



Revisión de Conjunto

Actualización sobre el sangrado menstrual abundante

Update on heavy menstrual bleeding

Jorge Fernández Parra^{1,2}; Covadonga Álvarez López³, Sonia Martínez Morales⁴

¹ Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ² Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

³ Hospital Universitario de la Paz. Madrid. ⁴ Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

Resumen

Antecedentes: el sangrado menstrual abundante (SMA) es un problema frecuente que afecta a la calidad de vida. Su prevalencia le confiere una gran repercusión sanitaria, social y económica. El objetivo de este artículo es actualizar los conocimientos en el diagnóstico y tratamiento del SMA.

Material y métodos: revisión sistemática de la literatura en el diagnóstico, epidemiología y tratamiento del SMA, se realizaron búsquedas bibliográficas en MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, Cochrane y las Guidelines internacionales y nacionales en los últimos 12 años hasta enero 2020.

Resultados: la revisión de la literatura incluyó 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el caso del tratamiento y diagnóstico del SMA (aparte de las revisiones Cochrane y Nice). Se han actualizado los datos del tratamiento médico y quirúrgico: histerectomía y resección-ablación endometrial, así como la comparación entre los diferentes tratamientos

Conclusiones: la SMA es un problema frecuente con alto coste para la mujer. El tratamiento debe tener en cuenta las necesidades de la mujer, sus deseos reproductivos y de conservación del útero. El tratamiento con AINEs o con ácido tranexámico es la primera línea de tratamiento. El DIU de levonorgestrel es el más eficaz tratamiento seguido de los anticonceptivos hormonales combinados.

La opción quirúrgica es la última línea de tratamiento. Si bien la histerectomía es la cirugía definitiva, debería ser considerada la última opción. La ablación endometrial con dispositivos de segunda generación ha demostrado una alta eficacia, con escasas complicaciones y una rápida recuperación de la paciente a su vida normal y laboral.

Palabras clave:

Sangrado menstrual abundante (SMA). Menorragia. DIU levonorgestrel. Histerectomía. Ablación endometrial. Resección endometrial.

Abstract

Background: Heavy menstrual bleeding (HMB) is a frequent and undervalued problem that affects the quality of life. Its prevalence gives it a great health, social and economic impact. The objective of this article is to update the knowledge in the diagnosis and treatment of HMB.

Material and methods: Review of the literature on the diagnosis, epidemiology and treatment of HMB, bibliographic searches were conducted in MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, Cochrane and the international and national Guidelines in the last 12 years until January 2020.

Results: The literature review included 20 randomized controlled trials (RCT's) in the case of the treatment and diagnosis of HMB (apart from the Cochrane and Nice reviews), Therefore, have been updated data on non-hormonal medical treatment, hormonal treatment, treatment Surgical: hysterectomy and resection-endometrial ablation of first and second generation, as well as the comparison between different treatments.

Conclusions: HMB is a frequent problem that comes at high cost for women. The treatment must take into account the woman's needs, her reproductive desires and conservation of the uterus, as well as the costs. Treatment with NSAIDs or tranexamic acid is the first line of treatment. LNG-IUS is the most effective treatment for HMB, followed by combined oral contraceptive.

The surgical option could be considered as the last line of treatment. Although hysterectomy is the definitive surgery, should be considered the last option. Endometrial ablation with second generation devices has demonstrated high efficacy, with few complications and a rapid recovery of the patient to her normal and working life.

It is necessary to conduct studies in Spain that address the incidence of this problem. Finally, we must incorporate all therapeutic options to be offered to women, and that she can choose between them.

Key words:

Heavy menstrual bleeding (HMB). Menorrhagia. LNG-IUS. Hysterectomy. Endometrial ablation. Endometrial resection.

Recibido: 06/04/2020
Aceptado: 14/04/2020

Fernández Parra J, Álvarez López C, Martínez Morales S. Actualización del sangrado menstrual abundante. Prog Obstet Ginecol 2020;63(2):68-80.

Correspondencia:

Jorge Fernández Parra
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2
18014 - Granada
e-mail: jorge.fernandez.parra.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

El sangrado menstrual abundante es una causa frecuente de consulta médica, que representa un tercio de las consultas al ginecólogo, incrementándose al 70% en mujeres peri y posmenopáusicas (1). En los Estados Unidos tiene una prevalencia anual de 53% mujeres entre 18 y 50 años (2), con un coste directo estimado en el año 2005 de 1.000 millones de dólares (3). Las pérdidas anuales por paciente superan los 2.000\$, considerando la baja laboral y el coste del tratamiento (4). En Europa la incidencia es del 27,2%, con una mayor frecuencia de consulta al médico (54%) (5).

El SMA repercute en la salud de la mujer y afecta la calidad de vida interfiriendo en el ámbito familiar, social y laboral, lo cual tiene un impacto importante en su bienestar físico, psíquico y social. Este problema es infravalorado en ocasiones por la propia mujer.

Actualmente tenemos suficientes medios diagnósticos para detectar las causas del sangrado menstrual abundante (SMA) y establecer un tratamiento adecuado a las necesidades reproductivas de las pacientes con tratamientos farmacológicos o mínimamente invasivos.

El objetivo de este artículo es actualizar los conocimientos en el diagnóstico y el tratamiento de un síntoma frecuente que afecta a la salud y a la calidad de vida de las mujeres, con una alta repercusión económica, como es el SMA.

TERMINOLOGÍA

Para el sangrado menstrual excesivo se han utilizado términos diferentes como hipermenorrea, menorragia, hipermenorragia, menometrorragia, polimenorragia, o polimenorrea, diferenciando algunos términos el sangrado abundante del duradero (más de 7 días de duración), incluyendo en algunos casos ambos conceptos. Estas definiciones varían entre países y entre los propios ginecólogos (6).

Si bien el término menorragia era el más utilizado, la amplia variabilidad de términos producía una confusión que fue resuelta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en 2011 (7), definiendo el término adecuado: sangrado menstrual abundante en vez de menorragia o los términos mencionados anteriormente.

El sangrado menstrual abundante define conceptualmente el problema, pero plantea una primera cuestión que es la definición del exceso de sangrado. Clásicamente se ha definido como el sangrado menstrual mayor de 80 ml por ciclo (8), que difícilmente es llevada a la práctica puesto que la cuantificación del sangrado debe realizarse mediante el método de la hematina alcalina. Además, hay escasa relación entre la percepción de la mujer y la cantidad de sangre objetivada, ya que solo el 34% de las muje-

res que consultaron por SMA tenían una pérdida mayor de 80 ml (9). De forma que se propusieron medios semi-objetivos mediante tablas pictográficas como la publicada por Higham et al (10), que es poco utilizada en la práctica clínica, aunque sí en investigación. Es frecuente valorar la cantidad del sangrado con preguntas abiertas acerca del número de compresas o tampones utilizados en cada menstruación (6).

