Suplemento
Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S163-S177.

Anticonceptivos hormonales en pacientes con sangrado uterino disfuncional

Hormonals contraceptives in dysfunctional uterine bleeding patients.

Imelda Hernández-Marín, Cintia Mariel Villegas-Rodríguez, Cuauhtémoc Celis-González

"Sanar es una cuestión de tiempo,
pero a veces también es cuestión de oportunidad"
Hipócrates

Resumen

El sangrado uterino anormal es una alteración común que afecta, incluso, a 30% de las mujeres en edad reproductiva y tiene repercusión significativa en su calidad de vida: física, social, emocional, sexual y financiera. El costo de la prestación de servicios de salud es equivalentemente elevado. El sangrado uterino anormal en mujeres en edad reproductiva se define como la hemorragia del cuerpo uterino, que es anormal en cuanto a duración, volumen, frecuencia y regularidad, y que ha persistido durante seis meses. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) publicó en 2007 el primer programa estandarizado para la nomenclatura y los parámetros de la hemorragia uterina normal (definida por los percentiles 5-95 sobre la base de los estudios epidemiológicos disponibles a gran escala). Este sistema fue diseñado para crear términos y definiciones de sangrado uterino normal en los años reproductivos, que minimicen la ambigüedad para su evaluación. Hoy día se utiliza el sistema publicado en el año 2011. El sangrado uterino disfuncional es un diagnóstico de exclusión. Establecer el tratamiento es complicado y variable, según el caso. Aunque la histerectomía fue la primera opción en la década de 1960, el tratamiento médico ha evolucionado recientemente. El objetivo de este estudio es revisar la función de los anticonceptivos en las nuevas modalidades de tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional.

PALABRAS CLAVE: Sangrado uterino anormal; sangrado uterino disfuncional, calidad de vida; anticonceptivos hormonales combinados.

Abstract

Abnormal uterine bleeding is a common disorder affecting 30% of women in reproductive age and has a significant impact on their quality of life: physical, social, emotional, sexual and financial. The cost of providing health services is equivalently high. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age is defined as bleeding from the uterine body, which is abnormal in terms of duration, volume, frequency and regularity, and which has persisted for six months. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) published in 2007 the first standardized program for the nomenclature and parameters of normal uterine bleeding (defined by the 5-95 percentiles based on epidemiological studies available on a large scale). This system was designed to create terms and definitions of normal uterine bleeding in the reproductive years that minimize ambiguity for evaluation. Nowadays, the system published in the year 2011 is used. Dysfunctional uterine bleeding is a diagnosis of exclusion. Establishing the treatment is complicated and variable, depending on the case. Although hysterectomy was the first option in the 1960s, medical treatment has evolved recently. The aim of this study is to review the role of contraceptives in the new forms of treatment of dysfunctional uterine bleeding.

KEYWORDS: Abnormal uterine bleeding; Dysfunctional uterine bleeding; Quality of life; Combined hormonal contraceptives.

Recibido: septiembre 2018
Aceptado: marzo 2019

Correspondencia
Imelda Hernández Marín
marime64@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Hernández-Marín I, Villegas-Rodríguez CM, Celis-González C. Anticonceptivos hormonales en pacientes con sangrado uterino disfuncional. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S163-S177. https://doi.org/10.24245/gom.v88i-Supl1.3855

ANTECEDENTES

El sangrado uterino anormal es una alteración común que afecta, incluso, a 30% de las mujeres en edad reproductiva y tiene repercusión significativa en su calidad de vida: física, social, emocional, sexual y financiera. El costo de la prestación de servicios de salud es equivalentemente elevado.[1-5]

El sangrado uterino anormal en mujeres en edad reproductiva se define como la hemorragia del cuerpo uterino, que es anormal en cuanto a duración, volumen, frecuencia y regularidad, y que ha persistido durante seis meses.[2,6]

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) publicó en 2007 el primer programa estandarizado para la nomenclatura y los parámetros de la hemorragia uterina normal (definida por los percentiles 5-95 sobre la base de los estudios epidemiológicos disponibles a gran escala). Este sistema fue diseñado para crear términos y definiciones de sangrado uterino normal en los años reproductivos, que minimicen la ambigüedad para su evaluación. La **Figura 1** describe el sistema actual, publicado en el año 2011.[7-9]

Además, la FIGO ha desarrollado un sistema nemotécnico etiológico eficaz.[2] **Figura 2**

En este estudio utilizaremos el término de "sangrado uterino disfuncional" para referirnos al acrónimo COEIN de la clasificación de la FIGO, que representa un tipo particular de sangrado uterino anormal, y se define como una hemorragia excesiva, prolongada, indolora e irregular del endometrio (frecuencia menor de 21 días, duración mayor de 7 días, uso diario de toallas sanitarias o tampones: 1/1-2 h), sin alguna causa orgánica, tanto así que suele considerarse como un síntoma de sangrado anovulatorio. El sangrado uterino disfuncional se origina por la maduración continua del hipotálamo, de modo que el establecimiento eventual de la liberación de gonadotropina pulsátil normal conduce al control del ciclo menstrual.[10,11]

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) considera el sangrado uterino disfuncional como una hemorragia excesiva, intensa, prolongada y frecuente de origen uterino, que no puede atribuirse a ninguna patología pélvica demostrable, complicación durante el embarazo o enfermedad sistémica. Por lo tanto, puede describirse según la definición de la ESHRE, como ovulatoria o anovulatoria, y manifestarse como aguda o crónica.[10,11] El sangrado uterino disfuncional afecta a la mitad de las mujeres con hemorragia uterina anormal en edad reproductiva, además de ser la causa más común de deficiencia de hierro en mujeres de países industrializados.[10-12]

El sangrado uterino disfuncional puede incluir causas no endocrinas (trastornos de la coagulación, insuficiencia hepática y renal, diabetes, gastroenteritis, enfermedades reumatológicas, cardíacas y neurológicas) y endocrinas (trastornos de la tiroides, estados hiperandrogénicos e hiperprolactinemia).[10,11]

El sangrado uterino disfuncional es un diagnóstico de exclusión. Establecer el tratamiento es complicado y variable, según el caso. Aunque la histerectomía fue la primera opción en la década de 1960, el tratamiento médico ha evolucionado recientemente.[5,11]

El objetivo de este estudio es revisar la función de los anticonceptivos en las nuevas modalidades de tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional.

