

HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL

Las hemorragias uterinas anormales están constituidas por las alteraciones menstruales por exceso, en el ritmo, intensidad o duración, así como por las hemorragias irregulares que no tienen carácter cíclico (metrorragias).

CLASIFICACION ETIOLOGICA.

1. Orgánicas o anatómicas.

Pueden ser cíclicas y cursar con ciclos anovulatorios. Dependen de una serie de alteraciones orgánicas localizadas a nivel del aparato genital. Generalmente, pueden no interferir con el ciclo menstrual normal. La obtención en el estudio de endometrios secretores que definen la existencia de ovulaciones previas, contribuye a descartar el origen disfuncional.

2. Funcionales.

Mejor llamadas disfuncionales, se caracterizan porque no se acompañan de procesos tumorales, inflamaciones ni embarazo y suelen cursar con ciclos irregulares y anovulatorios.

ESQUEMA DE LAS CAUSAS DE HEMORRAGIAS ANORMALES:

Embarazada	No embarazada
1. Heridas vulvares y vaginales.	1. Desfloración.
2. Colpitis.	2. Heridas vulvares y vaginales.
3. Cervicitis crónica.	3. Cáncer de vulva.
4. Carcinoma de cérvix.	4. Colpitis.
5. Placenta previa.	5. Carcinoma de vagina.
6. Abruption placentae.	6. Cervicitis crónica.
7. Rotura uterina.	7. Adenoma cervical.
8. Aborto incompleto.	8. Carcinoma de cérvix.
9. Enfermedad trofoblástica.	9. Endometritis.
10. Pólipos placentarios.	10. Endometrio menstrual.
11. Embarazo tubárico.	11. Hiperplasia glándulo-quistica.
12. Cuerpo amarillo.	12. Endometriosis.
	13. Pólipos endometrial.
	14. Carcinoma de endometrio.
	15. Mioma.
	16. Carcinoma de la trompa.
	17. Persistencia del cuerpo amarillo.
	18. Folículo persistente.
	19. Tumor de células de la granulosa.
	20. Tumor de células de la teca (tecoma).

HEMORRAGIAS ORGANICAS.

ETIOLOGIA.

Causas más importantes.

1. Pólipos Cervicales.

Suelen producir hemorragias intermenstruales discretas. Se relaciona asimismo con el coito, produciendo hemorragias por contacto (coitorragias).

2. Ectopias Cervicales.

De características y mecanismos semejantes a las de los pólipos cervicales.

3. Carcinoma de cuello.

Se presenta en forma de manchas de sangre o hemorragia intermenstrual, sobre todo tras el coito. Con frecuencia el aspecto es de agua de lavar carne.

4. Pólipos corporales (adenoma tubular del endometrio).

Suele manifestarse en forma de hipermenorrea o menorragias.

5. Retención de los productos de la gestación (metropatía postabortiva).

Si bien la causa inicial es orgánica, debido a la retención de restos abortivos su evolución es hacia la producción de una hemorragia disfuncional.

6. Endometritis senil.

Productoras de metrorragias copiosas y duraderas en mujeres postmenopáusicas. Es, junto a los pólipos y el adenocarcinoma de endometrio, la causa más frecuente de hemorragia en la postmenopáusica.

7. Carcinoma de cuerpo uterino.

Suele presentarse como una metrorragia postmenopáusica de intensidad pequeña pero duradera; a veces, como agua de lavar carne.

8. Mioma uterino submucoso.

Es causa frecuente de hemorragias uterinas aunque, en muchas ocasiones, se asocia a hemorragias producidas por otras causas, generalmente disfuncionales. Suele ser una hemorragia cíclica coincidente con la menstruación, abundante y duradera.

9. Aborto.

Es la causa más frecuente de hemorragia en la edad reproductiva. Suele ser abundante y producirse tras un período de amenorrea.

10. Embarazo ectópico.

La hemorragia se produce al perder el huevo su vitalidad, haciendo que la decidua se descamen en bloque o paulatinamente. Suele ser una hemorragia discreta o intermitente, tras un breve período de amenorrea.

11. Tumores funcionantes del ovario.

Fundamentalmente el tumor de células de la granulosa y de la teca (tecoma). Producen con frecuencia hemorragias importantes acompañadas de grandes trastornos en el ritmo del ciclo menstrual.

12. Adenomiosis (Endometriosis uterina interna).

Productora de hemorragias coincidentes con la menstruación. Son abundantes y anemizantes para la paciente.

HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL.

Constituye una de las afecciones ginecológicas más frecuentes. Son de intensidad y duración variables y se producen a intervalos irregulares:

- Los intervalos pueden ser alargados o acortados con respecto al ciclo menstrual normal. A menudo son más largos al comenzar la hemorragia, para acortarse luego.
- La duración suele ser mayor que la de una menstruación normal.
- La intensidad de la hemorragia es de una gran variabilidad. Aunque en ocasiones se trata de una pérdida de sangre discreta, en general son más abundantes, pudiendo llegar a ser considerables y hasta peligrosas.

INTRODUCCION.

El ciclo ovárico de la mujer se manifiesta periódicamente con la menstruación, reflejo de la ausencia de implantación de un embrión. Por tanto, en la vida reproductiva si no existe interés de gestación, se espera el ciclo menstrual con un intervalo entre los 24 y 35 días (promedio 28 ± 5 días).

Múltiples factores internos (trastornos endocrinos, estados de tensión celular, condiciones metabólicas, tumorales) y externos (tensión psíquica y afectiva, intensidad luminosa, hormonas y medicamentos, entre otros) influyen a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, rompiendo el equilibrio hormonal y, por tanto, originando trastornos de la ovulación.

