

---

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

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 Ibarra 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 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 ha sido en su totalidad por el COMEGO y con el apoyo de los autores participantes.



## TABLA DE CONTENIDO

Página

Resumen estructurado .....	219
Resumen de las recomendaciones .....	219
Introducción.....	221
Objetivos de la Guía .....	222
Alcance de la Guía .....	222
Material y métodos .....	222
Resultados .....	223
Anexos .....	230
Referencias bibliográficas .....	233



## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** Revisar la metodología diagnóstica de la hemorragia uterina disfuncional (HUD) y emitir recomendaciones en relación a su tratamiento.

**Material y métodos:** Se conformó 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 se restringió la búsqueda a documentos emitidos del 2003 a la fecha, no se limitó la búsqueda a fuentes de información primaria. Se seleccionaron aquellas 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, excluyéndose aquellos documentos donde no se mencionara el origen o éste fuera orgánico.

**Resultados:** La hemorragia uterina disfuncional (HUD) o anovulatoria es la principal causa de hemorragia en la mujer adulta; su diagnóstico es de exclusión, por lo cual se deberá descartar inicialmente alguna patología orgánica. En las mujeres con más de 40 años de edad se deberá buscar intencionalmente alguna lesión premaligna o maligna. Por debajo de esta edad es más común la etiología benigna. La biopsia endometrial tiene su mejor indicación en aquellas pacientes que no han respondido al tratamiento farmacológico inicial. El ultrasonido transvaginal es útil en la evaluación inicial, limitando la histeroscopia de consultorio a los casos positivos o dudosos. Es limitada la evidencia que señala la ventaja de sonohisterografía (SHG) para la detección de patología uterina cuando se compara con el ultrasonido transvaginal (UTV). El tratamiento es médico e incluye anticonceptivos orales combinados, progestinas y antiinflamatorios no esteroideos. No existe suficiente evidencia para afirmar que el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) solos o comparados con otros tratamientos (AINES, danazol, dispositivo impregnado con levonorgestrel o DIU-IL) sean benéficos para la mujer con HUD. Para las mujeres que tienen satisfecho su deseo reproductivo y en las que se han utilizado las diferentes opciones terapéuticas (tanto médicas como quirúrgicas) sin haberse encontrado una respuesta satisfactoria a su problema; la histerectomía representa la mejor opción al ser curativa y mejorar la calidad de vida, aunque tenga mayor riesgo de complicaciones.

**Conclusiones:** A pesar de ser una condición frecuente en la consulta ginecológica, la evidencia obtenida en relación al 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 patología 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 HUD. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)
3. En mujeres con una rápida progresión de hirsutismo acompañada de virilización, debe sugerir al clínico descartar un 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, niveles normales de FSH, TSH y prolactina, se encuentran en anovulación y pueden considerarse candidatas a las intervenciones terapéuticas apropiadas. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)
6. La incidencia de HUD se incrementa de manera paralela con la edad; en estas mujeres las causas más frecuente de hemorragia uterina anormal son las patologías intracavitarias (pólipos endometriales y miomas submucosos), menor frecuencia de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial (Nivel de evidencia. IV, Grado de recomendación C)
7. Las pacientes menores a 35 años de edad con HUD que no respondan a la terapia médica instaurada, son candidatas a biopsia de endometrio. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)
8. Las mujeres mayores de 40 años de edad y HUD deberán someterse a una biopsia de endometrio. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)
9. La biopsia de endometrio con cánulas de aspiración endometrial representan una técnica sensible y segura, pero deberá considerarse con cautela la presencia de 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 entrenamiento y equipamiento especial. (Nivel de evidencia IIb, Grado de recomendación B)
11. El legrado uterino instrumental, debido al riesgo de eventos adversos y costos, deberá dejarse como última instancia cuando la toma de biopsia en consultorio o la histeroscopia no sean posibles. (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)
12. El ultrasonido transvaginal (UTV) en mujeres con hemorragia uterina crónica anovulatoria es útil en la evaluación inicial, limitando 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 HUD e indicar secuencia en los estudio de imagen procedentes (UTV o SHG), los autores recomiendan que si la evaluación clínica sugiere alteraciones confinadas a la pared uterina (miomas), la prueba iniciará mediante la realización de UTV. Si la sospecha clínica se encamina hacia una lesión intracavitaria (pólipos o miomas submucosos) se recomienda realizar inicialmente SHG. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)
14. No existe evidencia suficiente para afirmar que el uso de AOC solos o comparados con otros tratamientos (AINES, danazol, dispositivo intrauterino medicado) sean benéficos para la mujer con HUD en relación a la mejoría de su sintomatología. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación C)
15. No existen ventajas con el uso de progestinas para el control de HUD si se les compara con danazol, AINES o con el dispositivo impregnado con levonorgestrel; sin embargo, el uso de progesterona por 21 días parece reducir de manera significativa la pérdida sanguínea en pacientes con HUD, por lo que este régimen se puede administrar de manera inmediata para el control de la hemorragia y solo como un tratamiento temporal (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B).