Ciclo menstrual normal

La comprensión sólida de los principios básicos del ciclo menstrual normal es decisiva

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

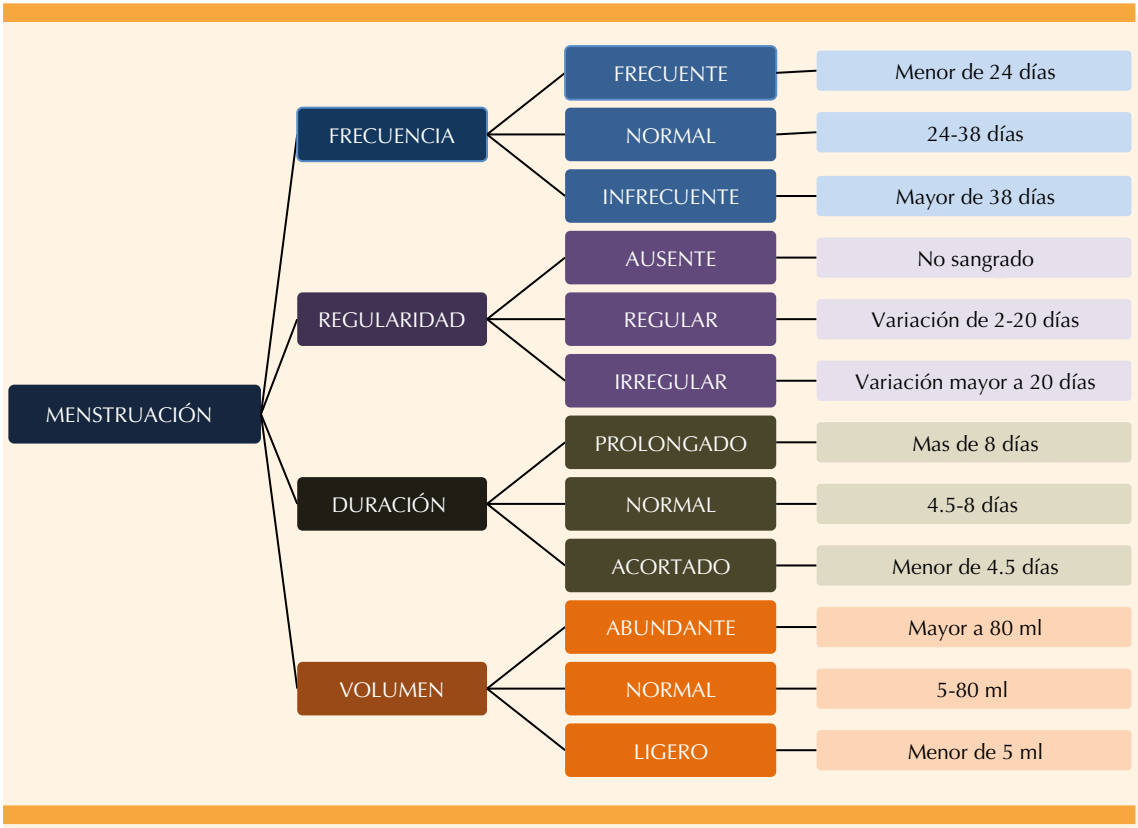


Figura 1. Clasificación del sangrado uterino anormal de la FIGO (2011).

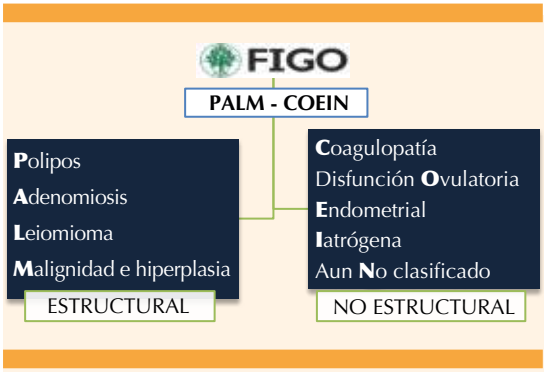


Figura 2. Etiología del sangrado uterino anormal según la FIGO.

para evaluar y tratar eficazmente a las mujeres con sangrado uterino disfuncional. El ciclo menstrual normal es una manifestación de la interacción coordinada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, mientras que la respuesta endometrial está regulada por las hormonas esteroides ováricas, principalmente los estrógenos y progesterona, a través de sus respectivos receptores. Los andrógenos ováricos y los glucocorticoides de origen adrenal también pueden tener participación en este proceso, aunque sus acciones en el endometrio no se encuentran bien dilucidadadas.[1,3]

Durante la fase folicular del ciclo menstrual, la hormona folículoestimulante (FSH) estimula el crecimiento folicular para la producción de estrógenos a partir de células de la granulosa. Un folículo dominante emerge entre los días 5-7 potenciando la producción estrogénica, dando lugar al crecimiento endometrial. Este aumento progresivo de la concentración de

estrógenos genera una retroalimentación negativa a FSH y positiva a la hormona luteinizante (LH), desencadenando la ovulación. El cuerpo lúteo residual produce progesterona; el endometrio, en consecuencia, asume cambios de fase secretora; las arteriolas espirales dentro del estrato funcional crecen, adquieren musculatura y se produce una predecidualización del estroma endometrial que lo prepara para la implantación. Si no se produce la fecundación, las concentraciones de progesterona y estrógeno disminuyen súbitamente, lo que resulta en inducción de contracción estromal y vasoconstricción arteriolar espiral con hipoxia relativa en la capa funcional, que sucede entre 4 a 24 horas previas a la menstruación y posterior desprendimiento sincrónico del estrato funcional del revestimiento endometrial, aproximadamente 14 días después de la ovulación.[1,3,4,12,13] La duración de la fase folicular varía de 10.3 a 16.3 días, mientras que la fase lútea permanece constante, en promedio 14.1 días (± 1.41 día).[1]

La menstruación resulta de una secuencia ordenada de necrosis tisular en el endometrio, alteración de la microvasculatura, y migración leucocitaria de trombos de plaquetas y fibrina en los microvasos.[3,5]

El proceso de degradación enzimática del endometrio está regulado de la siguiente manera: la liberación de fosfatasa ácida y otras enzimas líticas de los lisosomas es inhibida por la progesterona en la primera mitad de la fase secretora, mediante la estabilización de las membranas lisosomales. La disminución de estradiol y, sobretodo, progesterona en la segunda mitad de la fase secretora libera estas enzimas en la sustancia citoplasmática y el espacio intercelular. La respuesta en el endotelio vascular provoca la migración plaquetaria, liberación de prostaglandinas, trombosis vascular y, finalmente, extravasación de glóbulos rojos y necrosis tisular.[5]

