratamiento médico, resulta ser significativamente más efectiva para controlar la hemorragia a cuatro meses de seguimiento, sin evidencia de efectividad a más largo plazo. No hay diferencia en un año respecto a la calidad de vida, al compararse con el DIU-IL.

(*Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B*)

20. Para las mujeres que tienen satisfecho su deseo reproductivo, y en las que se han utilizado las diferentes opciones terapéuticas (médicas y quirúrgicas) sin respuesta satisfactoria a su problema, la histerectomía representa la mejor opción al ser curativa y mejorar la calidad de vida, aunque con mayor riesgo de complicaciones.

(*Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B*)

Anexo 1

GLOSARIO DE DEFINICIONES OPERACIONALES

Hemorragia uterina (*uterine hemorrhage*). Hemorragia de los vasos uterinos que suele manifestarse como hemorragia vaginal.

Metrorragia (*metrorrhagia*). Hemorragia uterina anormal no relacionada con la menstruación, casi siempre en mujeres sin ciclos menstruales regulares. Esta hemorragia irregular e impredecible se debe a endometrio disfuncional. Se utiliza como término de entrada para los siguientes *items*: hemorragia intermenstrual (*intermenstrual bleeding*), hemorragia uterina disfuncional (*dysfunctional uterine bleeding*), hemorragia entre períodos (*bleeding between periods*), manchado (*spotting*).

Menorragia (*menorrhagia*). Hemorragia uterina excesiva durante la menstruación. Se utiliza como término de entrada para hipermenorrea (*hypermenorrhea*).

Ciclo menstrual (*menstrual cycle*). Periodo que va desde el comienzo de la menstruación hasta la próxima, en una mujer con ovulación. El ciclo menstrual es regulado por la interacción del hipotálamo, hipófisis, ovarios y aparato genital. El ciclo menstrual se divide, por la ovulación, en dos fases: folicular y lútea. Con base en la respuesta del endometrio, el ciclo menstrual se divide en fase proliferativa y fase secretora.

Menstruación (*menstruation*). Descarga periódica del endometrio asociada con hemorragia menstrual en ciclo ovulatorio. La menstruación es debida a la declinación de la progesterona circulante y ocurre en la fase lútea tardía debido a la lutelisis del cuerpo lúteo.

Alteraciones menstruales (*menstruation disturbances*). Variaciones en la menstruación que pueden ser indicativas de enfermedad. Se utiliza como término de entrada para los siguientes *items*: alteraciones menstruales (*menstruation disturbances*), desórdenes de la menstruación (*menstruation disorders*), menstruación retrógrada (*retrograde menstruation*), polimenorrea (*polymenorrhea*), hipomenorrea (*hypomenorrhea*).

Anexo 2

ESTRATEGIA DE SUSQUEDA

Metanálisis (dos publicaciones)

“Uterine Hemorrhage”[Mesh] NOT (“Obstetric Surgical Procedures”[Mesh] OR “Obstetric Labor Complications”[Mesh] OR “Delivery, Obstetric”[Mesh]) AND ((“2003” [PDAT]: “2008”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND “female”[MeSH Terms] AND Meta-Analysis[ptyp] AND “adult”[MeSH Terms:noexp]).

Estudios clínicos controlados (105 publicaciones)

“Uterine Hemorrhage” [Mesh] NOT (“Obstetric Surgical Procedures” [Mesh] OR “Obstetric Labor Complications”[Mesh] OR “Delivery, Obstetric”[Mesh]) AND ((“2003” [PDAT] : “2008”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND “female”[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND “adult”[MeSH Terms:noexp]).

Metabuscador de evidencia clínica (6 publicaciones)

((“uterine haemorrhage”[All Fields] OR “uterine hemorrhage”[MeSH Terms] OR (“uterine” [All Fields] AND “hemorrhage”[All Fields]) OR

“uterine hemorrhage”[All Fields] AND systematic[sb]) NOT (“Obstetric Surgical Procedures” [Mesh] OR “Obstetric Labor Complications” [Mesh] OR “Delivery, Obstetric” [Mesh]) AND ((“2003”[PDAT]: “2008”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND “female”[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial [ptyp] AND “adult”[MeSH Terms:noexp]).