Cuando existe evidencia de desarreglo menstrual, en primera instancia es necesario descartar los trastornos de índole anatómico-morfológico y las diversas patologías que pueden trastornar los procesos de menstruación para, finalmente y casi por exclusión, definir que el trastorno obedece a una condición funcional, bien sea reflejo de un desarreglo en la ovulación o bien sea secundaria al efecto farmacológico de las hormonas. Sólo así se podría, en principio, realizar el diagnóstico de la hemorragia uterina disfuncional.

Pero, considerando el adecuado conocimiento de la dinámica folicular y de las interacciones existentes entre las hormonas ováricas (esteroides y péptidos) con las sustancias de acción autocrina, paracrina y endocrina del sistema reproductivo (PGs, citocinas, factores de crecimiento, factores de coagulación y de fibrinólisis), sería posible identificar un trastorno de tipo funcional que permita asumir una terapia adecuada.

El Endometrio Humano.

En los animales y, principalmente en el humano, la reproducción está estrechamente relacionada con el funcionamiento del sistema neuro-inmuno-endocrino, del cual depende la oscilatoria función hormonal y, en consecuencia, la respuesta de los órganos con función reproductora: las gónadas (ovario y testículo), las vías excretoras y glandulares del macho y las vías conductoras y gestoras de la hembra (trompas, útero, cérvix y vagina).

Los epitelios de la trompa uterina, del útero y de la vagina muestran cambios periódicos de acuerdo al ciclo estral; el proceso termina en descamación del epitelio endometrial, conocido como período menstrual.

El endometrio es uno de los tejidos blanco más dinámicos y representativos del ciclo ovárico y que mejor refleja las acciones hormonales conjuntas del E2 y de la Progesterona (P) que, en forma directa o indirecta, favorecen la síntesis y las acciones de un conjunto de sustancias con funciones intracrinas, paracrinas, exocrinas, de estabilización tisular entre estroma y epitelio, de lisis enzimática y de regulación vascular, tales como:

a) Factores de Crecimiento.

Se han localizado en el endometrio humano varios factores de crecimiento con sus receptores y proteínas reguladoras, tales como el Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE), el Factor Alfa Transformante de Crecimiento ($F\alpha TC$), el Factor de Crecimiento Derivado de

Plaquetas (FCP), los Factores de Crecimiento Tipo Insulina (FCI-1 y FCI-2) con sus proteínas de fijación (PF-FCI), el Factor de Crecimiento Fibroblástico (FCF), el Factor Beta Transformante de Crecimiento (FβTC), el Factor 1 Estimulante de Colonias (F-1EC) y el Factor de Crecimiento del Hepatocito Humano (FCHh), que regulan la mitosis de los diferentes componentes celulares del endometrio o intervienen en los procesos de reconstrucción epitelial.

Durante la fase de ventana de implantación (día +7 a +13 post-ovulación), el estroma endometrial se modifica para permitir la invasión del trofoblasto, proceso mediado por el FβTC, el F-1EC, los FCI y sus PF-FCI, el FCP, en acción conjunta con la actividad leucocitaria y sus citocinas (Interleucinas 1, 6 y 8). Durante esta fase crítica para el embrión, el factor condicionante para que se expresen estos mediadores de la decidualización y la implantación es la relación entre la expresión de receptores de E2 y de receptores de P, a partir del cual se alcanza la estabilidad tisular necesaria.

b) Red de citocinas.

La presencia de leucocitos y células del sistema inmune en el endometrio, tanto durante la fase de actividad mitótica como durante la fase secretora, indica el intrincado balance de una red establecida entre el sistema nervioso central, el sistema inmunológico y el sistema endocrino. Allí, las células inmunes no cumplen una estricta función defensiva, actúan más bien como reguladores locales y centros de integración celular entre el sistema endocrino materno y el embrión, que apenas inicia su proceso de implantación.

En presencia de señales esteroideas óptimas y concordantes con cada uno de los momentos del ciclo ovárico y menstrual, las citocinas son sintetizadas para cerrar el círculo de interacción entre el hipotálamo, la hipófisis, la gónada y, finalmente, el endometrio como órgano aceptor y efector. Las citocinas actúan como los mayores mecanismos de señal intercelular y, así, contribuyen en la regulación del ciclo menstrual normal. La vascularización y la estabilidad endotelio vascular, parece estar directamente relacionada con la presencia de Interleucina 8 (IL-8) alrededor de los vasos, tanto en la fase de proliferación epitelial como en la etapa secretora. La IL-1 y la IL-6 median en el endometrio la activación de las células T y, en conjunto con el FβTC, el F-1EC y los FCI 1 y 2, intervienen en la regulación de la invasividad del trofoblasto. La existencia dispersa de las células T en el tejido endometrial con preferencia por determinadas áreas de la superficie endometrial, está más de acuerdo con la distribución polarizada del endometrio en relación con la respuesta a los estímulos hormonales durante las fases de estimulación hormonal en el ciclo ovárico.

De esta forma, se manifiesta en la superficie endometrial durante las fases proliferativas y lútea temprana, la presencia de micropólipos epiteliales, que coalescen hacia la fase mediolútea y tardía, reflejando una distribución geográfica en la superficie endometrial. A partir del estroma infiltrado que rodea los vasos sanguíneos, surgen hendiduras por las cuales pueden salir células blancas y se exponen los capilares, iniciando la menstruación. El requisito para que se cumpla este proceso es la disminución de los niveles de P.