Cuando una mujer refiere reglas abundantes y además tiene anemia, debemos considerar que tiene un sangrado menstrual excesivo. Sin embargo, aunque no objetivemos este aumento de cantidad ni la repercusión hematológica, hay que tener en consideración la afectación de la calidad de vida de la mujer independientemente de la cantidad del sangrado.

Por este motivo, la FIGO en 2011 llega al acuerdo de considerar como SMA aquel sangrado menstrual que la mujer considera abundante y afecta a su salud y calidad de vida (11).

EPIDEMIOLOGÍA, REPERCUSIONES EN LA SALUD Y CALIDAD DE VIDA

Aunque el SMA es un síntoma frecuente en las consultas de ginecología, es difícil establecer la incidencia en la población general. En Inglaterra y Gales se estima que 80.000 mujeres son remitidas al segundo nivel de asistencia por SMA cada año, lo que supone el 20% de las consultas de ginecología y aproximadamente 30.000 intervenciones quirúrgicas (12).

Un estudio realizado en China refiere una incidencia del 18,2% en mujeres entre 18 y 50 años (13). Es de reseñar que solo el 18,9% de estas mujeres consultaron con el médico acerca de este problema. En Europa la incidencia es mayor (27,2%), consultando el 54% de las mujeres con SMA (5). En un estudio realizado en España (registro SANA), menos de la mitad de las mujeres que presentan SMA acuden a consulta por iniciativa propia, al asumir su patrón de sangrado como normal (14).

Entre el 4 y el 8% de las mujeres tienen menstruaciones de más de 7-8 días, refiriendo un sangrado excesivo el 4-9% en países en desarrollo (15), contrastando con la prevalencia reportada por la Organización Mundial de la Salud, que varía entre el 8% en Siria y el 27% en Colombia (16,17).

La edad en que la incidencia es mayor difiere entre los diferentes estudios. Hay autores que refieren mayor incidencia entre los 40-45 años (32%) (18), aunque otros no encuentran diferencias significativas en los distintos grupos etarios, a pesar de encontrar mayor incidencia en menores de 24 años, con un 20%.

No hay causas estructurales en la mayoría de las mujeres que consultan por SMA (64,6%), aunque el pólipo es la patología que más se asocia con este síntoma (16%) (19).

El SMA es un problema sanitario frecuente y de gran relevancia en la calidad de vida de la mujer, que se ve afectada negativamente tanto en el aspecto físico como en el aspecto social y emocional (20).

La anemia y la ferropenia aumentan los niveles de cansancio, disminuye el rendimiento académico y laboral y repercute en la vida social, profesional y familiar. Este problema condiciona el aislamiento social de la mujer, rechazo de prácticas deportivas o al aire libre, cambios en la vestimenta, y limitación de las relaciones sexuales (21,22).

Además del coste laboral asociado, genera un importante impacto económico sobre el sistema sanitario, tanto en tratamientos farmacológicos como quirúrgicos. El coste a 5 años en España del dispositivo intrauterino (DIU) de Levonorgestrel es de 1.531€ por mujer con SMA (23), siendo el tratamiento más coste-efectivo frente a los anticonceptivos o la progesterona (24).

La mayoría de los estudios comparan los costes del tratamiento farmacológico, el DIU-LNG y las diferentes opciones quirúrgicas: ablación endometrial o histerectomía (25-28).

El SMA afecta a la calidad de vida de las mujeres. Hay numerosas publicaciones que valoran la calidad de vida en las pacientes con SMA con distintas escalas. La más empleada es el Short Form Questionnaire (SF-36), que consta de 36 preguntas sobre 8 esferas que incluyen aspectos sociodemográficos (edad, educación, situación económica), aspectos obstétricos (embarazos, paridad) y características de la menstruación, así como problemas médicos o ginecológicos. Otras escalas validadas son Brief Fatigue Inventory (BFI), Menorrhagia Impact Questionnaire (MIQ), Menorrhagia Multi-Attribute Scale (MMAS) o la EQ5D, que está validada en su traducción al español. Ninguna de estas escalas tiene una recomendación específica para el SMA (29).

Sería recomendable impulsar valoraciones de calidad de vida y de satisfacción de la paciente que integran cuestionarios validados como SF-36 con cuestionarios *ad hoc*, específicos para SMA, que posteriormente permitan su validación.

CAUSAS DEL SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE

Las causas del sangrado menstrual anormal se han dividido en dos grandes grupos (30) (Tabla I):

- Anomalías estructurales: pólipo, adenomiosis, leiomioma y malignidad (incluye la hiperplasia), realizando un acrónimo que la FIGO escribe como PALM y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia como PALMA.
- Anomalías no estructurales: coagulopatías, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénica y no clasificada (COEIN para la FIGO e INDICE para la SEGO).

La causa más frecuente de SMA es el trastorno ovu-

latorio (57,7%). De las causas estructurales, el pólipo es la patología más frecuente (16,2%), seguido del mioma (12%) y de la adenomiosis (4,9%) (19).

DIAGNÓSTICO

Historia clínica

El paso inicial en el diagnóstico del SMA es la realización de una adecuada y completa anamnesis (NE: IIb-B). Es importante tener en cuenta que factores como la edad, especialmente la premenopausa y la adolescencia, la obesidad, la multiparidad o el bajo nivel socioeconómico, pueden predisponer al SMA (13,31,32).

La anamnesis se debe centrar en la cantidad, la duración, las características y cronología del sangrado, la presencia de otros síntomas y la repercusión sobre la calidad de vida de la paciente. Tenemos que conocer los deseos reproductivos de la paciente a corto y largo plazo. Es importante preguntar sobre la presencia de síntomas asociados, tales como la dismenorrea, que puede sugerir una adenomiosis, o la tendencia al sangrado en otras localizaciones o hematomas, que debe hacernos sospechar una coagulopatía.

Estimación de la cantidad del sangrado menstrual

Existen múltiples métodos para estimar la cantidad del sangrado menstrual (29), como la recolección del material sanitario utilizado y análisis de la sangre contenida (método de la hematina alcalina), utilizados solo en investiga-

Tabla I.

Clasificación actual FIGO con la modificación de la SEGO (PALMA/INDICE)

Anomalías estructurales	
P	Pólipo
A	Adenomiosis
L	Leiomioma
Ma	Malignidad/hiperplasia
Anomalías no estructurales	
In	Inespecífica/inclasificable
D	Disfunción ovulatoria
I	Iatrogénica
C	Coagulopatía
E	Endometrial

ción clínica, por ser los más complejos de realizar, aunque los más objetivos.

Para el clínico, el aumento del sangrado respecto a los ciclos anteriores y la descripción del número de compresas o tampones utilizados es el método más sencillo y el más utilizado, aunque puede aumentarse la objetividad con el uso de pictogramas (10).

La información por parte de la mujer sobre el aumento de la cantidad del sangrado menstrual es suficiente para iniciar el estudio del problema.

Exploración clínica

Debe realizarse la inspección general con una valoración de la coloración de piel y mucosas, una palpación abdominal y una exploración ginecológica con visualización cervical y vaginal con espéculo, además de una exploración pélvica con tacto bimanual.