Un fenómeno paralelo es la inducción de la expresión, secreción y activación de las metaloproteinasas de la matriz, que son capaces de degradar todos los componentes de la matriz extracelular. La progesterona inhibe la expresión de la metaloproteinasa endometrial, una acción mediada por el factor de crecimiento transformante β. Como resultado del descenso de la progesterona, la secreción y activación de metaloproteinasas aumenta, seguido de la disolución de la matriz extracelular, además de aumento de la producción de mediadores inflamatorios clave [quimocina CXCL8 (factor quimiotáctico de los neutrófilos, IL-8) y la quimocina CCL-2 (péptido quimiotáctico de monocitos-1 (MCP-1)], así como sustancias enzimáticas y ciclooxigenesa 2 (COX-2), responsables de la síntesis de prostaglandinas.[5,13,14]

La degradación enzimática del endometrio se extiende al nivel más profundo de la capa funcional, donde la ruptura de las arteriolas basales contribuye con la hemorragia causada por la disolución de la membrana de superficie. Un plano de escisión se desarrolla en la unión del estroma edematoso vascular con la capa basal. La descamación comienza en el fondo y se extiende gradualmente hacia el istmo.[5]

El 50% del revestimiento endometrial se desprende durante las primeras 24 horas de flujo menstrual y concluye hasta el segundo día, pero el sangrado menstrual continúa durante la proliferación y reparación del epitelio superficial del estrato funcional dañado, que demora varios días.[1,3] El fenómeno de vasoconstricción de las arteriolas espirales desnudas en la capa basal del endometrio (y, potencialmente, las arterias radiales en la superficie del miometrio), generado por la participación de tromboxano A_2 ($TAXA_2$) y prostaglandina $F_2\alpha$ ($PF_2\alpha$), se origina por la gran actividad de ciclooxigenasas, además de factores hemostáticos (agregación plaquetaria y formación de trombos plaquetarios y de fibrina), para de esta forma finalizar de la menstruación.[1,3,5]

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

El balance vasoconstrictor del TXA_2 y los vasodilatadores (prostaciclina [PGI_2] y prostaglandina E_2 [PGE_2], son elementos críticos para regular la pérdida total de sangre durante la menstruación. La endotelina-1, el vasoconstrictor más poderoso hasta ahora descubierto, se ha identificado en el endometrio humano y puede favorecer el efecto hemostático de TAX_2.[1,3,13,14]

Algunos estudios señalan contracciones miometriales (desde una línea base de 30 a 50-200 mmHg), particularmente en la zona subendometrial interna, inducidas por la alta concentración prostaglandinas ($PGF_2\alpha$ y PGE_2). Las contracciones pueden desempeñar una función importante en el vaciado de la cavidad uterina y en la hemostasia, al proporcionar un efecto de presión en el estrato vascular endometrial, aunque este dato aún se discute.[3]

La regeneración endometrial y el crecimiento vascular inician por la influencia del estradiol. El factor de crecimiento transformante α (TGFα), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) son mitógenos para las células epiteliales y se originan en la capa basal. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico estimulan la angiogénesis en el endometrio.[5]

La menstruación normal es un proceso que inicia por la liberación de enzimas lisosómicas que conducen al desprendimiento de la capa funcional del endometrio y termina por la vasoconstricción de las arteriolas espirales y las arterias radiales con la nueva reestructuración del endometrio.

Fisiopatología del sangrado uterino disfuncional

El sangrado uterino disfuncional se clasifica, según su mecanismo fisiopatológico, en anovulatorio y ovulatorio. En ocasiones pueden coexistir en todos los casos, por lo que debe establecerse el diagnóstico de exclusión de alteraciones estructurales y realizar la evaluación integral de las pacientes.

El sangrado uterino disfuncional anovulatorio aparece, sobretodo, en los años extremos de la vida reproductiva y en las mujeres con disfunción endócrina.[5]

La regulación hormonal cíclica se altera por concentraciones anormales de hormonas esteroides.[1] Los estados hiperestrogénicos o hiperprogestogénicos resultan en hemorragia anovulatoria.[5]

Para reconocer estos mecanismos es necesario resaltar que el estrógeno ejerce su función en la porción glandular y vascular del endometrio, mientras que la progesterona en el estroma. Así, el hiperestrogenismo, por desarrollo folicular inadecuado, genera un estado proliferativo endometrial persistente e hiperplasia proliferativa con matriz estromal deficiente, que en ausencia de ovulación y producción de progesterona para la estabilidad, contrarregulación y organización endometrial, provoca la degradación del estroma focal y al desprendimiento impredecible del revestimiento endometrial que se denomina "hemorragia por deficiencia (disrupción) de estrógenos".[1,4,5]

El desprendimiento del endometrio es irregular y no universal, con áreas heterogéneas en proceso de remodelado. En el endometrio proliferativo persistente, las modificaciones vasculares derivadas del efecto hormonal son anormales, caracterizadas por el aumento de la densidad vascular y existe un desequilibrio entre prostaglandinas vasodilatadoras y vasoconstrictoras.[5]

La pérdida de tejido afecta al endometrio superficial solo focalmente; no se produce va-

soconstricción de las arterias basales y radiales, lo que provoca anomalías en la hemostasia.[5]

El patrón de sangrado suele ser variable y depende de la cantidad y duración de la exposición a estrógenos sin oposición. La estimulación crónica con bajas concentraciones de estrógenos genera manchas intermitentes, mientras que la exposición sostenida a concentraciones altas provoca episodios agudos de hemorragia profusa.[5]

La hemorragia uterina disfuncional anovulatoria por hiperprogestogenismo, conocida como "hemorragia por alteración de la progesterona", se observa frecuentemente en usuarias de progestinas aisladas. La histología endometrial se modifica hacia atrofia severa con o sin decidualización estromal hasta patrones proliferativos-secretores mixtos, según la duración y cantidad de exposición a progesterona. El efecto atrófico glandular y vascular con incremento de la porción estromal del endometrio se caracteriza por microvasos subepiteliales dilatados, revestidos por una capa de células endoteliales muy delgada. Estas alteraciones estructurales y la fragilidad vascular provocan roturas y hemorragias.[5]

El sangrado uterino disfuncional ovulatorio se distingue por la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, producción normal de hormonas esteroides y modelado endometrial normal. El sangrado se origina por alteración de los mecanismos hemostáticos, causados por el desequilibrio en la concentración de prostaglandinas y mayor actividad fibrinolítica.[4] Existe aumento en la producción global de prostaglandinas (PG), con incremento significativo de PGE2 (que promueve la vasodilatación) y de receptores de PGE2 y PGI2 (un inhibidor de la agregación de plaquetas).[1] La formación de trombos de plaquetas y fibrina se deteriora debido a la vasodilatación prolongada y a la gran actividad enzimática lisosómica proteolítica.[5]