El FNT-α, producido en los leucocitos estromales, se encarga de iniciar la desconexión intercelular establecida entre el estroma y el epitelio, generando desorden de expresión en la relación caderina/βcatenina, donde esta última bloquea el papel de molécula de adhesión de la primera. En los estadios finales de la fase lútea tardía el FNT-α, secretado bajo el influjo de la P, se expresa en forma más consistente en las células basales del endometrio y allí precisamente, es donde se manifiesta inicialmente la muerte celular programada (apoptosis, proceso celular mediado por genes específicos que activan endonucleasas dependientes de Mg⁺⁺, que fragmentan el ADN en segmentos de 180-200 pares de bases, conduciendo a la muerte celular).

c) Reguladores de la matriz extracelular (MEC).

La finalidad del ciclo ovárico es la disposición de un gameto capaz de ser fecundado, en un entorno óptimo para el cumplimiento de cada uno de los procesos y con la adecuación de un sitio especializado dónde ocurrirá la implantación y la anidación (resultado del ciclo endometrial). Entre el epitelio y el estroma ocurre un estrecho contacto celular, mediado por la acción conjunta de los esteroides, los factores de crecimiento, las citocinas, proteínas con acción enzimática, proteínas con efectos moduladores como la prolactina (PRL), péptidos como el Factor liberador de la corticotropina (FLC) y las prostaglandinas (PGs), entre otros tantos. Pero, quizás la respuesta esperada del conjunto de estímulos es la decidualización estromal, que se continuará sólo si ocurre la implantación.

La P es, en definitiva, un prerrequisito para la decidualización, pero la estabilidad del estroma (actividad mitótica, síntesis de laminina, fibronectinas, y otras moléculas de adhesión) es dependiente del pico mediolúteo del E2. Se han definido diferentes factores que inducen la decidualización, unos sintetizados localmente y otros producidos por el embrión [Factor activador de plaquetas (FAP), Factor temprano de la gestación (FTG), Péptido similar al Factor Liberador de Gonadotropinas (psFLG), IL-1, Factor inhibidor de la leucemia (FIL)].

En el endometrio humano, cuando no ocurre implantación, la transformación del epitelio en secretor y la del estroma con predecidualización durante la fase postovulatoria es garantizada por la P, cuya secreción se inicia 24 horas antes de la ovulación y luego a partir de las primeras 24 horas de constituido el cuerpo lúteo (vida media de 13,2 días, con máxima actividad en el día +7).

El soporte hormonal de la fase postovulatoria es crítico y dependiente directamente de la adecuada relación entre el E2 y la P. Los efectos de la P requieren de la previa sensibilización mediada por el E2 (inductor de sus propios receptores y de los receptores de P), sin la cual no alcanza a transformar el epitelio y el estroma, para la posible implantación.

Las **acciones fundamentales de la Progesterona**, expresadas en la fase secretora son:

- **Cambios de la microcirculación endometrial:** por efecto del E2 en la fase proliferativa, el flujo sanguíneo endometrial varía entre 10 y 70 mL por minuto, por 100 g de tejido, con un máximo en el período preovulatorio, para luego disminuir hacia la fase lútea tardía. Este cambio obedece a la acción de la P sobre los receptores nucleares de E2 (disminución), a la activación de la síntesis de PG F-2 α (vasoconstrictora) y a la estimulación de síntesis de vasopéptidos potentes (los más potentes reconocidos en el endometrio: arginina vasopresina, endotelina, oxitocina, noradrenalina y dopamina).

La MEC presenta, de forma característica, el depósito de tejido elástico alrededor de los vasos sanguíneos, conformando los característicos vasos espirales de la fase postovulatoria, con proliferación y citodiferenciación hasta la fase premenstrual.

- **Inducción de factores con acción en la decidualización:** la PRL de origen estromal, que es independiente del sistema dopaminérgico y es inducida por la P, actúa como factor de crecimiento induciendo mitosis de células estromales. El AMPc induce decidualización de células estromales y se sabe que la P aumenta los efectos del AMPc celular, posiblemente por estimular la síntesis de un Factor Liberador de Corticotropina (FLC), que genera AMPc, PGs y aumenta la síntesis de prolactina. Los factores de crecimiento ya descritos, principalmente el sistema de los FIC tipo 1 y 2 con sus PFFIC, inducen cambios deciduales que se complementan con los inducidos por el embrión. Las PG E2 y F2 α se sintetizan en el epitelio y en el estroma a lo largo del ciclo; en el período postovulatorio, la PG E2 alcanza su máxima expresión en la fase medio lútea por acción de la P (favoreciendo la implantación al generar vasodilatación local) y en la fase lútea tardía, predomina la PG F2 α , que induce vasoconstricción; ambas, inducen cambios de decidualización en la MEC.