Anexo 3

CUADROS

Cuadro 1. Principales causas de hemorragia uterina normal.³

Causas

- Miomatosis uterina
- Pólips endometriales
- Hiperplasia endometrial o carcinoma
- Neoplasia cervical o vaginal
- Endometritis
- Adenomiosis
- Coagulopatías:
 - Enfermedad de von Willebrand.
 - Anomalías plaquetarias.
 - Púrpura trombocitopénica
- Enfermedades sistémicas
- Causas iatrogénicas y medicamentosas

Cuadro 2. Principales causas de anovulación.⁵

Causas

Fisiológicas:

- Adolescencia
- Perimenopausia
- Embarazo
- Lactancia

Patológicas:

- Anovulación hiperandrogénica (hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos)
- Disfunción hipotalámica
- Hiperprolactinemia
- Hipotiroidismo
- Enfermedad pituitaria primaria
- Insuficiencia ovárica prematura
- Iatrogénica (secundaria a radiación o quimioterapia)

Cuadro 3. Factores de riesgo independientes para hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en mujeres con hemorragia uterina disfuncional.¹⁸

Factor	Prevalencia	RR (95%-CI)
Todas las pacientes	4.9%	
Peso > 90 kg	12.7%	5.5 (29-10.6)
Edad > 45 años	7.9%	3.1 (1.5-6.1)
Peso > 90 kg y edad > 45 años	22.2%	
Peso > 90 kg y edad < 45 años	2.3%	
Historia familiar de cáncer de colon		5.0 (1.3-19.1)
Infertilidad		3.6 (1.3-9.9)
Nuliparidad		2.8 (1.1-7.2)
Historia familiar de cáncer de endometrio		5.8 (1.1-28.6)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Casablanca Y. Management of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:219-34.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2004 p.547-72.
3. Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical Practice Guidelines, Clinical practice gynaecology and the reproductive endocrinology infertility committee, number I, August 2001: guidelines for the management of abnormal uterine bleeding.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. number 14, March 2000: management of anovulatory bleeding.
5. Olaiz FG, Rivera OJ, Shamah LT, Rojas R, Villalpando HS, Hernández AM, Sepúlveda AJ. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2004;82:S33-39.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-25.
9. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;33:76-78.
10. Dijkhuizen Fp, Mol BW, Brodmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;15:89:1765-72.
11. Goldstein SR. Abnormal uterine bleeding: the role of ultrasound. *Radiol Clin North Am* 2006;44:901-10.
12. Batzer FA. Abnormal uterine bleeding: imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium before minimally invasive surgery-the case for transvaginal ultrasonography. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:9-11.
13. Kelekci S, Kaya E, Alan M, Alan Y, Bilge U, Mollamahmutoglu I. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005;84:682-6.
14. HOD Critchley, P Warner, AJ Lee, S Brechin, J Guise and B Graham. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess* 2004;8(34).

15. (Finnish Médical Society Duodecim. Gynaecological ultrasound examination. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2005 May 4 [Various]. available in: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8239&nbr=004597&string=abnormal+AND+uterine+AND+bleeding).
16. Amann M, Anguino H, Bauman RA, Cheung ML, Harris S, Kennedy J, Kivnick S, Lim A, Moore O, Munro M, Musoke L, Solh S. Chronic abnormal uterine bleeding in nongravid women. Pasadena (CA): Kaiser Permanente Southern California; 2006 Dec 91 p. [344 references]. available in: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10889&nbr=005687&string=abnormal+AND+uterine+AND+bleeding.
17. Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev, 2008;(2)CD000154.
18. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4)CD000400. (Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C).
19. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD001016.
20. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD002126 (Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C).
21. Need JA, Forbes KL, Milazzo L, McKenzie E. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). Aust NZ J Obstet Gynecol 11992;32:346-52.
22. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007;18(3):CD001017.
23. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2 Art. No.:CD003855 001:10.1002/14651858.CD003855:pub2.