El patrón de sangrado es uniforme, las menstruaciones suelen ser regulares (ocurren cada 24-38 días), acompañadas de grandes volúmenes de pérdida de sangre (mayor de 80 mL), 90% se pierde en los primeros 3 días de la menstruación o ciclos menstruales que duran más de 7 días.[5]

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de sangrado uterino anormal es de exclusión, por lo que el protocolo de evaluación debe incluir la historia familiar y personal detallada, y el examen ginecológico cuidadoso. En el **Cuadro 1** se exponen las principales alteraciones a considerar en el diagnósticos y la **Figura 3** refiere el protocolo de evaluación.[5,11]

USO DE ANTICONCEPTIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL

El objetivo final de cualquier de tratamiento del sangrado uterino disfuncional consiste en reducir la cantidad de episodios de sangrado y flujo menstrual, para mejorar la calidad de vida de las pacientes. La indicación de anticonceptivos en el tratamiento del sangrado uterino disfuncional se sustenta por la acción de los estrógenos y la progesterona para regular la función endócrina o su efecto en los mediadores inflamatorios en el endometrio, además del control hemostático de la hemorragia.

Entre las opciones terapéuticas se encuentran: anticonceptivos hormonales combinados (AHC), progestágenos orales cíclicos o continuos, progestágenos inyectables y el sistema liberador de levonorgestrel (Levonorgestrel-releasing intrauterine system LNG-IUS).

El tratamiento hormonal en pacientes con sangrado uterino disfuncional constituye la primera línea terapéutica y su uso adecuado reduce el requerimiento de procedimientos quirúrgicos,

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

Cuadro 1. Etiología del sangrado uterino disfuncional

Sangrado uterino disfuncional anovulatorio	Causas endocrinas	Disfunción hipotalámica y pituitaria Hipotiroidismo e hipertiroidismo Hiperprolactinemia Disfunción de las glándulas suprarrenales Estados hiperandrogénicos Diabetes mellitus
Sangrado uterino disfuncional ovulatorio	Causas hematológicas	Coagulopatías: trombocitopenias, enfermedad de Von Willebrand y leucemia
	Enfermedades sistémicas	Insuficiencia renal crónica Enfermedades hepáticas crónicas
	Causas iatrogénicas	Hormonas exógenas Anticoagulantes Corticosteroides Antipsicóticos

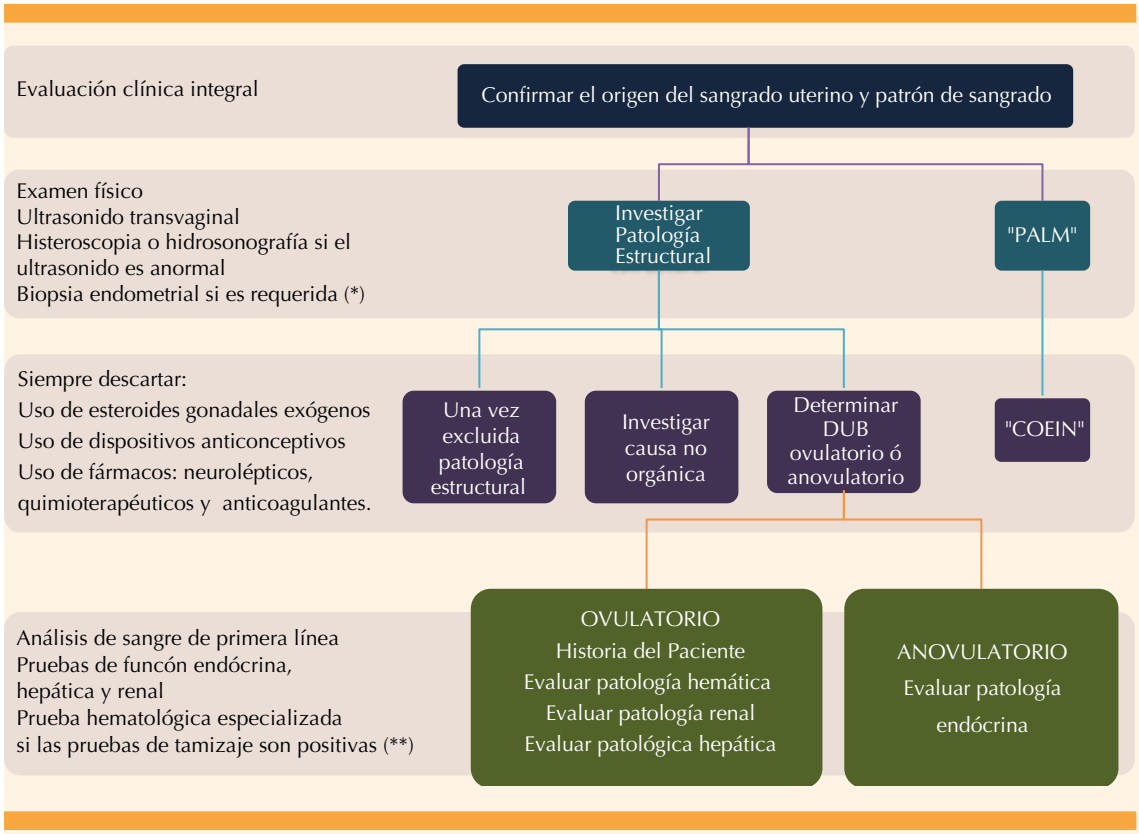


Figura 3. Protocolo de evaluación de sangrado uterino disfuncional.

que se reservan en mujeres con falla al tratamiento médico.[5,15,16]

Anticonceptivos hormonales combinados

Los anticonceptivos hormonales combinados representan el tratamiento de primera línea en mujeres sin deseos reproductivos ni contraindicaciones para el uso de estrógenos.[5,12] Los anticonceptivos hormonales combinados, con estrógeno (generalmente etinilestradiol [EE]) y progestágeno (una progesterona sintética) suprimen la ovulación, regulan el ciclo menstrual y reducen el flujo sanguíneo menstrual en 32-69% de los casos a 3 meses y de 35-72% a los 12 meses.[5,12,15-17] El componente estrogénico inhibe la secreción de FSH y el desarrollo de un folículo dominante, además de proporcionar estabilidad endometrial. La progestina inhibe el pico de LH y la ovulación y crea un revestimiento endometrial atrófico, lo que reduce la pérdida total de sangre al momento del sangrado por abstinencia.[1] El buen control del ciclo los convierte en la terapia más aceptable a largo plazo.