16. Es insuficiente la evidencia para señalar que el uso de DIU-IL sea la mejor opción en comparación con el uso de noretindrona continua en las mujeres con HUD, pero se reportarán mayores efectos adversos en el grupo de DIU-IL. (Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C)
17. El danazol es una mejor alternativa para el tratamiento de HUD en comparación a placebo, progestinas, AINES y ACO, pero presentan 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 HUD. (Nivel de evidencia IB, Grado de recomendación B)
18. El legrado uterino instrumentado es la intervención diagnóstica, terapéutica, o ambas, más empleada en nuestro medio, no cuenta con la suficiente evidencia científica sobre su utilidad, sola o comparada contra intervenciones. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)
19. La ablación endometrial, solo está indicada en mujeres con paridad satisfecha y que no desean histerectomía total abdominal. Si se le compara con el tratamiento médico, resulta ser significativamente más efectiva para controlar la hemorragia a 4 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 (tanto médicas como quirúrgicas) y no han encontrado una respuesta satisfactoria a su problema; la histerectomía representa la mejor opción al ser curativa y mejorar la calidad de vida, aunque tenga mayor riesgo de complicaciones. (Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B)

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia uterina anormal es la causa más común de pérdida hemática en la mujer en edad reproductiva. Se estima que alrededor de 10 millones de mujeres sufren de hemorragia uterina y de ellas 6 millones buscan atención médica cada año. Las mujeres con hemorragia pueden padecer anemia crónica, dolor pélvico e incapacidad, enfrentando de tal forma un problema médico debilitante que afecta de manera adversa sus responsabilidades laborales y familiares.<sup>(1,2)</sup>

La hemorragia uterina disfuncional (HUD) se define como aquella en la que se producen 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 patología orgánica (Tabla 1).<sup>(3)</sup> Ésta puede catalogarse en 2 grandes rubros: la debida a causas orgánicas (hemorragia uterina anormal) y la que es producida por anovulación (hemorragia uterina disfuncional).<sup>(2)</sup> Las principales causas de hemorragia uterina disfuncional o anovulatoria se enlistan en la Tabla 2.<sup>(4)</sup>

En relación a 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 una descamación inducida por progesterona que culmine en una 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.<sup>(2)</sup> En el endometrio de las mujeres con hemorragia uterina se han encontrado grandes cantidades de prostaglandinas ( $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$ ) cuando se les comparó con mujeres con ciclos menstruales regulares.<sup>(1)</sup> Incluso existe evidencia de

que en los trastornos de la homeostasis (coagulación anormal) la proporción de PGE<sub>2</sub>/PGF<sub>2</sub> y la de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)/tromboxano (TXA<sub>2</sub>) están elevadas.<sup>(1)</sup> Estas prostaglandinas están presentes, tanto en el endometrio como en el miometrio, y el mecanismo exacto por el cual producen pérdida sanguínea elevada aún es especulativo.