Debemos descartar que el sangrado provenga de la vagina, el cérvix, la uretra, la vejiga o el recto.

Laboratorio

- Hemograma y estudio de anemia: se debe realizar un hemograma, y ferritina para descartar una anemia asociada a déficit de hierro (33).
- Test de gestación: en mujeres en edad fértil, es preciso descartar la presencia de una gestación mediante la determinación de beta HCG en la orina.
- Hormonas: la analítica hormonal no está indicada en el SMA, salvo que sospechemos patologías concretas como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), estados hiperandrogénicos, hiperprolactinemia o signos clínicos de patología tiroidea (33).
- Estudio de coagulación: solo se debe realizar si la historia personal o familiar es sugerente de coagulopatía, en casos de SMA desde la menarquia, historia personal de tendencia al sangrado tras extracciones dentales u otras intervenciones, epistaxis, gingivorragia o aparición de hematomas. La forma más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, que está presente en el 10-20% de las pacientes con SMA. Otras patologías, como la leucemia, la anemia aplásica o la púrpura trombocitopénica idiopática, tienen una baja prevalencia.

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen ayudan en la investigación del SMA de causa orgánica, permitiendo diagnosticar las anomalías estructurales o descartarlas.

- La ecografía transvaginal debe ser considerada de primera línea en el diagnóstico de las anomalías estruc-

turales causantes del SMA, pues presenta valores de sensibilidad y de especificidad del 95 y 94% respectivamente (34).

- La exploración ecográfica puede combinarse con la sonohisterografía, pues se trata de una prueba poco invasiva, bien tolerada y que es capaz de diagnosticar con mayor precisión alteraciones en el contorno de la cavidad uterina, tales como pólipos o miomas submucosos, mejorando así el rendimiento de la ecografía (35), teniendo para este diagnóstico una sensibilidad del 89-94% y una especificidad del 81-100% (36,37). La ecografía 3D puede contribuir a un mejor diagnóstico de la patología intrauterina: pólipos, miomas, etc.
- La resonancia magnética nuclear (RMN) es el *gold standard* para el diagnóstico por imagen de la adenomiosis pero, dado su elevado coste, y que no siempre está disponible, puede considerarse una prueba de segunda línea, pues la ecografía muestra una sensibilidad y especificidad ligeramente inferiores pero sin diferencias significativas (38). También puede ser empleada para el diagnóstico de formaciones uterinas que no son claramente visibles en la ecografía.
- La visualización directa de la cavidad mediante histeroscopia deberá indicarse cuando se sospecha una patología intrauterina susceptible de tratamiento, como los pólipos o los miomas submucosos (39). También está indicada cuando sospechemos una patología endometrial que requiera una valoración visual directa y una biopsia dirigida, sobre todo para descartar malignidad (40). Presenta una tolerancia aceptable y bajo riesgo de complicaciones. La disponibilidad de nuevos dispositivos que permiten el tratamiento de miomas y pólipos de mayor tamaño sin necesidad de dilatación cervical y con anestesia local permite la realización de procedimientos quirúrgicos de forma ambulatoria en la misma consulta de histeroscopia, siguiendo el principio de ver y tratar en el mismo acto (41).

Histología

La anatomía patológica proporciona una confirmación del diagnóstico, y es importante ante la sospecha de malignidad.

Se debe realizar una biopsia endometrial, preferentemente por histeroscopia, en los siguientes casos:

- En mujeres con SMA y factores de riesgo de cáncer de endometrio como hiperestronismo mantenido [síndrome de ovario poliquístico (SOP), diabetes, obesidad o nuliparidad], con cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch o en tratamiento con tamoxifeno.
- En mujeres con edad superior a 45 años y sangrado

intermenstrual persistente o que presenten una falta de respuesta al tratamiento.

La biopsia endometrial por aspiración no es útil para el diagnóstico de pólipos endometriales o miomas, ni tampoco en el caso de lesiones focales. Además, en un 20% no es posible la entrada en la cavidad (41).

Según las últimas recomendaciones de la guía NICE para el SMA, cuando hay sospecha de miomas, pólipos o patología endometrial la histeroscopia en consulta es la prueba indicada (39).

Cronología del diagnóstico

La primera aproximación en el estudio del SMA debe ser la realización de una historia clínica adecuada recabando información sobre el tipo, la cronología y la cantidad del sangrado, así como su repercusión en la calidad de vida de la paciente.

Una vez constatada la sospecha de SMA se debe solicitar un hemograma y ferritina.

No está indicado solicitar estudios hormonales o de coagulación, a menos que haya una sospecha clínica de patologías que así lo requieran.

La primera prueba complementaria que se debe realizar es la ecografía, preferentemente transvaginal, que es una técnica accesible, poco costosa y no invasiva. La sonohisterografía puede mejorar el rendimiento de la ecografía en casos dudosos.

En caso de sospecha de patología intracavitaria, se debe realizar una histeroscopia en consulta.

En pacientes con más de 45 años o con factores de riesgo, la realización de la histeroscopia y de biopsia dirigida es preferible a la toma de biopsia endometrial a ciegas con cánula de aspiración, pero siempre habrá que tener en cuenta la disponibilidad de la técnica en cada centro.

En pacientes jóvenes, el estudio básico, una vez descartado el embarazo, es anamnesis, exploración, analítica (descartando una alteración de la coagulación) y ecografía.

La RMN debe quedar como prueba de segunda línea en casos muy concretos en los que esté justificada.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del SMA incluyen la disminución de la cantidad de sangrado menstrual, la corrección de la anemia, la prevención de recurrencias y la mejora de la calidad de vida. El tratamiento debe basarse en el estado de salud y reproductivo de la paciente, y siempre teniendo en cuenta la opinión de la paciente una vez que esta ha sido adecuadamente informada de las diferentes opciones, sus ventajas, inconvenientes y posibles efectos adversos.

El tratamiento médico ha sido tradicionalmente el tra-

tamiento de primera línea. Cuando fracasa, el tratamiento quirúrgico del SMA es de elección. El tratamiento definitivo es la histerectomía, pero este es un procedimiento quirúrgico mayor con complicaciones emocionales y físicas significativas, así como con importantes costes sociales y económicos. En los últimos años se han desarrollado técnicas quirúrgicas menos invasivas, como la resección y la ablación del endometrio, con el objetivo de mejorar los síntomas menstruales, al eliminar o extirpar el espesor completo del endometrio, y que se van a revisar en profundidad en este artículo.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe considerarse cuando no se han identificado anomalías estructurales, o bien, ante la presencia de una patología como los miomas, para el control del sangrado uterino anormal. Como hemos comentado, la elección del tratamiento más adecuado depende de diversos factores, que incluyen la preferencia de la paciente, el deseo genésico, la existencia de comorbilidades y las contraindicaciones que pudieran desaconsejar alguno de los tratamientos (42).