Los anticonceptivos hormonales combinados están disponibles en forma de píldoras (1 al día), parches (semanales) y anillos vaginales (mensuales), pero solo se han incluido píldoras anticonceptivas en ensayos aleatorios para el tratamiento de sangrado uterino disfuncional.[17]

Existen varias formulaciones, con diferentes regímenes, para el uso de anticonceptivos hormonales por vía oral. La mayor parte de los estudios comparativos demuestran excelente eficacia con el uso de anticonceptivos hormonales combinados monofásicos. La composición más frecuentemente descrita contiene etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg); sin embargo, un ensayo aleatorizado describió que los anticonceptivos orales combinados que contienen 1 mg de noretindrona disminuye los días de sangrado y manchado que las preparaciones con 0.1 mg de levonorgestrel, por su virtud de proveer estabilidad endometrial.[12]

Los regímenes continuos o con periodos cortos libres de hormona (2, 3 y 4 días) se asocian con mayor supresión ovárica y han demostrado elevada efectividad en relación con el uso cíclico de las formulaciones combinadas.[12,15] El uso continuo de anticonceptivos hormonales combinados por vía oral sin el intervalo libre de hormonas induce amenorrea en 80-100% de las mujeres a 10-12 meses de tratamiento.[17]

Aunque la reducción del sangrado es efectiva con todos los anticonceptivos hormonales combinados por vía oral, la única fórmula aprobada por la Unión Europea y la FDA en pacientes con sangrado menstrual abundante o prologado sin patología es la combinación de valerato de estradiol (E2V) y dinogest (DNG).[17,18]

Este novedoso régimen consiste en una dosis dinámica de 26/2 días (26 días de hormonas, seguido de un intervalo de dos días sin hormonas) de valerato de estradiol-dinogest (Qlaira®-Natazia®), que se caracteriza por usar un estrógeno en dosis decreciente y una progestina en dosis ascendente. El protocolo se diseñó, inicialmente, para proporcionar inhibición eficaz de la ovulación, alta eficacia anticonceptiva y buen control del ciclo menstrual, con tolerancia aceptable. No obstante sus beneficios no anticonceptivos han demostrado ser relevantes.[19]

El impulso por desarrollar anticonceptivos orales que contienen 17β-estradiol (E2) se debió al interés de reducir los efectos adversos graves relacionados con los cambios hepáticos y hemostáticos asociados con etinilestradiol. Su indicación se había limitado por la deficiente estabilidad del ciclo, atribuida al metabolismo de la estrona, que era incapaz de mantener una proliferación endometrial estable. Sin embar-

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

go, la velocidad del metabolismo de E2 puede estar influenciada por la progestina, y como tal, se espera que las progestinas generen un efecto mínimo en el metabolismo de E2, con subsiguiente la estabilidad del estroma endometrial y equilibrio del ciclo menstrual, sustento teórico que generó esta composición. Dinogest es un derivado de 19 norprogestinas con alta especificidad para el receptor de progesterona, propiedades antiandrogénicas y efecto mínimo en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos. No tiene actividad glucocorticoide, antimineralocorticoide ni antiestrogénica. Además, posee potentes efectos antiproliferativos en el endometrio y propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas.[19]

El ciclo de tratamiento 26/2 consiste una dosis de valerato de estradiol de 3 mg los días 1-2; valerato de estradiol 2 mg y dinogest 2 mg los días 3-7; valerato de estradiol 2 mg y dinogest 3 mg los días 8-24; valerato de estradiol 1 mg los días 25-26 y placebo los días 27-28. La administración secuencial de hormonas se diseñó para proporcionar dominancia de estrógenos al inicio del ciclo, que permite la proliferación endometrial inicial, aumentar la sensibilidad a la acción de la progestina en el ciclo medio y estabilizar el estroma endometrial; además, el dominio de la progestina durante la parte media y posterior del ciclo permite estabilizar el estroma endometrial asegurando un perfil de hemorragia predecible. La administración de solo estradiol al final del ciclo, en conjunto con un periodo libre de hormonas corto (2 días), genera concentraciones de estradiol más estables durante todo el ciclo.[19]

Un metanálisis de estudios controlados con placebo, aleatorizados, en el que evaluaron esta formulación (valerato de estradiol y dinogest [E2V-DNG]), mostró reducción significativa de pérdida hemática en 88% de las usuarias comparada con 24% en quienes recibieron placebo después de 6 meses de tratamiento. La tasa de continuidad a 1 año de tratamiento en pacientes con sangrado uterino disfuncional varia de 72-84%.[17-19]

Las mujeres que recibieron tratamiento oral de E2V-DNG reportaron menos días de hemorragia o manchado *versus* quienes recibieron etinilestradiol-levonorgestrel [17.3 ± 10.4 *vs* 21.5 ± 8.6, respectivamente, p <0.0001, periodo de 3 meses y 13.4 ± 9 *vs* 15.9 ± 7.1, respectivamente, p <0.0001, período de 6 meses]. Por lo tanto, la dosificación dinámica, que incorpora diferentes dosis de valerato de estradiol en combinación con diferentes dosis de dinogest, representa un anticonceptivo hormonal combinado por vía oral con un perfil superior al de otros que contienen etinilestradiol.[16]

Hasta el momento no existen estudios controlados aleatorizados que comparen objetivamente la eficacia de E2V-DNG con otros esquemas para pacientes con sangrado uterino disfuncional; no obstante, la reducción de flujo menstrual es cercana a la obtenida con el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, con una media de 91-95% y es claramente superior a otros tratamientos orales.[19]

Los anticonceptivos hormonales combinados por vía oral prescritos en pacientes con sangrado uterino disfuncional se basa en los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para métodos anticonceptivos, respetando las contraindicaciones para el uso de estrógenos como: hipertensión, enfermedad cardiovascular, migraña con aura, cáncer de mama, tromboembolismo venoso, hepatopatía activa, embarazo, hipertrigliceridemia, tabaquismo (más de 15 cigarrillos al día en mujeres mayores de 35 años), entre otros.[5,15,17] Los posibles efectos secundarios, aunque poco frecuentes de los anticonceptivos hormonales combinados por vía oral incluyen: sensibilidad en los senos, cambios de humor, dolor de cabeza, náuseas y vómito.[17]