## **OBJETIVOS DE LA GUÍA**

El objetivo específico de esta Guía de Práctica Clínica es sistematizar el abordaje diagnóstico de la paciente con hemorragia uterina disfuncional (HUD), así como actualizar el conocimiento en relación a las diferentes modalidades de tratamiento.

## **ALCANCE DE LA GUÍA**

Las usuarias potenciales son mujeres adultas (19 a 44 años de edad). La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) 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, excluyendo aquellas publicaciones donde se evaluaron a pacientes obstétricas (MeSH: *obstetric surgical procedures, obstetric labor complications, delivery, obstetric*).

### **Criterios de inclusión**

Para la selección de una GPC y/o revisiones sistemáticas se utilizaron 3 requisitos: a) que fueran recientes (menos de 5 años de publicación), b) que señalaran los grados de recomendación y niveles 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 solo algún tópico 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**

Aquellos 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 abordaje 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 cual era la información que se tomaría en cuenta para la elaboración de esta GPC.

Se estableció la aceptación de recomendaciones por el principio de consenso entre los autores directos de la GPC. 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 cual el clínico debe descartar inicialmente cualquier patología orgánica o endocrinológica.<sup>(2)</sup>

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 o premalignas.

#### **Edad reproductiva (19 a 39 años de edad)**

Aproximadamente, entre un 6 a 10% de las mujeres con HUD tienen hiperandrogenismo con anovulación crónica (síndrome de ovarios poliquísticos), lo cual incluye trastornos en el ciclo menstrual, hirsutismo y obesidad (índice de masa corporal  $>25 \text{ kg/m}^2$ ). El 65% de las mujeres con hirsutismo y anovulación crónica son obesas.<sup>(11)</sup> En nuestro país, el 37.4% de las mujeres tienen sobrepeso y el 34.5% obesidad, por lo que al sumar ambas prevalencias, tenemos un 71.9% de mujeres de 20 años y mayores (esto es en mujeres en edad reproductiva) con trastornos en la alimentación.<sup>(5)</sup> En las mujeres con obesidad, irregularidades menstruales (oligo u anovulación) y datos de hiperandrogenismo deberá descartarse síndrome de ovarios poliquísticos.<sup>(6)</sup>

En mujeres con una rápida progresión de hirsutismo acompañada de virilización, debe sugerir al clínico descartar un tumor suprarrenal. En la mayoría de los casos, la cuantificación de los niveles de testosterona, de sulfato de dehidroepiandrosterona y de 17-hidroxiprogesterona, puede guiarnos al diagnóstico.<sup>(6)</sup>

La evaluación debe considerar también la valoración de biometría hemática, una prueba de embarazo, de los niveles de prolactina y de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Cuando se sospecha de falla ovárica precoz la estimación de los niveles de FSH serán de utilidad.<sup>(7)</sup>

La anovulación es la causa más frecuente de amenorrea en las mujeres que experimentan amenorrea secundaria.<sup>(8)</sup> La anovulación crónica que resulta de una disfunción hipotalámica se diagnostica por niveles bajos o normales de FSH, y puede ser el resultado de estrés fisiológico, ejercicio en exceso o pérdida de peso.<sup>(7)</sup>

A las mujeres con amenorrea que presentan una prueba negativa de embarazo, niveles normales de FSH, TSH y prolactina podemos catalogarlas como anovulación.<sup>(4)</sup>

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

La incidencia de HUD 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. En las mujeres de esta edad con HUD a las cuales se les ha descartado inicialmente alguna causa orgánica, y que persisten con episodios de hemorragia a pesar de haberse instaurado un tratamiento adecuado, deberán revalorarse en la búsqueda de causas malignas o premalignas.<sup>(4)</sup>

El clínico no debe olvidar la estrecha relación de algunos de los parámetros clínicos presentes en la mujer con HUD, como la obesidad y la anovulación en la génesis del cáncer endometrial.<sup>(6,8)</sup>

### **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 las mujeres con obesidad, irregularidades menstruales y datos de hiperandrogenismo deberá descartarse síndrome de ovarios poliquísticos como causa de HUD. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)*