Tratamiento farmacológico no hormonal

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: AINE (antiinflamatorios no esteroideos)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más utilizados son el ácido mefenámico, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, meclofenato y diclofenaco. Una de sus ventajas es la absorción oral rápida y un efecto clínico también muy rápido. Actúan por inhibición de la ciclooxigenasa en la cascada del ácido araquidónico, con la consiguiente inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y el incremento de los niveles del tromboxano A2 (43). Todo ello conduce a una vasoconstricción y a un incremento de la agregación plaquetaria.

La reducción del sangrado menstrual tratado con AINE, considerado de manera global, es de un 30% (42).

La última revisión Cochrane del 2019 (44) concluye que:

- Para el tratamiento del SMA ovulatorio, los AINE son más efectivos que el placebo, pero menos que el ácido tranexámico o el DIU-LNG.
- Los AINE presentan una tendencia no significativa a ser más eficaces que la progesterona en fase lútea o que el etamsilato y la píldora anticonceptiva oral en los SMA ovulatorios.

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

No hay datos que demuestren la superioridad de uno u

otro AINE en la reducción del sangrado (nivel de evidencia [NE]: Ib-A).

Antifibrinolíticos

En mujeres con SMA se ha detectado mayor concentración de activadores del plasminógeno (enzimas que favorecen la fibrinólisis y la disolución de los coágulos) en el endometrio, por lo que si se bloquean estos activadores se reducen las pérdidas menstruales. Los antifibrinolíticos desplazan de la superficie de la fibrina el plasminógeno y previenen su activación, inhibiendo la disolución de la trombosis.

ÁCIDO TRANEXÁMICO

Es activo por vía oral. Varios estudios demuestran que reduce en el 50% la pérdida sanguínea en mujeres con SMA, mejorando la calidad de vida, con una percepción subjetiva satisfactoria de mejoría de un 80% en las usuarias, sobre todo en ciclos ovulatorios (45,46). En el SMA agudo el uso oral de ácido tranexámico a dosis de 1 gr/6-8 horas disminuye el sangrado a las 2-3 horas de su administración.

Tres revisiones, una de Cochrane en el 2000 (47), otra del 2003 (48) y otra en el 2018 (49), que analizan 25 trabajos y 17 ensayos clínicos aleatorizados, concluyen que la terapia con antifibrinolíticos, y en concreto con el ácido tranexámico, reduce entre un 40% y un 50% la pérdida sanguínea. El ácido tranexámico es más eficaz que el placebo, los AINE, el ácido épsilon aminocaproico, el etamsilato y los gestágenos orales en fase lútea, pero menos que el DIU-LNG (49).

Los riesgos y efectos secundarios del uso de ácido tranexámico son: náuseas, vómitos y diarreas, las cuales disminuyen con la reducción y el alargamiento de los períodos

entre dosis, sin aumento significativo de los efectos adversos comparándolo con el placebo u otros tratamientos. Se describen alteraciones visuales para los colores. En la valoración sobre el riesgo de tromboembolismo venoso, concluyen que hay un discreto aumento de riesgo sin significado estadístico. Esta revisión informa de un riesgo del 15% de necrosis y trombosis de los miomas uterinos, en relación con un 4% en mujeres no expuestas al ácido tranexámico (50).

ÁCIDO ÉPSILON AMINOCAPROICO

Es un antifibrinolítico del cual hay menos experiencia y peores resultados. Es activo por vía oral. Tiene un uso limitado por sus efectos gastrointestinales y en la actualidad no se recomienda.

Otros fármacos

ETAMSILATO (CICLOHEXADIENOLONA SULFONATO DE DIETILAMINA)

Fue considerado durante mucho tiempo como un antifibrinolítico, pero tiene una acción farmacológica hemostática, reduciendo el tiempo de sangría (corrige una función adhesiva plaquetaria anormal) y tiende a mejorar la fragilidad y permeabilidad capilar alteradas.

La reducción objetiva del sangrado menstrual es del 20%. Una revisión del 2006 (51) confirma una efectividad ligeramente inferior a los AINE en el manejo del SMA, con una buena tolerancia. Está contraindicado en porfiria.

El tratamiento no hormonal se considera como primera línea en pacientes con SMA que presenten ciclos ovulatorios, tengan deseos genésicos o limitación al tratamiento hormonal (Tabla II).

Tabla II.
Preparados, dosis y eficacia en la reducción del sangrado

Tratamiento	Dosis	Eficacia disminución SM	Grado de recomendación	NE
Ácido tranexámico	• 1 gr (2 comprimidos) VO cada 6 h/3-5 días	40-50%	A	Ib
AINE				
Ácido mefenámico	• 500 mg VO cada 8h/3-5 días durante la menstruación	30%	A	Ib
Naproxeno	• 500 mg VO cada 12h/3-5 días durante la menstruación	30%	A	Ib
Etamsilato	• 500 mg VO cada 4-6 h/3-6 días durante la menstruación	20%	B	IIb

SM: sangrado menstrual; NE: nivel de evidencia; AINE: antiinflamatorio no esteroide; VO: vía oral.

Tratamiento médico hormonal

Los tratamientos hormonales aparecen como una opción racional cuando se objetiva que esta es la causa o no se detecta ninguna alternativa que justifique el cuadro (52).

En España solo han sido aprobados dos tratamientos hormonales con indicación específica para el SMA: el DIU-LNG y un preparado anticonceptivo oral combinado cuatrfásico con valerato de estradiol y dienogest (VE2-DNG).

Recientemente se han revisado de forma muy completa las evidencias de la eficacia de este tipo de preparados y las nuevas alternativas (53).

En todos los estudios en los que se evalúa el DIU-LNG frente a cualquier otro tratamiento (54-59), el dispositivo reduce el volumen menstrual entre el 62 y el 73%. Se ha comparado de manera aleatorizada el tratamiento médico habitual (ácido tranexámico, ácido mefenámico, anticonceptivos hormonales combinados o progesterona sola) con el DIU-LNG en un análisis de 571 mujeres durante dos años, encontrándose que este último resulta significativamente más eficaz en la disminución del sangrado y en la calidad de vida (60). Este nivel de eficacia hace que el DIU-LNG aparezca como primera opción de tratamiento entre las pacientes con SMA que no deseen gestación, en la mayoría de los artículos sobre el tema y en la última revisión de la guía NICE (39), y de la Cochrane del 2019 (61).

Dos estudios prospectivos aleatorizados (62,63) evaluaron un preparado cuatrfásico con VE2-DNG frente a placebo. Concluyeron que las medianas de las disminuciones de la pérdida menstrual fueron mayores con el anticonceptivo (87-89%) que con el placebo (13-31%). Esta eficacia marca una diferencia con estudios anteriores de anticonceptivos combinados, ya que sitúa al VE2-DNG en términos de eficacia por detrás del DIU-LNG.