- **Regulación de proteínas de remodelamiento de la MEC:** la Trombospondina-1 (TSP-1) es una glucoproteína del estroma con acción reguladora de la migración de células endoteliales y que, por ende, inhibe la morfogénesis capilar; es regulada por la P, por lo que se aprecia su máxima expresión en los momentos de bajo crecimiento capilar (fase lútea tardía). Las metaloproteinasas son un grupo de enzimas encargadas de degradar componentes de la MEC que se activan en la fase premenstrual y en los primeros días del crecimiento endometrial, con el objetivo de remodelar la estructura estromal; la P inhibe su acción en forma directa y a través de la estimulación de inhibidores tisulares naturales.
- **Regulación de la acción de los esteroides:** las modificaciones que presenta el endometrio en todos sus componentes (epitelio, estroma y endotelios) durante las diferentes etapas del ciclo ovárico, están directamente relacionadas con la presencia de receptores nucleares para el E2 y la P. Una de las acciones fundamentales del E2 es estimular la mitosis celular a través de la estimulación de la enzima timidilato sintetasa, con la cual se aumenta la ARN-polimerasa, la síntesis del ADN y, por ende, la división celular. De esta forma, el E2 induce la síntesis proteica (su propio receptor, el de la P, otros receptores de membrana, diversos factores de crecimiento, enzimas, etc.) con lo que habilita al endometrio durante su crecimiento, para luego de la ovulación, someterse a la citodiferenciación bajo el efecto de la P que en consecuencia, ejerce acciones moduladoras como: regulación de receptores de esteroides sexuales e inhibición del reciclaje de receptores de E2; inducción de la enzima 17-Beta Deshidrogenasa que convierte el E2 en Estrona (E1) y, por tanto, disminuye la acción nuclear del estrógeno; regulación de la Globulina fijadora de corticosteroides (GFC o transcortina) a nivel endometrial; inducción de freno mitótico epitelial durante la decidualización.
- **Regulación de los mecanismos hemostáticos:** teniendo en cuenta que el objetivo del ciclo ovárico y de la respuesta endometrial es facilitar la implantación, es prioritario garantizar la estabilidad del epitelio y del estroma y en consecuencia, controlar la hemostasia endometrial. La ausencia de implantación conduce a la hemorragia menstrual con desarreglo estructural del estroma y de la arquitectura vascular. Durante la conformación del estroma decidualizado, los vasos espirales se rodean de las células deciduales, con lo que se garantiza mecánicamente la estabilidad vascular y se evita la hemorragia. Además, las células deciduales expresan el Factor Tisular (FT), que no se manifiesta espontáneamente en otros tejidos y posee una importante y potente función hemostática, activando la vía intrínseca de la coagulación. La expresión del FT decidual es directamente proporcional al grado de decidualización y, por tanto, refleja el estímulo progestacional; así, la caída premenstrual de P reduce la expresión del FT, con lo que contribuye al sangrado menstrual. Otro componente de la hemostasia natural en el tejido decidualizado es la presencia de inhibidores de activadores del plasminógeno (IAP-1 y IAP-2), glicoproteínas sintetizadas por las células deciduales y mantenidas en la MEC por medio de fijación a fibronectinas. El IAP-1 es dependiente de la concentración de P y refleja, también, en forma directa el grado de decidualización.

Características de la Menstruación Normal.

Cantidad: 30-80 mL.

Duración: 3-8 días.

Intervalo: 21-35 días.

En esta menstruación normal se incluye el sincronismo, cambios inducidos en el endometrio por hormonas, área endometrial, contractilidad uterina, mecanismos hemostáticos.

El sangrado puede ser anormal en duración, cantidad y frecuencia, pudiendo ser cíclico o acíclico.

La mayor parte de las hemorragias uterinas disfuncionales son el resultado de eventos neuro-endocrinos y/u ováricos alterados, siendo más frecuentes en los extremos de la vida reproductiva.

DEFINICION.

Es una hemorragia anormal, aumentada y prolongada, procedente de la cavidad uterina, en ausencia de embarazo, que no se acompaña de ninguna causa orgánica directa responsable (p.ej. mioma, carcinoma y procesos inflamatorios) y que puede ó no guardar relación con el ciclo menstrual. No suele respetar la ritmicidad del ciclo (a diferencia de las orgánicas) siendo, por lo general, ciclos anovulatorios.

Se clasifican en Ovulatorias y Anovulatorias, presentándose la hemorragia uterina disfuncional con más frecuencia asociada a la anovulación, aunque en mujeres en edad fértil un pequeño porcentaje de pacientes tienen una hemorragia uterina disfuncional asociada a ciclos ovulatorios.

La hemorragia uterina disfuncional, frecuente en adolescentes y perimenopáusicas, está comúnmente asociada a una anovulación crónica, estado en el que la liberación de gonadotropinas es suficiente para iniciar la esteroideogénesis ovárica pero es insuficiente para estimular una maduración folicular normal y una ovulación.

Bajo un influjo estrogénico constante, el endometrio prolifera hasta que se produce la descamación del mismo, a menos que se incrementen los estrógenos. Se piensa que, debido a una ausencia de P que limita el crecimiento del endometrio, éste se vuelve vascular, hiperplásico, presentándose sangrados acíclicos, con la posibilidad de que se produzca un círculo vicioso con un sangrado grande y prolongado que puede estar precedido de intervalos de amenorrea y, aún, de ciclos regulares.

La hemorragia disfuncional ovulatoria, (10% de las HUD) se presenta entre los 20-40 años de edad.

Existen 3 elementos importantes a considerar:

1. Presencia y magnitud del sangramiento.
2. Factor psíquico.
3. Anemia como consecuencia del sangramiento.

FRECUENCIA.

Se presentan en cualquier edad, pero son más frecuentes en aquella época de la vida en que la mujer cambia su actividad endocrina, produciéndose alteraciones o reajustes en la regulación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario, por lo que se observan con más frecuencia:

- En el tránsito de la pubertad.
- Después del embarazo.
- En el climaterio.

En la mujer sexualmente madura la frecuencia es baja, 11,5%. En esta edad, la mayor parte de las hemorragias son de origen postabortivo. Por encima de los 35 años, la frecuencia aumenta al 40%.

ANATOMIA PATOLOGICA.

I. El Endometrio en la hemorragia uterina disfuncional.

Puede variar considerablemente.