3. *En mujeres con una rápida progresión de hirsutismo acompañada de virilización debe sugerir al clínico descartar un 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, niveles normales de FSH, TSH y prolactina se encuentran en anovulación, y pueden considerarse candidatas a las intervenciones terapéuticas apropiadas. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)*

6. *La incidencia de HUD 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 menor frecuencia de 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 la HUD?**

#### **Mujeres en edad reproductiva (19 a 39 años)**

La incidencia de cáncer endometrial aumenta con la edad, reportándose entre las mujeres de 30 a 34 años en 2.3 casos por 100,000, y entre las de 35 a 39 años en 6.1 casos por 100,000.<sup>(4)</sup> 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 a la terapia médica instaurada son candidatas para una evaluación endometrial.<sup>(4)</sup>

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

La incidencia de cáncer endometrial en las mujeres de 40 a 49 años es de 36.2 por 100,000 por lo que las mujeres de esta edad con HUD deberán someterse a una evaluación adecuada de endometrio.<sup>(4)</sup> Es importante recordar que existen ciertos factores de riesgo para hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio como lo son: antecedentes familiares de cáncer de colon, obesidad, infertilidad y nuliparidad, entre otros, por lo tanto, el clínico deberá descartar patología endometrial en una mujer con estos antecedentes (Tabla 3).<sup>(8)</sup>

### **Recomendaciones:**

7. Las pacientes menores a 35 años de edad con HUD que no respondan a la terapia médica instaurada son candidatas a la biopsia de endometrio. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

8. Las mujeres mayores de 40 años de edad y HUD deberán someterse a una biopsia de endometrio. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

### **En las mujeres con HUD ¿qué pruebas diagnósticas son útiles para la evaluación endometrial?**

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 la de Novak, Randall y Pipelle.

La toma de biopsia con una adecuada técnica resulta una muestra suficiente para diagnóstico hasta en un 97% de los casos y detecta patología endometrial hasta en un 67 a 96% de los casos.<sup>(9,19)</sup>

En un meta-análisis 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 las mujeres con HUD, se reportó que dicha cánula en mujeres premenopáusicas tiene un índice de detección del 91% y en mujeres postmenopáusicas un índice del 99.6%.<sup>(10)</sup>

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

El legrado uterino instrumentado (LUI) fue durante muchos años el estándar de oro en lo que se refiere a la evaluación endometrial. Desafortunadamente, en un 10 a 25% de los casos no diagnostica patología endometrial y ya que es un procedimiento que se realiza a ciegas, el riesgo de perforación uterina se reporta entre un 0.6% a 1.3%. Para su realización se requiere de anestesia, por lo que el riesgo de complicaciones aumenta; por lo tanto, en la mujer con HUD este procedimiento deberá dejarse como última instancia diagnóstica en los casos en que la toma de biopsia en el consultorio o la histeroscopia no sean posibles.<sup>(3)</sup>

El objetivo de la evaluación de la cavidad uterina en las mujeres con HUD incluye la detección de lesiones focales (miomas o adenomiosis) y alteraciones a nivel endometrial (engrosamiento endometrial o pólipos). El ultrasonido transvaginal (UTV) es una herramienta útil para el diagnóstico de lesiones focales como miomas, ya que logra detectar alguna patología hasta en un 97% de los casos en mujeres premenopáusicas, sin embargo, pierde certeza diagnóstica en lesiones intracavitarias.<sup>(14)</sup> La evaluación por UTV del endometrio que resulte en un grosor mayor de 18 mm sugiere, fuertemente, alguna patología a este nivel. Aunque este valor es ampliamente aceptado, no existe consenso acerca de este punto de corte.<sup>(15)</sup> La realización rutinaria del UTV es innecesaria en la mujer con HUD en la visita inicial, sin embargo, deberá ser considerada toda vez que los síntomas persistan y, más aún, cuando haya fallado la terapia inicial instaurada.<sup>(16)</sup>

La evaluación de la cavidad endometrial resulta accesible mediante la realización de sonohisterografía (SHG), la cual se refiere a la ultrasonografía transvaginal con 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, lo cual permite la visualización de pólipos y miomas submucosos.<sup>(15)</sup>