El tratamiento con gestágenos en fase lútea no es efectiva en el tratamiento del SMA (64-66). El tratamiento con gestágenos del día 5.º al 25.º del ciclo es eficaz, con una reducción media del sangrado menstrual del 52%, muy similar al 49% observado en el único estudio que incluyó un brazo con acetato de medroxiprogesterona (MPA) en inyección de depósito (57). Sabemos que con esta pauta

disminuye la cantidad y la duración de la menstruación, si bien es menos eficaz que el ácido tranexámico, los anticonceptivos hormonales combinados y el DIU-LNG (26).

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

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

Por lo tanto:

- El DIU-LNG aparece como primera opción de tratamiento entre las pacientes con SMA que no desean gestación (42).
- Un preparado anticonceptivo oral combinado cuatrfásico con VE2-DNG es eficaz en la disminución del SMA (59).

En el tratamiento farmacológico del SMA debemos tener en cuenta la eficacia, la tolerancia de la paciente y las contraindicaciones del mismo. El DIU-LNG ha demostrado una alta eficacia en el control del sangrado, pero no está exento de efectos secundarios que en ocasiones nos obligan a retirarlo, como migrañas, retención de líquidos, acné, disminución del deseo sexual, mastodinia y alteración del patrón de sangrado. Aunque estos efectos secundarios mejoran a los meses de su inserción, hay que preguntarlos en el seguimiento de la paciente.

Los anticonceptivos combinados llevan asociado un incremento del riesgo trombotico y vascular, por lo que están contraindicados en diferentes situaciones: migraña con aura, migraña en mujer de más de 35 años, fumadora y más de 35 años, hipertensión arterial, trombofilia, antecedentes de enfermedad tromboembólica, etc. (67).

Tabla III.

Preparados, dosis y eficacia en la reducción del sangrado menstrual abundante

Medicación	Dosificación	Disminución de SM	Grado de recomendación	NE
DIU-LNG	0,02 mg/24h	80-94%	A	Ib
VE2/DNG	Variable por fases	87-89%	A	Ib
AHC	20-30 mcg EE2	35-68%	B	IIb
Gestágeno > 21 d	5-10 mg/d MPA o NETA	50%	B	IIb
Gestágeno < 11 d	5-10 mg/d MPA o NETA	30%	C	III

SM: sangrado menstrual; NE: nivel de evidencia; EE2: etinilestradiol; DIU-LNG: dispositivo intrauterino de levonorgestrel; VE2/DNG: valerato de estradiol y dienogest; AHC: anticoncepción hormonal combinada; MPA: acetato de medroxiprogesterona; NETA: acetato de noretindrona.

Todos los tratamientos hormonales, incluido el DIU-LNG, están contraindicados en mujeres con cáncer de mama (67).

Tratamiento quirúrgico del sangrado menstrual abundante con patología orgánica

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

Tratamiento quirúrgico del sangrado menstrual abundante sin patología orgánica

Los tratamientos quirúrgicos para el SMA incluyen la extirpación o destrucción del endometrio (ablación-resección endometrial [AR-E]) o la histerectomía.

El tratamiento quirúrgico se indica cuando el tratamiento médico no ha conseguido resolver el problema, o si la paciente presenta contraindicación para su uso. También si desea que sea su primera opción de tratamiento (recomendaciones NICE 2018) (39).

La histerectomía es el tratamiento más efectivo del SMA, aunque no está exento de complicaciones y tiene el mayor coste de todos los tratamientos (68,69). En Francia el coste estimado de una histerectomía es de 3.090€ frente a 1.173€ de una ablación endometrial de segunda generación (68). Solo estaría indicada la histerectomía en mujeres sin deseos de fertilidad y que asuman la pérdida del útero.

Técnicas de ablación-resección endometrial de primera generación

Son técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas.

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

Todos los métodos de AR-E deben destruir de 1 a 3 mm de miometrio subyacente para eliminar la capa basal del endometrio y obtener el efecto clínico deseado, consistente en reducir la cantidad de sangrado o producir amenorrea.

Se realizan bajo visión directa de la cavidad endometrial y hay diferentes técnicas, como la vaporización endometrial con bola rodante, la resección endometrial con asa monopolar o bipolar, o mediante la combinación de ambas técnicas.

En todos los casos se requiere una preparación endometrial previa.

El resultado obtenido con estas técnicas va a depender de las capacidades y la experiencia del cirujano que las realiza, ya que si la resección no es homogénea en toda la superficie pueden aparecer complicaciones como:

- Adenomiosis iatrogénica (endometrio residual enterrado llega al miometrio vía sanguínea)
- Síndrome posablación (restos endometriales en los cuernos y en la porción intramural de la trompa que producen hematómetra que no podrá drenarse a través de la trompa).

Son técnicas que tienen una curva de aprendizaje más larga y un tiempo operatorio mayor que las técnicas de ablación endometrial de segunda generación, además de mayor riesgo de complicaciones, como perforación, absorción excesiva del medio de distensión o hematómetras (por adherencias que obstruyen el orificio cervical interno [OCI] por resección errónea a este nivel) (70).

Técnicas de ablación endometrial no resectoscópica o de segunda generación

Son métodos de destrucción endometrial mediante un dispositivo intracavitario que libera una energía que destruye uniformemente el endometrio. Al contrario que las anteriores, no precisan de un entrenamiento especializado, se pueden realizar bajo anestesia local y habitualmente requieren un menor tiempo quirúrgico. Precisan un estudio previo endometrial para descartar la existencia de una patología endometrial maligna o premaligna (NE: II-B) (71).

Para la indicación de una técnica de segunda generación es preciso (30):

- Útero de tamaño normal (< de 10 semanas).
- Haber cumplido su deseo genésico.
- Estudio previo de la cavidad, miometrio y endometrio, habitualmente mediante ecografía y biopsia endometrial.

Las diferentes técnicas de segunda generación son:

- Energía bipolar (NovaSure®): es una malla bipolar tridimensional que produce una corriente eléctrica de radiofrecuencia hasta alcanzar la impedancia del tejido específico. El procedimiento destruye el tejido del endometrio por medio de una corriente y se extrae por aspiración.
- Balones térmicos (Cavaterm®, ThermaChoice® y ThermaBlate EAS®): la técnica consiste en introducir un balón de silicona en la cavidad uterina; posteriormente, el balón se expande con un líquido que irá adquiriendo temperatura (87 °C), hasta que se produzca la destrucción del endometrio.
- Crioblación (Her Option®): es una técnica en la cual una criosonda se inserta en la cavidad uterina y se va enfriando con nitrógeno líquido (-100 °C), hasta alcanzar temperaturas que destruyen el endometrio.

- Hidrotermoablación (Hydro ThermAblator®): es la única técnica de segunda generación que se realiza mediante visualización histeroscópica. La solución salina se encuentra a una temperatura de 90 °C y se instala a través de un histeroscopio diagnóstico.
- Minerva®. Es la combinación de tres tecnologías: membrana de matriz caliente, calentamiento intracavitario de fluidos y energía bipolar.
- Microondas (MEA®): esta técnica consiste en el empleo de la energía microonda (9,2 GHz). Se alcanza una temperatura de 75 a 85 °C, que permite la destrucción del endometrio.