Progestágenos

Los anticonceptivos que solo contienen progestina son una alternativa a los hormonales combinados para la reducción del flujo sanguíneo menstrual. Los progestágenos son la base del tratamiento de la hemorragia anovulatoria, pero pueden ser útiles en pacientes con sangrado uterino disfuncional ovulatorio. Promueven la atrofia endometrial por diversos mecanismos, generan un efecto antimitótico en el endometrio, estimulan la actividad de la 17-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y sulfotransferasa (enzimas que convierten el estradiol en sulfato de estrona), inhiben la angiogénesis y desencadenan la apoptosis. También inhiben la ovulación al anular el pico de LH y, en consecuencia, la esteroidogénesis ovárica, interrumpiendo la producción de receptores de estrógenos y la estimulación dependiente de estrógenos en el endometrio. Como consecuencia de estos efectos, los progestágenos continuos inducen la atrofia y previenen la proliferación endometrial estimulada por estrógenos.[1,5] Además, tienen influencia en la regulación de factores inflamatorios, pero aún no se ha dilucidado totalmente cómo reducen el sangrado. Aunque pueden indicarse en la mayoría de las mujeres, su uso es particularmente relevante en usuarias con contraindicaciones para estrógenos o intolerancia al tratamiento. Existen diferentes progestágenos que se prescriben por diversas vías y dosis, de uso cíclico, continuo, inyectable, implantes subcutáneos y en dispositivos intrauterinos. La principal limitación para el uso continuo de progestágeno solo es la hemorragia inesperada, que resulta de la atrofia endometrial.[15]

Progestágeno por vía oral

Uso cíclico: evidencia discutida, de acuerdo con Cochrane, la administración de antiinflamatorios no esteroides, fibrinolíticos y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel son superiores al uso cíclico de los progestógenos.[5,10,15] Su administración está restringida en pacientes con sangrado uterino disfuncional anovulatorio que no pueden recibir otras opciones terapéuticas.[10]

Las formulaciones disponibles son el acetato de medroxiprogesterona (2.5 a 10 mg diarios), acetato de noretindrona (5 o 10 mg), noretisterona (2.5 mg y 5 mg diarios) y acetato de megestrol (40 mg y 320 mg diarios). La didrogesterona tiene una estructura molecular similar a la progesterona natural y el efecto de la dosis de 10 mg de didrogesterona es comparable con el de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona. Se administran por vía oral, 12 a 14 días por mes, imitando la fase lútea del ciclo menstrual normal. La eficacia y los ciclos regulares después de tres meses son similares en todas las formulaciones, la elección de la progestina debe individualizarse según el estado metabólico de cada paciente.[15]

Uso continuo: el uso continuo de progestágenos por vía oral ha demostrado efectividad en la reducción de la hemorragia y puede bloquear los períodos de menstruación, promoviendo la amenorrea en un importante porcentaje de mujeres. Puede indicarse en mujeres con sangrado uterino anovulatorio y ovulatorio. Las formulaciones previamente citadas se indican del día 5 al 26 del ciclo o de manera continua. El acetato de noretindrona es el fármaco más estudiado; se prescribe en dosis de 5 mg, 3 veces al día, de los días 5 al 26 del ciclo menstrual.[5,15]

Las progestinas por vía oral solo inducen amenorrea en 20% de las mujeres. La noretisterona y el acetato de medroxiprogesterona administrados como tratamiento de ciclo corto (14 días por ciclo) muestran eficacia limitada en la reducción del flujo menstrual (2-30%); sin embargo, cuando se administran por período prolongado (21 días por ciclo) disminuyen el flujo en 63-78%.[17] Los efectos secundarios más

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

frecuentes incluyen: fatiga, cambios de humor, aumento de peso, náuseas, inflamación, edema, dolor de cabeza, depresión, pérdida de la libido, hemorragia irregular, cambios aterogénicos en el perfil lipídico y acné.[5,15,17]

Progestágeno inyectable

No existen estudios concluyentes del uso de progestágenos inyectables de depósito (acetato de medroxiprogesterona 150 mg) en pacientes con sangrado uterino anormal o disfuncional. Sin embargo, algunas investigaciones demuestran que pueden promover la amenorrea en 24-50% de las mujeres, lo que sugiere una buena opción en usuarias con incremento de sangrado.[15,17] La inyección intramuscular o subcutánea de acetato de medroxiprogesterona de depósito induce amenorrea mediante la inhibición de FSH, con supresión del desarrollo folicular y reducción de la síntesis y secreción de estradiol, lo que provoca que el endometrio se adelgace y se detenga la menstruación.[17]

El acetato de medroxiprogesterona de 150 mg, aplicado cada 12 semanas, y si bien la amenorrea se asocia con periodo prolongado de tratamiento, ocasionalmente provoca sangrado menstrual irregular. Se ha observado disminución en la densidad mineral ósea, por lo que debe indicarse con precaución en adolescentes, pues es posible que no alcancen el pico máximo de masa ósea si se administra de manera prolongada.[20] Otros efectos secundarios incluyen: aumento de peso, seborrea, acné e inflamación.[17]

Implante subdérmico de etonogestrel

Hasta la fecha no hay suficientes estudios que señalen el uso del implante de etonogestrel en mujeres con sangrado uterino anormal. Aunque el objetivo inicial es la amenorrea, ocurre solo en 20% de las usuarias.[15,21] De hecho, el resto notará algún tipo de sangrado no programado, ya sea prolongado (17.7%) o frecuente (6.7%). Entre 23 y 44% de las usuarias de implantes suspende el tratamiento debido a problemas de sangrado en los primeros 3 meses, aunque es posible que 50% mejoraría al año de uso.[21] En general, el patrón de sangrado limita su prescripción en pacientes con sangrado uterino disfuncional.

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS), además de sus propiedades anticonceptivas conocidas, se considera actualmente un tratamiento efectivo en pacientes con sangrado uterino disfuncional. Debido a su alta eficacia en la disminución de la pérdida de sangre menstrual, sin alteración de la fertilidad, este método puede indicarse en mujeres de cualquier edad reproductiva, incluso en quienes padecen sangrado disfuncional anovulatorio y ovulatorio, por su efecto esencialmente local.[5]

El LNG-IUS es un método anticonceptivo reversible de acción prolongada. Está provisto de una estructura en forma de T de polietileno, recubierto con un reservorio de esteroides (núcleo de elastómero hormonal) y elaborado con silicona (polidimetilsiloxano) y 52 mg de levonorgestrel alrededor del tallo vertical. El dispositivo libera el fármaco a razón inicial de 20 µg/día y disminuye a 14 µg después de 5 años, que todavía se encuentra en el rango de efectividad clínica.[15,16,22]

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel provoca una reacción local de cuerpo extraño, caracterizada por aumento de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos), mientras que la acción hormonal de levonorgestrel genera la atrofia endometrial con hemorragia reducida. Una ventaja del LNG-IUS es que existe poca absorción sistémica de la progestina. Este bajo nivel de hormona minimiza los efectos pro-

gestagénicos sistémicos. No obstante, el flujo sanguíneo menstrual se reduce de 71 a 96% y 20 a 30% de las pacientes expresa amenorrea, con importante mejoría en la calidad de vida y menor incidencia de efectos adversos.[15,16]