### **Recomendaciones:**

9. *La biopsia de endometrio con cánulas de aspiración endometrial representa una técnica sensible y segura, pero deberá considerarse con cautela la presencia de 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 entrenamiento y equipamiento especial. (Nivel de evidencia IIb, Grado de recomendación B)*

11. *El legrado uterino instrumental, debido al riesgo de eventos adversos y costos, deberá dejarse como última instancia cuando la toma de biopsia en consultorio o la histeroscopia no sean posibles. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)*

12. *El ultrasonido transvaginal (UTV) en mujeres con hemorragia uterina crónica anovulatoria es útil en la evaluación inicial, limitando 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 HUD e indicar secuencia en los estudios de imagen procedentes (UTV o SHG). Los autores recomiendan que si la evaluación clínica sugiere alteraciones confinadas a la pared uterina (miomas), la prueba iniciará mediante la realización de UTV. Si la sospecha clínica se encamina hacia una lesión intracavitaria (pólipos o miomas submucosos) se recomienda realizar inicialmente SHG. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C)*

### **¿Cuál es la utilidad de las intervenciones farmacológicas para la mujer con HUD?**

Siendo la HUD por definición una alteración anovulatoria, el manejo médico es la alternativa por excelencia. La finalidad del tratamiento será evitar los episodios agudos de hemorragia, prevenir los posibles riesgos (anemia) y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

A las mujeres con HUD se les puede tratar exitosamente con diversas modalidades de tratamiento.

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) producen atrofia endometrial, lo que hace que disminuyan importantemente la cantidad de hemorragia catamenial y la dismenorrea, además de que pueden utilizarse de manera simultánea como anticonceptivos. Se sabe que, incluso, disminuyen la cantidad de pérdida hemática hasta en un 43%.<sup>(1)</sup> En una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo fue evaluar el uso de AOC en mujeres con HUD, se concluyó que no existe evidencia suficiente para deducir que el uso de AOC es benéfico en mujeres con HUD, ya que los trabajos existentes al respecto no son elegibles para una adecuada conclusión.<sup>(17)</sup>

Habrá que recordar que existen algunas contraindicaciones para la prescripción de AOC como son: hipertensión, diabetes, mujeres mayores de 35 años de edad con tabaquismo positivo o con antecedentes de enfermedad tromboembólica.

Puede intentarse también el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ya que en las mujeres con HUD se sabe que las prostaglandinas están elevadas a nivel endometrial. En un meta-análisis que incluyó la evaluación de trabajos con asignación aleatoria y controlados, cuyo objetivo fue evaluar el uso de AINES en las mujeres con hemorragia uterina, se reportó que los AINES 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.<sup>(18)</sup>

Las progestinas cíclicas pueden utilizarse satisfactoriamente como alternativa para el control de HUD si se administran por 12 a 14 días del ciclo menstrual.<sup>(4)</sup> Sin embargo, en un meta-análisis donde se evaluó el uso de progesterona cíclica en mujeres con HUD y se concluyó que no existen ventajas con el uso de progestinas para el control de HUD si se les compara con danazol, AINES, o con el dispositivo impregnado con levonorgestrel; sin embargo, el uso de progesterona por 21 días parece reducir de manera significativa la pérdida sanguínea en pacientes con HUD; por lo tanto, este régimen se puede administrar de manera inmediata para el control de la hemorragia y solo como un tratamiento temporal.<sup>(19)</sup>

El dispositivo intrauterino impregnado con levonorgestrel (DIU-IL) libera diariamente 20 microgramos del medicamento y, aunque su uso inicialmente fue indicado para anticoncepción, se sabe que por su mecanismo de acción tiene resultados favorables en las pacientes con HUD. En un meta-análisis cuyo objetivo fue la evaluación del DIU-IL en las mujeres con HUD, se reportó que no existen trabajos en donde se compare al DIU-IL con los tratamientos convencionalmente usados para HUD y/o con placebo. Sin embargo, se reporta al DIU-IL como mejor opción, en comparación con el uso de 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).<sup>(20)</sup>