En el 70-80% de los casos se observa un predominio estrogénico sin signos de secreción, variable en cuanto a intensidad. Pueden observarse todas las etapas existentes entre el endometrio proliferativo simple y la hiperplasia glandular quística.

En un 20-30% aparecen signos de secreción con mayor o menor complejidad de sus estructuras, que varían desde un endometrio secretor normal hasta un endometrio hiperplásico con secreción.

Endometrios hallados en la hemorragia disfuncional	
Proliferativos (70-80%)	Proliferativo simple Hiperplasia glandular difusa Hiperplasia glandular quística
Secretores (20-30%)	Secretor normal Secretor deficiente Maduración irregular Descamación irregular Hiperplasia con secreción

- ❑ En un grupo de endometrios secretores y en un porcentaje nada despreciable de endometrios hiperplásicos, la causa originaria sería la persistencia de restos abortivos que, manteniendo una pequeña secreción de Gonadotropina Coriónica, producirían trastornos a nivel ovárico, como persistencias del cuerpo amarillo. Esto daría lugar a cuadros de predominio estrogénico y, por ello, metrorragias disfuncionales.
- ❑ En la maduración irregular del endometrio, aparecen endometrio proliferativo y secretor combinados; esto sucede por falta de respuesta de parte del endometrio a la P. Clínicamente se traduce por aparición de "spooting" ("manchas").
- ❑ En la descamación irregular del endometrio, aparecen endometrio menstrual y secretor combinados. Clínicamente se traduce por aparición de "spooting" postmenstrual.

Actualmente se tiende a clasificar la Hiperplasia Endometrial en:

1) Sin riesgo de Adenocarcinoma: Hiperplasia Endometrial Típica.

No existe atipia citológica. Dentro de este grupo podemos encontrar:

a) Sin anomalías en la arquitectura celular: Hiperplasia Endometrial Simple (denominada anteriormente hiperplasia glandular quística, sin atipias).

No está demostrada su evolución a adenocarcinoma; el riesgo es bajo ó casi inexistente, incluso cuando se presenta resistencia al tratamiento. Suele responder bien al tratamiento progestacional.

Aparece en mujeres expuestas a la acción de los estrógenos no contrarrestados por los progestágenos. Revierte si el estímulo estrogénico es interrumpido con progestágenos.

Las células encontradas son muy similares a las que aparecen en el endometrio proliferativo normal.

b) Con anomalías en la arquitectura celular: Hiperplasia Endometrial Compleja (denominada anteriormente hiperplasia adenomatosa, sin atipias).

2) Con riesgo de Adenocarcinoma: Hiperplasia Endometrial Atípica.

Puede ser Simple (quística con atipia) o Compleja (adenomatosa con atipia). Existe atipia citológica, no cede al tratamiento con progestágenos y 1/3 evoluciona a adenocarcinoma.

Aparece en un endometrio atrófico ó inactivo y, en sentido estricto, no es una hiperplasia genuina. Las células encontradas son muy similares a las que aparecen en el

carcinoma endometriode bien diferenciado. En realidad se trata de un estado neoplásico, pudiéndose considerar como una Neoplasia Intraendometrial; no es sinónimo de carcinoma invasor, ya que se trata de una entidad que persiste tras el tratamiento progestacional, pero puede progresar a éste.

Así pues, hay autores que proponen una nueva clasificación:

1. Hiperplasia Endometrial.
2. Neoplasia Intraendometrial.
3. Adenocarcinoma Invasor de Endometrio.

II. El Ovario en la hemorragia uterina disfuncional.

- Puede aparecer un único y voluminoso quiste folicular, generalmente atrésico, con granulosa adelgazada o prácticamente desaparecida y con un desarrollo de la teca interna más o menos intenso.
- Desarrollo desmesurado del estroma, con aparición de hipertecosis, masas tecales claras o luteinización del estroma.
- Ovario poliquístico: Observamos múltiples formaciones foliculares, no mayores de 1 cm cada una, y que son productoras de gran cantidad de estrógenos.
- En un número importante de casos se observa un ovario normal, con un cuerpo lúteo también de características normales.

MECANISMO DE PRODUCCION DE LA HEMORRAGIA.

Podemos considerar 2 tipos de hemorragia según su mecanismo:

1. Hemorragia por privación.

Se produce por la supresión o disminución brusca de las hormonas ováricas y, con ello, su acción sobre el endometrio.

2. Hemorragia por irrupción.

La acción uniforme y mantenida durante largo tiempo de las hormonas sobre el endometrio, condiciona la aparición de una hemorragia, aunque no exista privación.

Ambos tipos de hemorragia se pueden producir tanto por la acción de los estrógenos como de la progesterona:

▪ Estrógenos.

La administración de estrógenos y su supresión brusca en la mujer castrada condiciona la aparición de una hemorragia por privación.

Si la administración de estrógenos se realiza de forma continuada y a la misma dosis durante un tiempo prolongado, se produce una hemorragia por irrupción, que puede convertirse en hemorragia por privación si dejamos de administrar el preparado. Si, por el contrario, aumentamos la dosis de estrógenos, cesa la hemorragia; ésta aparece nuevamente al cabo de cierto tiempo y cesa al aumentar de nuevo la dosis.

▪ Progesterona.

Los tipos de hemorragia mencionados también pueden provocarse por la P, siempre que el endometrio se encuentre bajo una acción estrogénica suficiente. En la mujer castrada no puede producirse una hemorragia sólo por la acción de la P si previamente no ha sido tratada con estrógenos (en este caso, se produciría una transformación secretora endometrial y una hemorragia por supresión).