Se ha demostrado disminución del flujo menstrual en mujeres con trastornos hemorrágicos y en tratamiento con anticoagulantes. Ensayos controlados aleatorizados que evaluaron el LNG-IUS *versus* anticonceptivos orales combinados reportaron eficacia en la reducción del flujo sanguíneo menstrual a 6 meses de tratamiento; por lo tanto, puede considerar como opción de primera en pacientes con sangrado uterino disfuncional.[5,10,22,23] Un ensayo que comparó el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel *versus* tratamiento quirúrgico (ablación endometrial e histerectomía), demostró que las tasas de satisfacción y aumento en la calidad de vida fueron similares, con menos efectos secundarios y reducido costo a favor del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.[5,15] El alivio de la dismenorrea y baja incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica, debido al engrosamiento del moco cervical, son ventajas adicionales del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.[5]

Este método no debe indicarse cuando la cavidad uterina es anormal, pues existe elevado riesgo de expulsión. El efecto adverso más comúnmente reportado es el sangrado inesperado, sobre todo en los tres primeros meses de tratamiento. En esta situación, el ácido tranexámico o los medicamentos antiinflamatorios puede ser efectivos mientras disminuye el flujo o la amenorrea a 12 meses de tratamiento.[5] Una desventaja del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en relación con las progestinas orales es que no suprime la ovulación ni la formación de quistes ováricos hemorrágicos. Otros efectos secundarios son el embarazo ectópico, la expulsión del dispositivo (7%) y los efectos progestagénicos; incluso, en menor frecuencia se ha reportado inflamación, aumento de peso e hipersensibilidad mamaria.[5,17]

TRATAMIENTO DEL SANGRADO UTERINO ANORMAL AGUDO

La función de los estrógenos, por vía endovenosa, en el tratamiento del sangrado uterino disfuncional agudo se ha descrito desde 1982; estas hormonas son capaces de inducir el vasoespasmo endometrial, regenerar la mucosa e incrementar los factores de coagulación sanguínea.[10] Actualmente se han reportado diferentes esquemas para la supresión de emergencia del trastorno, que incluyen estrógenos intravenosos, multidosis de un anticonceptivo oral combinado monofásico, multidosis de progestágeno oral y ácido tranexámico.[5,10,15]

Desde el punto de vista teórico, todos los anticonceptivos orales combinados pueden indicarse en pacientes con sangrado uterino disfuncional agudo. Una revisión que comparó la administración cíclica y continua de anticonceptivos orales combinados han demostrado su eficacia y cumplimiento equivalentes a la terapia con estrógenos endovenosos. Hasta la fecha no existen datos disponibles relacionados con la elección del tratamiento de primera línea;[10,15] sin embargo, el control del sangrado se consigue en 88% de las pacientes.[15]

Después de controlar el sangrado y del periodo libre de tratamiento (1 semana), se continua la administración de anticonceptivos orales combinados de manera regular, con tres semanas y una semana de descanso, mínimo durante tres meses. En los ciclos anovulatorios, para prevenir la recurrencia de sangrado abundante, deben indicarse como terapia de mantenimiento. En mujeres con contraindicación de anticonceptivos orales se prescribe progestágenos cíclicos.[5]

Otra opción en pacientes con sangrado uterino disfuncional agudo incluye dosis múltiples

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

Cuadro 2. Protocolos de tratamiento asociados con sangrado uterino disfuncional agudo

Anticonceptivo	Modo de administración		
Anticonceptivos orales combinados (30-50 mg de etinilestradiol)	2-3 píldoras/día durante 3-4 días Posteriormente 1 píldora/día como parte del régimen prolongado	3 píldoras/día durante 1 semana Posteriormente 1 píldora/día durante 3 semanas	4 píldoras/día durante 4 días Posteriormente 3 píldoras/día durante 3 días Posteriormente 2 píldoras/día durante 2 días Posteriormente 1/día durante 3 semanas
Acetato de medroxiprogesterona (10 mg)	Cada 4 h hasta finalizar el sangrado (Dosis máxima de 80 mg) Posteriormente cada 6 h durante 4 días Posteriormente cada 8 h durante 3 días Posteriormente 12 h durante 2-14 días Cada 24 h por el período restante		20 mg/3 veces al día durante una semana Seguido de una dosis diaria durante 3 semanas
Acetato de nomegestrol (2.5-5 mg) Acetato de noretisterona (5-10 mg)	1 tableta cada 4 h hasta el final de la hemorragia. Posteriormente cada 6 h durante 4 días Posteriormente cada 8 h durante 3 días Posteriormente cada 12 h durante 14 días Cada 24 h durante el período restante		

de progestágeno, especialmente en quienes están contraindicados los estrógenos. Diversos estudios sugieren que de los progestágenos disponibles, es posible indicar altas dosis de acetato de medroxiprogesterona (20 a 40 mg cada 4 horas); sin embargo, puesto que su vida media corta (14 horas) se requiere la administración en dosis infinitamente más altas, con intervalos breves. Esto provocará, una vez más, un aumento inevitable de efectos secundarios. Una alternativa terapéutica eficaz es la indicación de acetato de nomegestrol (2.5-5 mg), noretisterona o noretindrona (5-10 mg). Este último es capaz de convertirse en etinilestradiol (característica única), lo que mejora la acción de la estabilización endometrial. En situaciones de urgencia se recomiendan altas dosis de ambas moléculas, con disminución progresiva.[10]

REPERCUSIÓN DEL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL

El sangrado uterino anormal supone una tasa de morbilidad considerable en mujeres en edad reproductiva. La mayoría de las pacientes con sangrado uterino anormal no conoce su patología subyacente (sangrado uterino disfuncional). Aunque existen estudios basados en evidencia que resaltan la importancia del problema, pocos han evaluado de forma sistemática la repercusión real sobre en la calidad de vida que significa este padecimiento.