Se han utilizado esteroides sintéticos como el danazol que tiene una actividad antiestrogénica y anti-progestacional con una débil propiedad andrógena. El danazol suprime a los receptores endometriales de estrógenos y progesterona produciendo atrofia endometrial, lo cual reduce la cantidad de pérdida sanguínea en mujeres con HUD y produce amenorrea. La terapia con danazol (100 a 200 mg diarios) puede producir disminución de la hemorragia hasta en un 70% y amenorrea en un 20%.<sup>(21)</sup> En un meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y tolerabilidad del danazol en las mujeres con HUD, incluyó 9 trabajos controlados con asignación aleatoria; los autores reportaron al danazol como mejor alternativa para el tratamiento de HUD en comparación a placebo, progestinas, AINES y AHO, 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 al pequeño número de trabajos (los cuales incluyeron un reducido número de pacientes), no es posible emitir una recomendación adecuada para su uso en la práctica clínica en las pacientes con HUD.<sup>(22)</sup>

### **Recomendaciones:**

*14. No existe evidencia suficiente para afirmar que el uso de AOC, solos o comparados con otros tratamientos (AINES, danazol, dispositivo intrauterino medicado) sean benéficos para la mujer con HUD en relación a la mejoría de su sintomatología. (Nivel de evidencia la, Grado de recomendación C)*

*15. No existen ventajas con el uso de progestinas para el control de HUD si se les compara con danazol, AINES o con el dispositivo impregnado con levonorgestrel; sin embargo, el uso de progesterona por*

21 días parece reducir de manera significativa la pérdida sanguínea en pacientes con HUD, por lo que este régimen se puede administrar de manera inmediata para el control de la hemorragia y solo como un tratamiento temporal. (Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación B)

16. Es insuficiente la evidencia para señalar que el uso de DIU-IL sea la mejor opción, en comparación con el uso de noretindrona continua en las mujeres con HUD; pero se reportarán mayores efectos adversos en el grupo de DIU-IL. (Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación C)

17. El danazol es una mejor alternativa para el tratamiento de HUD, en comparación a placebo, progestinas, AINES y AHO, pero presentan 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 HUD. (Nivel de evidencia Ib, Grado de recomendación B)

## ¿Cuál es la utilidad de las intervenciones instrumentadas en el tratamiento de la mujer con HUD?

Existen diferentes opciones las cuales deberán ser evaluadas por el clínico de manera específica y teniendo como base la edad de la paciente y su deseo reproductivo.

### Legrado uterino instrumentado

El legrado uterino instrumentado (LUI) fue por varios años el método diagnóstico y terapéutico que con mayor frecuencia se utilizó en las mujeres con HUD. Sin embargo, en la actualidad no existen estudios clínicos controlados que comparen el LUI con otras modalidades de tratamiento en la paciente con HUD.<sup>(3)</sup>

### Ablación endometrial

Puede realizarse por diferentes técnicas: fotocoagulación, electrocoagulación o resección por histeroscopia. En una revisión al respecto de ablación endometrial y HUD se informó que en un período de estudio de 6.5 años, se encontró una tasa de satisfacción del 85% con una incidencia del 10% de pacientes que tuvieron que recurrir a la histerectomía como tratamiento definitivo para HUD, y otro 10% que tuvieron que recurrir nuevamente a la ablación por falla inicial del mismo.<sup>(3)</sup>

### Histerectomía

La histerectomía representa la solución y el tratamiento permanente para la mujer con HUD y está asociada con altos niveles de satisfacción en pacientes estrictamente seleccionadas. Para las mujeres que tienen satisfecho su deseo reproductivo y en las que se han utilizado las diferentes opciones terapéuticas (tanto médicas como quirúrgicas) sin haberse encontrado una respuesta satisfactoria, quizá la histerectomía represente la mejor opción, aunque ésta sea la que mayor riesgo de complicaciones presente.<sup>(3)</sup>