La dosificación mantenida de P da lugar, al cabo de algún tiempo, a una hemorragia por irrupción, que se convierte en hemorragia por privación al suspender la P. Si, por el contrario, se aumenta la dosis de estrógenos y P, cesa la hemorragia y ésta no llega a aparecer con la elevación oportuna de la dosis.

La privación simultánea de estrógenos y progesterona determina una hemorragia con descamación del endometrio, igual que sucede en un ciclo ovulatorio normal.

Es muy importante saber que todo esto hace suponer que las hemorragias disfuncionales se producen por mecanismos parecidos, debidos básicamente a una secreción anormal de esteroides ováricos y, en definitiva, a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, de ahí su mayor frecuencia de presentación en los momentos de ajuste de dicho eje.

Sin embargo, en cierto número de casos se objetiva un endometrio secretor normal. Por ello, se viene prestando atención al papel de los mecanismos uterinos locales en el control de la menstruación normal y en la aparición de la hemorragia disfuncional.

Estudios recientes apuntan que la hemorragia disfuncional puede estar en relación con una excesiva actividad fibrinolítica y con cambios en la producción de prostaglandinas en el útero.

Algunos piensan que la hemorragia uterina disfuncional es una exageración del mecanismo de la menstruación normal. En ésta, la hemostasia se produce primero por la formación de unos tapones hemostáticos 20 horas después del comienzo de la menstruación y, posteriormente, por vasoconstricción. La formación lenta o defectuosa del tapón hemostático y la vasodilatación prolongada o aumentada conducen a una mayor pérdida sanguínea (alteraciones similares se han encontrado en el endometrio de mujeres portadoras de DIU).

Algunos estudios demuestran un aumento de la actividad fibrinolítica en el útero en las hemorragias disfuncionales. Otros han comprobado también una alteración de la síntesis de prostaglandinas, con disminución de la PG F2 α (que estimula la vasoconstricción) y aumento de la PG E2 y prostaciclina (con acción relajadora sobre el miometrio, inhibición de la agregación plaquetaria y aumento de la pérdida de sangre menstrual).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran: 1) el sangrado a mitad de ciclo por reducción del nivel estrogénico en el momento de la ovulación, y 2) polimenorrea a causa de una fase proliferativa o secretora cortas, o por anomalías sutiles del proceso de ovulación.

Hay estudios que plantean un incremento de la actividad fibrinolítica en el útero, en mujeres con HUD. Existe un incremento de los niveles de PG F2-alfa y PG E2 y de prostaciclina con una mayor relación PG E2/PG F2-alfa, lo que produciría vasodilatación, relajación miometrial, agregación plaquetaria reducida, con incremento del flujo sanguíneo menstrual.

La anovulación resulta de un disturbio en la regulación neuroendocrina de la función ovárica y puede estar relacionada con diversas influencias sistémicas y ambientales que afectan al hipotálamo.

La amenorrea y los ciclos anovulatorios se han asociado con el ejercicio vigoroso, con o sin pérdida significativa de peso.

También la hiperplasia adrenal congénita o adquirida, la hiperprolactinemia, el hipo o hipertiroidismo, pueden producir amenorrea, sangrados anovulatorios y el hipotiroidismo incluso grandes sangrados de los que, aunque su fisiopatología no está bien establecida, un trastorno en el aclaramiento metabólico de los estrógenos puede ser responsable de los mismos.

Muchas drogas, incluidos los esteroides sexuales, psicofármacos y drogas autonómicas (morfina, reserpina, fenotiazidas, inhibidores de la MAO, anticolinérgicos) influyen en el proceso ovulatorio.

FORMAS ANATOMOCLINICAS.

I) METROPATIA JUVENIL.

Las hemorragias disfuncionales que aparecen en ésta edad, todavía cerca de la menarquía, son consecuencia de una maduración hipotalámica tardía, asincrónica o anormal, que se manifiesta por: 1) Valores bajos de FSH, 2) Ausencia de pulsos de LH, y 3) Valores bajos de LH tónica.

En ocasiones, las alteraciones producidas se relacionan con ciclos cortos, sin llegar al aumento o intensidad de la hemorragia. En general, no suelen ser ciclos anovulatorios sino insuficiencias del cuerpo lúteo, hecho frecuente desde la menarquía hasta la maduración hipotalámica.

Lo más frecuente es que se trate de verdaderos ciclos anovulatorios que producen metrorragias abundantes y prolongadas. Estas pacientes también pueden mostrar una inmadurez hipotalámica pasajera, que puede ceder espontáneamente al cabo del tiempo.

II) FORMAS CLINICAS EN MUJERES SEXUALMENTE MADURAS.

1. Hemorragia yatrogénica.

Ocurre cuando se administran esteroides ováricos, por distintas causas, entre ellas los anovulatorios. Estos preparados, en general bien tolerados, por olvido en las tomas, interacción con otros medicamentos, etc., a veces, pueden originar hemorragias disfuncionales.

2. Ovario Poliquístico o Síndrome de Stein-Leventhal.

Es una afección que aparece en mujeres jóvenes (20-30 a.) y que causa hemorragias copiosas y duraderas.

Cursa con:

- 1) Alteraciones menstruales. Pueden presentarse desde el momento de la menarquía o pasados unos años de ésta:
 - Amenorrea, consecuencia de anovulación crónica (51%).
 - Opsomenorrea (entre una menstruación y la siguiente transcurren más de 4 semanas) frecuentemente seguida de metrorragia funcional (30%).
- 2) Ciclos anovulatorios (aunque pueden existir ciclos ovulatorios en un 12% de casos).
- 3) Esterilidad. Consecuencia de los ciclos anovulatorios. Algunos autores han descrito embarazos espontáneos.
- 4) Obesidad. Frecuencia del 30-40%. Aparece en los años que preceden a la pubertad y no es muy característica salvo en los casos que se asocia a biotipos andróides, en los que se da en un 50%. El hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo pueden contribuir a su aparición.
- 5) Hirsutismo (70%), por hiperandrogenismo clínico.