Fraser y sus colaboradores reportaron la repercusión de la enfermedad en todos los dominios de calidad de vida, mediante distintos métodos de evaluación. Entre éstos, el más utilizado se encuentra el Formulario Abreviado SF-36 (que consta de cuatro dominios físicos y cuatro dominios de salud mental), cuyos datos fueron comprobados en la Encuesta Europea Calidad de Vida de 5 dimensiones (EQ-5D) [compuesta por dos secciones: una descripción autoinformada del funcionamiento físico evaluada con cinco dominios (movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor-incomodidad y ansiedad-depresión) y una medida del estado de salud actual percibido].[24]

Los resultados señalan que el sangrado uterino anormal repercute en todos los dominios del SF-36, con limitaciones en las actividades ha-

bituales, debido a problemas de salud, físicos y emocionales, seguidos de dolor corporal, vitalidad y deterioro en la función social. [24]

En cuanto al estado de salud, percibido como parte del EQ-5D, que consiste en una escala de calificación analógica visual donde las pacientes indican qué tan buena o mala perciben su salud en un día en particular [escala de 0 (representa el "peor estado de salud imaginable") a 100 (representa el "mejor estado de salud imaginable")], las puntuaciones de las mujeres con sangrado uterino anormal fueron de 70-77 *vs* 85 en la población sana.[24]

En relación con el efecto social (estado emocional, empleo remunerado, trabajo doméstico, relaciones familiares, actividad sexual, vida social, actividades de ocio y vacaciones), se observó que las mujeres con sangrado uterino anormal severo calificaron su "experiencia de vida" con 58-62% (donde 100% representa la peor experiencia) *versus* 43-51% de quienes padece sangrado uterino anormal leve o moderado y 2-6% de las que recibieron tratamiento (18 meses posteriores).[24]

El efecto del tratamiento en pacientes con sangrado uterino anormal también fue evaluado con la Escala de Utilidad Especifica de Menorragia, que estudia la afectación del sangrado menstrual en la salud de la mujer (por ejemplo: dificultades prácticas, vida social, salud psicológica, salud física, trabajo-rutina diaria y relación familia-vida), en una escala de 0 (representando el más afectado) a 100 (sin afectación). El estudio mostró que las pacientes con sangrado uterino anormal tuvieron una puntuación de 36 antes de la intervención *versus* 60 después de ésta. [24]

Con base en la evidencia de estos estudios, puede afirmarse que la implementación de medidas terapéuticas médicas, de bajo costo y adecuadamente aplicadas, repercute positivamente en la calidad de vida de las pacientes con sangrado uterino anormal o disfuncional.

CONCLUSIÓN

El sangrado uterino disfuncional es un trastorno común, con importante repercusión en la calidad de vida de las mujeres afectadas. El sangrado uterino disfuncional anovulatorio aparece en ambos extremos de los años reproductivos, debido a la inmadurez hipotalámica y los cambios perimenopáusicos, y el ovulatorio en mujeres de 30 años. Hasta la fecha, su mecanismo fisiopatológico no se ha dilucidado totalmente. El protocolo de estudio en pacientes con sangrado uterino disfuncional se realiza con la finalidad de excluir enfermedades orgánicas y definir el origen anovulatorio u ovulatorio. Existen diversos tratamientos y la selección se individualiza en cada caso. El protocolo médico representa la primera opción en pacientes con hemorragia uterina disfuncional; suele ser simple en el grupo anovulatorio, ya que generalmente se trata de manera efectiva al reemplazar la progesterona (el componente faltante) en la fase lútea, mediante la prescripción de anticonceptivos hormonales combinados o progestinas aisladas. Sin embargo, el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional ovulatoria es más complejo. Los anticonceptivos orales combinados, los progestágenos indicados en los días 5 a 26 del ciclo menstrual o el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel son los esquemas a considerar, aunque este último parece ser la mejor opción como tratamiento a largo plazo. El tratamiento quirúrgico se considera cuando el sangrado genera un severo deterioro en la calidad de vida y los protocolos médicos han fallado.

REFERENCIAS

1. Bradley LD, et al. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am J Obstet Gynecol 2016;214(1):31-44. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.044

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3855

2. Whitaker L, et al. Abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016;34:54-65. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
3. Hapangama DK, et al. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Womens Health 2016;12(1):3-13. https://doi.org/10.2217/whe.15.81
4. Busby G. Menstrual dysfunction. Obstet Gynaecol Reprod Med 2016;26(5):149-154. https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2016.02.003
5. Corbacioglu A. The management of dysfunctional uterine bleeding. Intechopen 2011. https://www.intechopen.com/books/update-on-mechanisms-of-hormone-action-focus-on-metabolism-growth-and-reproduction/the-management-of-dysfunctional-uterine-bleeding
6. Töz E, et al. Comparison of classic terminology with the FIGO PALM-COEIN system for classification of the underlying causes of abnormal uterine bleeding. In J Gynaecol Obstet 2016;133(3):325-328. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.033
7. Bandi ND, et al. Utility of the PALM-COEIN classification of abnormal uterine bleeding for Indian gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2016;133(2):196-198. https://doi.org/0.1016/j.ijgo.2015.09.030
8. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Best Pract Res CLin Obstet Gynaecol 2017;40:3-22. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011
9. Gupta J, et al. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. N Engl J Med 2013;368(2):128-137. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1204724
10. Motta T, et al. Dysfunctional uterine bleeding. Good Pract Pediatr Adol Gynecol 2017;99-115. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57162-1_6
11. Creatsas M, et al. Dysfunctional uterine bleeding during adolescence. Front Gynecol Endocrinol 2014;1:9-14. https://doi.org/10.1007/978-3-319-03494-2_2
12. James AH. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016(1):236-242. https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.236
13. Smith RP. The physiology of menstruation. In: Dysmenorrhea and Menorrhagia. Springer, Cham 2018:1-17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71964-1_1
14. Maybin JA. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Hum Reprod Update 2015;21(6):748-761. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038
15. Benetti-Pinto CL. Abnormal uterine bleeding. Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39(7):358-368. http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603807
16. Bahamondes L, et al. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders. F1000Prime Pep 2015;7:33. http://f1000.com/prime/reports/m/7/33
17. Sriprasert I, et al. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. Contracept Reprod Med 2017;2(1):20. https://doi.org/10.1186/s40834-017-0047-4
18. Jensen JT, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2011;117:777-87. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118ac3.
19. Nappi RE, et al. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. Int J Womens Health 2014:6:711. https://doi.org/10.2147/IJWH.S65481
20. Polis RL, et al. Treatment options for the adolescent patient experiencing abnormal uterine bleeding. Curr Treatm Options Pediatr 2016;2(3):184-195. https://doi.org/10.1007/s40746-016-0054-8
21. Friedlander E, et al. Therapeutic options for unscheduled bleeding associated with long-acting reversible contraception. Obst Gynecol Clin North Am 2015;42(4):593-603. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.07.004
22. Dhamangaonkar PC, et al. Levonorgestrel intrauterine system (Mirena): An emerging tool for conservative treatment of abnormal uterine bleeding. J Midlife Health 2015;6(1):26. https://doi.org/10.4103/0976-7800.153615
23. Gopimohan R, et al. A clinical study assessing the efficacy of a new variant of the levonorgestrel intrauterine system for abnormal uterine bleeding. Int J Gynecol Obstet 2015;129(2):114-117. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.11.023.
24. Fraser IS, et al. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. Exp Rev Obstet Gynecol 2009;4(2):179-189. https://doi.org/10.1586/17474108.4.2.179