En un meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad del **tratamiento médico** (oral o intrauterino) en comparación con el **tratamiento quirúrgico** (ablación endometrial e histerectomía total abdominal) en pacientes con HUD que incluyó un total de 8 ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria, se reportó que en comparación con el tratamiento oral, la resección o ablación endometrial fue significativamente más efectiva para controlar la hemorragia a 4 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 las pacientes a un año; sin embargo el DIU-IL parece mejorar de igual manera la calidad de vida en las mujeres con HUD.<sup>(23)</sup>



**Recomendaciones:**

18. El legrado uterino instrumentado es la intervención diagnóstica o terapéutica más empleada en nuestro medio, no cuenta con la suficiente evidencia científica sobre su utilidad, sola o comparada contra intervenciones. (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C)

19. La ablación endometrial solo está indicada en mujeres con paridad satisfecha y que no desean histerectomía total abdominal. Si se le compara con el tratamiento médico, resulta ser significativamente más efectiva para controlar la hemorragia a 4 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 (tanto médicas como quirúrgicas) sin haberse encontrado una respuesta satisfactoria a su problema, la histerectomía representa la mejor opción al ser curativa y mejorar la calidad de vida, aunque tenga 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, usualmente, se manifiesta como hemorragia vaginal.

**Metrorragia (*metrorrhagia*).** Hemorragia uterina anormal no relacionada con la menstruación, usualmente en mujeres sin ciclos menstruales regulares. Esta hemorragia irregular e impredecible es debida a un endometrio disfuncional. Se utiliza como término de entrada para los siguientes ítems: 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 tracto genital. El ciclo menstrual se divide por la ovulación en 2 fases: fase folicular y fase lútea. Basado en la respuesta del endometrio, el ciclo menstrual se divide en fase proliferativa y fase secretoria.

**Menstruación (*menstruation*).** Descarga periódica del endometrio asociada a 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 luteólisis 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 ítems: alteraciones menstruales (*menstruation disturbances*), desórdenes de la menstruación (*menstruation disorders*), menstruación retrógrada (*retrograde menstruation*), polimenorrea (*polymenorrhea*), hipomenorrea (*hypomenorrhea*).

## ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### **Meta-análisis** (2 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. TABLAS

**Tabla 1. Principales causas de hemorragia uterina normal.<sup>(3)</sup>**

<b>CAUSAS</b>
Miomatosis uterina
Pólipos endometriales
Hiperplasia endometrial o carcinoma
Neoplasia cervical o vaginal
Endometritis
Adenomiosis
Coagulopatías: <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad de von Willebrand.</li><li>• Anomalías plaquetarias.</li><li>• Púrpura trombocitopénica</li></ul>
Enfermedades sistémicas
Causas iatrogénicas y medicamentosas

**Tabla 2. Principales causas de anovulación.<sup>(5)</sup>**

<b>CAUSAS</b>
<b>Fisiológicas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adolescencia</li><li>• Perimenopausia</li><li>• Embarazo</li><li>• Lactancia</li></ul>
<b>Patológicas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anovulación hiperandrogénica (hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos)</li><li>• Disfunción hipotalámica</li><li>• Hiperprolactinemia</li><li>• Hipotiroidismo</li><li>• Enfermedad pituitaria primaria</li><li>• Falla ovárica precoz</li><li>• Iatrogénica (secundaria a radiación o quimioterapia)</li></ul>

**Tabla 3. Factores de riesgo independientes para hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en mujeres con HUD.<sup>(18)</sup>**

<b>FACTOR</b>	<b>PREVALENCIA</b>	<b>RR (95%-CI)</b>
Todas las pacientes	4.9%	-
Peso > 90 kg	12.7%	5.5 (2.9-10.6)
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 BIBLIOGRÁFICAS

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 106, 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 DJ, 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: S33-9.
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: 76-8.
10. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann 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 FR. 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 L. 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. *Health Technol Assess* 2004;8(34).
15. (Finnish Medical 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](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 D, 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](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* 1992; 32: 346-52.
22. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 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. DOI: 10.1002/14651858.CD003855.pub2.