3. Metropatía postabortiva.

Es la causa más frecuente en mujeres en edad reproductiva.

Inicialmente, la causa es orgánica. La persistencia de restos abortivos en el útero sería la causa de alteraciones ováricas, con aparición de formaciones quísticas y masas tecales claras productoras de estrógenos.

4. **Metropatía premenopáusica.**

a) **Metropatía hemorrágica de Schroeder.** Es la entidad más importante en esta edad. Existe actividad estrogénica sin oposición de la P, lo que origina un cuadro histológico endometrial típico de una hiperplasia glandular quística.

Es dependiente de una persistencia anormal de folículos que no se rompen y que producen un período de amenorrea seguido de una hemorragia abundante.

b) **Polimenorreas por alteraciones en el cuerpo lúteo** (fase lútea corta).

c) **Polimenorreas por alteraciones en el desarrollo folicular** (fase folicular corta).

III) **HEMORRAGIAS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.**

- Cierta número de hemorragias postmenopáusicas, en ausencia de lesiones orgánicas endometriales, son consecuencia de cuadros de hipertecosis ovárica y/o lo que Nogales ha descrito como "adenofibromatosis quística del ovario". Estos ovarios producen niveles anormalmente altos de hormonas esteroideas, precursores que se transforman en estrógenos en la periferia y que dan lugar a cuadros de hiperestronismo y hemorragia disfuncional.
- Otras veces, los precursores son de origen suprarrenal y, en mujeres especialmente obesas, pueden producirse hiperestronismos por aromatización periférica en estrógenos.
- Los endometrios atróficos también pueden dar lugar, a veces, a hemorragias disfuncionales.

IV) **H.U.D. PRODUCIDAS POR ALTERACIONES DE TIPO GENERAL.**

1. Enfermedades del tiroides.
2. Enfermedades del hígado, como consecuencia de alteraciones del metabolismo esteroideo.
3. Síndrome de Cushing.
4. Enfermedades infecciosas graves.
5. Diabetes mellitus.
6. Diátesis hemorrágicas, particularmente en edades juveniles.
7. Insuficiencia renal crónica con hemodiálisis.
8. Tratamiento anticoagulante.
9. Alteraciones psicógenas: anorexia, estrés, etc.
10. Alteraciones nutricionales, obesidad, etc.

DIAGNOSTICO.

1. **Comprobar la procedencia del sangramiento.**

Si es de origen uterino, se realizará un estudio completo para verificar si es de origen cervical o corporal y, en este último caso, si es orgánica o funcional.

2. **Anamnesis y exploración general.**

El interrogatorio puede orientar si el trastorno es por exceso de estrógenos (hiperestronismo) o por déficit de estrógenos (hipoestronismo):

- Hiperestronismo.** Se producen baches amenorreicos (opsomenorrea) y Aumento en el sangrado menstrual (hipermenorrea).

- ❑ **Hipoestronismo.** El sangrado es normal pero se mantiene durante muchos días (polimenorrea), ó existe amenorrea con polimenorrea.

El examen físico nos puede orientar también:

- Hirsutismo y acné: aumento en la producción de testosterona.
- Galactorrea: tumor hipofisario, drogas psicotrópicas.
- Aumento del tiroides.
- Equimosis: coagulopatía, enfermedad hepática.
- Obesidad: síndrome de ovarios poliquísticos.
- Hiperpigmentación: síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad adrenal.

3. Hemograma y leucograma.

4. Función tiroidea.

5. Función hepática.

6. Inspección de los genitales.

7. Exploración bimanual.

8. Ecografía.

- ❑ **Transvaginal.** Es de gran importancia, ya que no sólo descarta la existencia de patología orgánica sino que permite valorar el grosor endometrial.
- ❑ **Abdominal.** En mujeres peripuberales valora el contenido cavitario, descartando otra patología orgánica.

9. Colposcopia.

10. Citología cérvico-vaginal.

11. Determinación de hormonas seriadas.: Estrógenos, progesterona, FSH, LH, prolactina, andrógenos séricos, etc.

12. Biopsia de endometrio.

Es la exploración fundamental e ineludible para el diagnóstico y posterior tratamiento de las hemorragias uterinas.

13. Legrado total (hemorragias abundantes y pre y perimenopáusicas).

14. Microlegrado ambulatorio sin anestesia (resto de pacientes, excepto hemorragias juveniles).

15. Histeroscopia.

Tiene especial indicación, al visualizar directamente la cavidad uterina y realizar directamente una biopsia bajo dicho control.

16. Estudio de la coagulación.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL.

Objetivos: Por un lado, busca la hemostasia y prevención de las recidivas, es decir, regular el ciclo. Por otro lado, busca tratar la anemia producida como consecuencia de las pérdidas excesivas.

I) HEMOSTASIA.

1. Legrado uterino.

Es un método efectivo para hacer hemostasia que debe practicarse ante cualquier situación dudosa, sobre todo teniendo en cuenta que en el 50-60% de los casos no se producen recidivas después de éste.

Está indicado, especialmente, en hemorragias intensas y en el climaterio, ante la posibilidad de alteración orgánica, como el adenocarcinoma de endometrio y, también, si la hemorragia no cesa después de un tratamiento hormonal adecuado.