En Inglaterra el 38% de las mujeres con SMA son tratadas con cirugía, y en el 75% mediante ablación endometrial (12). En Gales la cirugía indicada con más frecuencia en el SMA también es la ablación endometrial (78%) (12). En Francia la ablación endometrial supone el 43% de todas las cirugías en mujeres con SMA, siendo las técnicas de primera generación las más utilizadas (68).

En España no hay datos sobre la tasa de ablaciones endometriales. Sin embargo, la percepción es que se realizan menos que en otros países de Europa. Quizás esto sea debido a la baja penetración que tienen aún las técnicas de segunda generación en nuestro país, o bien por desconocimiento de la técnica.

En las últimas recomendaciones NICE, publicadas en el 2018, la evidencia mostró que la reducción en la pérdida de sangre y la satisfacción con el tratamiento fueron mayores para la histerectomía y las técnicas de ablación endometrial de segunda generación que para la ablación endometrial de primera generación (39).

Las técnicas de segunda generación más utilizadas son la energía eléctrica bipolar con radiofrecuencia y el balón térmico. La ablación con radiofrecuencia bipolar ofrece beneficios frente al balón térmico, ya que consigue tasas de amenorrea más elevadas (72,73), es además un procedimiento más rápido (promedio de 90 s) (74), no necesita pretratamiento de ningún tipo (mecánico, hormonal o tiempo del ciclo) y puede utilizarse con sangrado activo y es menos dolorosa que el balón térmico (75), lo que la convierte en una excelente opción ambulatoria (74).

También se han comparado las dos técnicas de radiofrecuencia bipolar en un estudio realizado en 2018 (76) en 189 mujeres a las que se les había realizado ablación endometrial debido a un sangrado menstrual anormal utilizando el sistema NovaSure® (n = 97) o Minerva® (n = 92). Los autores reportaron una tasa de amenorrea mayor en las tratadas con NovaSure® que en las tratadas con Minerva® (64% y 42%, respectivamente al año; p = 0,004). NovaSure® fue significativamente más eficaz que Minerva® en la reducción del síndrome premenstrual (p = 0,019) y del dolor menstrual (p = 0,003), con un mayor grado de satisfacción (94% en el en el grupo NovaSure® frente al 78% en el grupo Minerva®).

Existen numerosas evidencias de las ventajas de la ablación por radiofrecuencia bipolar NovaSure® en comparación con la ablación histeroscópica (61). Varios estudios de seguimiento a largo plazo confirman que su efectividad a largo plazo (75,77,78,79), la satisfacción de las pacientes y la mejora de la calidad de vida son superiores (72,76,80). Además, la tasa de histerectomía en el futuro es inferior a las técnicas de segunda generación frente a las de primera generación (70).

NovaSure®, en comparación con el tratamiento médico, ofreció una reducción superior en la pérdida de sangre menstrual y una mejora en la calidad de vida, sin diferencias significativas en los costes totales de la atención (69,73,81,82,83).

La ablación endometrial es un tratamiento efectivo para el SMA refractario al tratamiento médico y brinda a las pacientes alternativas quirúrgicas menos invasivas a la histerectomía, pudiéndose plantear en algunas pacientes como primera opción según la clínica, los antecedentes y sus preferencias (84). Actualmente es posible realizarla en algunos casos con anestesia local y sin ingreso hospitalario.

Las técnicas de segunda generación son de primera elección en el tratamiento quirúrgico del SMA (85). Las técnicas de ablación resectoscópica están recomendadas cuando se debe realizar además otro procedimiento como miomectomía, polipectomía o resección de tabique.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a estas técnicas son: perforación uterina, hemorragia, hematómetra, endometritis post-ablación y complicaciones del embarazo. Aunque son escasas: 1% de perforaciones uterinas, 1% de dolor postoperatorio y un 2% de infecciones (25). La tasa de reintervenciones por persistencia de sangrado varía entre el 2,8% (75) y el 8,2% (77), pudiendo realizar en algunos casos una segunda ablación endometrial.

Son técnicas que no se han asociado a un mayor riesgo de cáncer endometrial (86) ni a retraso en el diagnóstico del mismo en el caso de NovaSure® (80). Sin embargo, la presencia de leiomiomas, la edad temprana y la esterilización previa se han asociado a un mayor riesgo de histerectomía posablación (85). La adenomiosis es una causa también de fracaso de estas técnicas (80). Sin embargo, la ablación endometrial con radiofrecuencia se ha asociado a disminución de los síntomas hemorrágicos dolorosos asociados con adenomiosis, tanto a corto como a largo plazo (87).

Histerectomía

Debe considerarse como una opción terapéutica en el SMA solo cuando el resto de opciones de tratamiento hayan fallado, estén contraindicadas o sean rechazadas por la paciente, y cuando se asocia a otra patología concomitante. La histerectomía se asocia con un tiempo quirúrgico

más largo, un período de recuperación más prolongado y tasas más altas de complicaciones posoperatorias, como sepsis, transfusión de sangre y hematoma, que la AR-E, pero ofrece un cese permanente del sangrado (88).

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

Tratamientos médicos versus tratamientos quirúrgicos

En una revisión sistemática de 8 ensayos clínicos con 821 pacientes, que comparaba el tratamiento quirúrgico versus el tratamiento médico para el SMA, se observó que el primero es más efectivo que el tratamiento médico para la mayoría de las mujeres en cuanto a reducción de la hemorragia menstrual y mejoría de la calidad de vida (89). Este mismo estudio sugiere que el sistema DIU-LNG proporciona una mejor alternativa a la cirugía que la medicación oral.

Las mujeres que recibieron tratamiento con un sistema DIU-LNG y las mujeres a las que se practicó una AR-E informan de tasas similares de satisfacción y calidad de vida. Una proporción significativa de mujeres inicialmente tratadas con tratamiento quirúrgico conservador o con DIU-LNG tiene probabilidades de requerir intervención adicional.

Aunque la histerectomía es un tratamiento definitivo para el SMA, no parece mejorar la calidad general de vida significativamente más que el DIU-LNG, y tiene más complicaciones. Por otro lado, es menos eficiente por los costes asociados (75).

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

Según la revisión Cochrane 2019, la resección y la ablación del endometrio ofrecieron una alternativa a la histerectomía como tratamiento quirúrgico para el SMA. Ambos procedimientos son efectivos y las tasas de satisfacción son altas. Aunque la histerectomía ofrece un alivio permanente e inmediato del SMA, está asociada con un tiempo quirúrgico y un período de recuperación más prolongados. La histerectomía también tiene tasas más altas de complicaciones posoperatorias.

Un beneficio de la AR-E con respecto a la histerectomía, además del menor número de complicaciones posoperatorias y el ahorro para el sistema de salud sanitario, es la ventaja para las mujeres y la sociedad, ya que retoman rápidamente sus actividades habituales.

CONCLUSIONES

El SMA es un problema de salud para las mujeres con una alta incidencia y un importante impacto sobre su calidad de vida. La repercusión económica del SMA es alta, tanto en los tratamientos como en los costes indirectos por pérdida de días de trabajo.

Este impacto podría ser mayor que el conocido, puesto que un número importante de mujeres no consulta por este problema, asumiendo que es un proceso natural de su vida reproductiva. En España no hay estudios que valoren la incidencia de este problema y cómo afecta a la calidad de vida de las pacientes.

A pesar de ello, es un motivo de consulta frecuente en las consultas de ginecología. El diagnóstico precisa de una anamnesis, una exploración ginecológica, una ecografía vaginal y la realización de una analítica básica con hemograma y ferritina. En ocasiones es necesario realizar otras pruebas diagnósticas como la histeroscopia, la biopsia endometrial, estudios específicos de coagulopatías y alguna otra prueba diagnóstica como la RMN.

Al ser un problema tan frecuente, debemos tratarlo teniendo en cuenta las necesidades de la mujer, sus deseos reproductivos y de conservar el útero, así como los costes asociados. El tratamiento con AINE o con ácido tranexámico son la primera línea de tratamiento. En algunos casos no es suficiente ni efectivo y tenemos que realizar una segunda línea de tratamiento, considerando el DIU-LNG como el tratamiento más eficaz para el SMA, seguido de los anticonceptivos con VE2-DNG.

La opción quirúrgica podría considerarse como tercera línea de tratamiento. La histerectomía, a pesar de su efecto definitivo sobre el sangrado, debería ser considerada la última opción debido a su morbilidad, la estancia media hospitalaria y el tiempo hasta la recuperación de la vida normal. En mujeres con SMA sin anomalías estructurales o con miomas o pólipos de pequeño tamaño, la ablación endometrial con dispositivos de segunda generación ha demostrado una alta eficacia, con escasas complicaciones y una rápida reincorporación de la paciente a su vida normal y laboral.

Es necesario realizar estudios en España que aborden la incidencia de este problema. También tendríamos que concienciar a las mujeres de que un sangrado menstrual que afecte a su calidad de vida es motivo suficiente para consultar a su médico de familia. Por último, debemos ofrecer a la mujer todas las opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 :197-206.
2. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health.* 1996; 86:195-9.

3. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007; 10:183-94.
4. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, Langenberg P, Stovall D, Munro MG et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Womens Health Issues*. 2009; 19:70-8.
5. Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 128:196-200.
6. Lunardi Rocha AL, Cristina França Ferreira M, Mara Lamaita R, Batista Cândido E, Mendonça Carneiro M, Lopes da Silva-Filho A. Heavy menstrual bleeding: a global survey of health care practitioners' perceptions. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018; 23: 288-94.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113: 3-13.
8. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand*. 1966; 180: 639-50.
9. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: 1216-23.
10. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 734-39.
11. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011; 29: 383-90.
12. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Ipsos MORI. National Heavy Menstrual Bleeding Audit: Final Report: RCOG Press, 2014.
13. Ding C, Wang J, Cao Y, Lu X, Wang W, Zhuo L et al. Heavy menstrual bleeding among women aged 18-50 years living in Beijing, China: prevalence, risk factors, and impact on daily life. *BMC Womens Health*. 2019; 19: 27.
14. Andeyro García M, Carmona Herrera F, Cancelo Hidalgo MJ, Canals I, Calaf Alsina J. Características socio-demográficas de las mujeres españolas con sangrado menstrual abundante. Resultados del registro nacional de pacientes con sangrado menstrual abundante (registro SANA). *Prog Obstet Ginecol*. 2015; 58 (8):356-62.
15. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG*. 2004; 111: 6-16.
16. Omran AR, Standley CC, Azar JE. Family Formation Patterns and Health: An International Collaborative Study in India, Iran, Lebanon, Philippines and Turkey. Geneva: World Health Organization, 1976: 335-72.
17. Omran AR, Standley CC Family Formation Patterns and Health Further Studies: An International Collaborative Study in Columbia, Egypt, Pakistan, and the Syrian Arab Republic. Geneva: World Health Organization, 1981:271-302.
18. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93: 52-7.
19. Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11457.
20. Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci*. 2019; 35: 365-70.
21. Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access Journal of Contraception*. 2013; 4: 21-8.
22. Gokyildiz S, Aslan E, Beji NK, Mecdi M. The Effects of Menorrhagia on Women's Quality of Life: A Case-Control Study. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 918179.
23. Akiyama S, Tanaka E, Cristeau O, Onishi Y, Osuga Y. Treatment patterns and healthcare resource utilization and costs in heavy menstrual bleeding: a Japanese claims database analysis. *J Med Econ*. 2018; 21:853-860.
24. Calaf J, Lete I, Canals I, Crespo C, Espinós B, Cristóbal I. Cost-effectiveness analysis in the treatment of heavy menstrual bleeding in Spain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 184:24-31.
25. Cooper K, Breeman S, Scott NW, Scotland G, Clark J, Hawe J et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy versus endometrial ablation for women with heavy menstrual bleeding (HEALTH): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):e32]. *Lancet*. 2019;394(10207):1425-36.
26. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD001016. Published 2019 Aug 14.
27. Famuyide AO, Laughlin-Tommaso SK, Shazly SA, Long KH, Breitkopf DM, Weaver AL et al. Medical therapy versus radiofrequency endometrial ablation in the initial treatment of heavy menstrual bleeding (iTOM Trial): A clinical and economic analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0188176.
28. Herman MC, van den Brink MJ, Geomini PM, van Meurs HS, Huirne JA, Eising HP et al. Levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) versus endometrial ablation (Novasure) in women with heavy menstrual bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2013;13:32.
29. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Women's Health*. 2018; 18:142.
30. Protocolos SEGO. Sangrado menstrual abundante (SMA) (actualizado 2013). *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56 (10):535-46.
31. Bernardi LA, Ghant MS, Andrade C, Recht H, Marsh EE. The association between subjective assessment of menstrual bleeding and measures of iron deficiency anemia in premenopausal African-American women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2016; 16:50.
32. Torresa R, Zajer C, Menéndez M, Canessab MJ, Cerdac J, Wietstruck MA, et. al. El sangrado menstrual excesivo afecta la calidad de vida en adolescentes. Heavy menstrual bleeding affects quality of life in adolescents *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88:717-22.
33. Herman MC, Mol BW, Bongers MY. Diagnosis of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016;12: 15-20.
34. Goyal BK, Gaur I, Sharma S, Saha A, Das NK. Transvaginal sonography versus hysteroscopy in evaluation of abnormal uterine bleeding. *Med J Armed Forces India*. 2015; 71:120-5.
35. Anioł M, Dec G, Wojda K, Sieroszewski P. Usefulness of saline Infusion sonohysterography and feeding artery imaging in endometrial polyp diagnosis. *Ginekol Pol*. 2017; 88:285-8.
36. Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, van den Heuvel ER, Geomini PMAJ, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54:28-34.
37. Vathanan V, Armar NA. A Comparative Observational Study of the Use of Saline Uterine Hydrosonography for the Diagnosis and Assessment of Uterine Cavity Lesions in Women. *Int J Reprod Med*. 2016; 2016: 9317194.
38. Krentel H, Cezar C, Becker S, Di Spiezo Sardo A, Tanos V, Wallwiener M et al. From Clinical Symptoms to MR Imaging: Diagnostic Steps in Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:1514029.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management. NICE NG88, 2018. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>.
40. Kolhe S. Management of abnormal uterine bleeding - focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health*. 2018; 10:127-36.
41. Campo R, Santangelo F, Gordts S, Di Cesare C, van Kerrebroeck H, De Angelis MC et al. Outpatient hysteroscopy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018;10: 115-22.
42. Protocolos Asistenciales en Endoscopia Ginecológica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): Sangrado menstrual abundante. Disponible en: www.sego.es. (Consultado 22 Oct 2019)
43. Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod*. 2007; 22:1450-6.
44. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD000400. Published 2019 Sep 19.

45. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 1996; 313: 579-82.
46. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol*. 2006; 26: 673-8.
47. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4): CD00249.
48. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*. 2003; 63:1417-33.
49. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD000249.
50. Philipp CS. Antifibrinolytics in women with menorrhagia. *Thromb Res*. 2011; 127 suppl 3: S113-S115.
51. Garay RP, Chiavarioli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther*. 2006;13: 236-47.
52. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess*. 2004; 8: iii-139.
53. Abu Hashim H. Medical treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding. What is new? An evidence based approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287: 251-60.
54. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009; 31: 340-7.
55. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105:592-8.
56. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, DeSanctis Y, Jensen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels. *Contraception*. 2012; 86: 452-7.
57. Kçük T, Ertan K. Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: a randomized, prospective, controlled clinical trial in female smokers. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008; 35: 57-60.
58. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG*. 2005; 112:1121-5.
59. Shaaban MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial [published correction appears in *Contraception*. 2011; 84:112. Shaaban, Mamdouh M [corrected to Shaaban, Mamdouh M]]. *Contraception*. 2011; 83:48-54.
60. Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J et al. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med*. 2013; 368: 128-37.
61. Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD000329. Published 2019 Aug 29.
62. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2698-708.
63. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 777-87.
64. Dunphy BC, Goerzen J, Greene CA, de la Ronde S, Seidel J, Ingelsson B. A double-blind randomised study comparing danazol and medroxyprogesterone acetate in the management of menorrhagia. *J Obstet Gynaecol*. 1998;18: 553-5.
65. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 1134-9.
66. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102: 401-6.
67. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 4ª edición 2009 ISBN 978 92 4 356388 6 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44710/9789243563886_spa.pdf?sequence=1 (consultado en enero 2020)
68. de Léotoing L, Chaize G, Fernandes J, et al. The surgical treatment of idiopathic abnormal uterine bleeding: An analysis of 88 000 patients from the French exhaustive national hospital discharge database from 2009 to 2015. *PLoS One*. 2019;14: e0217579.
69. Kessel S, Hucke J, Goergen C, Soeder R, Roemer T. Economic and clinical benefits of radiofrequency ablation versus hysterectomy in patients suffering from menorrhagia: a retrospective analysis with German health claims data. *Expert Rev Med Devices*. 2015; 12:365-72.
70. Helleland L, Bergesen LF, Rinnan KJ, Engelsen IB, Hordnes K, Trovik J. Endometrial ablation; less is more? Historical cohort study comparing long-term outcomes from two time periods and two treatment modalities for 854 women. *PLoS One*. 2019; 14:e0219294.
71. Daniels JP, Middleton LJ, Champaneria R, Khan KS, Cooper K, Mol BWJ et al. Second generation endometrial ablation techniques for heavy menstrual bleeding: network meta-analysis. *BMJ*. 2012;344: e2564.
72. Penninx JP, Herman MC, Kruitwagen RF, Ter Haar AJ, Mol BW, Bongers MY. Bipolar versus balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 196:52-6.
73. Zhai Y, Zhang Z, Wang W, Zheng T, Zhang H. Meta-analysis of bipolar radiofrequency endometrial ablation versus thermal balloon endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 140:3-10.
74. Clark TJ, Samuel N, Malick S, Middleton LJ, Daniels J, Gupta JK. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon endometrial ablation in the office: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:109-18.
75. Gallinat A, Nugent W. NovaSure impedance-controlled system for endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002; 9:283-9.
76. Scordalakes C, delRosario R, Shimer A, Stankiewicz R. Efficacy and patient satisfaction after NovaSure and Minerva endometrial ablation for treating abnormal uterine bleeding: a retrospective comparative study. *Int J Womens Health*. 2018; 10: 137-45
77. Baskett TF, Clough H, Scott TA. NovaSure bipolar radiofrequency endometrial ablation: report of 200 cases. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27:473-6
78. Cooper J, Gimpelson R, Laberge P, Galen D, Garza-Leal JG, Scott J et al.: A randomized, multicenter trial of safety and efficacy of the NovaSure system in the treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002; 9: 418-28.
79. Laberge PY. NovaSure: the bipolar radiofrequency endometrial ablation system for dysfunctional uterine bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2006; 2:687-93.
80. Basinski C. Novasure radiofrequency ablation: 13 years of data, experience and patient outcomes. *Contemporary OB/GYN*. 2016; 61:A1-A8.
81. Miller JD, Bonafede MM, Cai Q, Pohlman SK, Troeger KA, Cholkeri-Singh A. Economic Evaluation of Global Endometrial Ablation Versus Inpatient and Outpatient Hysterectomy for Treatment of Abnormal Uterine Bleeding: US Commercial and Medicaid Payer Perspectives. *Popul Health Manag*. 2018;21(\$1): S1-S12.
82. Bonafede MM, Miller JD, Laughlin-Tommaso SK, Lukes AS, Meyer NM, Lenhart GM. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6:423-9.
83. Gimpelson RJ. Ten-year literature review of global endometrial ablation with the NovaSure® device. *Int J Womens Health*. 2014; 6:269-80.

84. Miller JD, Lenhart GM, Bonafede MM, Basinski CM, Lukes AS, Troeger KA. Cost effectiveness of endometrial ablation with the NovaSure® system versus other global ablation modalities and hysterectomy for treatment of abnormal uterine bleeding: US commercial and Medicaid payer perspectives. *Int J Womens Health*. 2015; 7:59-73.
85. Kumar V, Chodankar R, Gupta JK. Endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016; 12:45-2.
86. Soini T, Rantanen M, Paavonen J, et al. Long-term Follow-up After Endometrial Ablation in Finland: Cancer Risks and Later Hysterectomies. *Obstet Gynecol*. 2017; 130:554-60.
87. Philip CA, Le Mitouard M, Maillet L, de Saint-Hilaire P, Huissoud C, Cortet M, et al. Evaluation of NovaSure® global endometrial ablation in symptomatic adenomyosis: A longitudinal study with a 36 month follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 227:46-51.
88. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000329.
89. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ*. 2010;341:c3929.