Debe evitarse, siempre que sea posible, en las hemorragias juveniles. Tampoco están justificados los legrados repetidos en corto espacio de tiempo en las recidivas de las hemorragias disfuncionales.

2. Tratamiento hormonal.

Se realiza si no existe indicación para el legrado. La hemostasia puede obtenerse mediante la administración de estrógenos, de gestágenos o mediante la asociación de ambos.

En todos los casos de tratamiento es necesario advertir a las pacientes que después de suprimirlo se producirá una hemorragia por privación; de no hacerlo, la paciente lo interpretará como un fracaso del mismo.

Si una hemorragia uterina disfuncional no cede en 24 horas con tratamiento hormonal, lo más seguro es que sea de causa orgánica.

1. Estrógenos.

Su acción hemostática es independiente en alto grado del estado del endometrio en ese momento. Ello es debido a que los estrógenos actúan sobre el endometrio, estimulando su crecimiento y desarrollo, sobre los vasos endometriales, acentuando su acción hemostática, y sobre el sistema hipotálamo-hipófisis.

Están especialmente indicados cuando existe: a) Hemorragia abundante y/o duradera, siendo probable que la cavidad uterina esté solamente cubierta de un endometrio escaso y muy adelgazado, b) Legrado previo con obtención muy escasa de tejido, y c) Tratamiento previo con ACO u otros gestágenos existiendo, posiblemente, un endometrio atrófico.

a) Hemorragia aguda:

- 1) **Estrógenos conjugados equinos:** 25 mg IV c/6h., hasta detener la hemorragia.
- 2) **Etinilestradiol:** 1 mg/día (dosis altas) hasta cohibir la hemorragia.

Dosis de mantenimiento: 0,1 mg/día durante 10-15 días.

Siempre es conveniente asociar un gestágeno al final para obtener la transformación secretora.

b) Hemorragia menos intensa:

- 1) **Estrógenos conjugados equinos:** 5-7,5 mg/día durante 3 semanas, asociando en la tercera semana 10 mg/día de un gestágeno.

c) Situaciones menos graves:

- 1) **Estrógenos conjugados equinos:** 0,6 mg/día de forma continuada.
- 2) **Valerianato de estradiol:** 1 mg/día de forma continuada.

Se puede emplear uno u otro. Al final, una vez conseguida la hemostasia, añadir el gestágeno para conseguir la transformación secretora: **Acetato de medroxi-progesterona** (AMP) 10 mg/día durante 10 días. Se consigue así, una hemorragia menstrual normal y se evitan hiperplasias yatrogénicas y hemorragias por privación abundantes.

2. Gestágenos.

Están indicados en: a) Endometrios proliferativos simples o hiperplásicos, ó b) Insuficiente o inadecuada transformación secretora del endometrio.

El efecto hemostático de la progesterona no es satisfactorio. Sí lo es, en cambio, el de los gestágenos sintéticos:

a) Derivados de la 19 nortestosterona.

b) Derivados de la 17 hidroxiprogesteronona (medroxiprogesteronona).

La dosis necesaria se encuentra alrededor de los 10 mg/día durante 10-15 días. Con ello, se realiza la hemostasia y se obtiene una transformación secretora adecuada.

También han sido utilizados con éxito los DIU de progesterona y de levonorgestrel.

3. Asociación Estrógenos/Gestágenos.

Albraitght introdujo el término de legrado hormonal, consistente en la hemorragia por privación que se produce por la administración secuencial de estrógenos y progesterona. El mismo efecto puede obtenerse con la administración combinada de ambos preparados.

El objetivo fundamental de suprimir la hemorragia se logra también de forma rápida y fácil con dosis altas de una asociación estrógenos/gestágeno equivalente a la de los ACO, administrando 3-4 tabletas/día durante 7-10 días, aunque normalmente la hemorragia haya cesado a las 24-48 horas.

II) PREVENCIÓN DE LAS RECIDIVAS.

Tanto con la práctica del legrado como con el tratamiento hormonal se conseguirá, no solamente la hemostasia, sino evitar las recidivas en el 50-60% de los casos. Sin embargo, no sabemos en que casos existirá recidiva, aunque son más frecuentes en las hiperplasias glandulares-quísticas (hiperplasias simples).

La toma de la temperatura basal en mujeres jóvenes y sexualmente activas ha sido defendida como de gran importancia para interpretar la hemorragia producida después de un tratamiento anterior (Zander):

- Una hemorragia después de una temperatura bifásica será una verdadera hemorragia menstrual y no requerirá tratamiento posterior.
- En cambio, una hemorragia después de una temperatura con curso monofásico debe ser considerada como una recidiva.

Diversos autores señalan que el estudio del endometrio y el deseo o no de descendencia es fundamental para el tratamiento a seguir.

a) Mujeres Jóvenes sin deseo de descendencia.

- **Anticonceptivos Orales** durante 6 meses.

b) Mujeres mayores de 35 años.

- **Gestágenos en la segunda mitad del ciclo:** Acetato de noretisterona, Linestrenol o Medroxiprogesteronona a dosis de 10 mg/día.

c) **En casos de mayor resistencia.**

□ **Esteroides androgénicos: Danazol** 200 mg/día durante 3 meses.

□ **Análogos de la GnRH.**

Pueden emplearse si existen contraindicaciones para el empleo de las hormonas sexuales, por un periodo de 6 meses.

□ **Análogos de la GnRH asociados a Valerianato de estradiol** 1 mg/día durante 3 meses, si no se desea la amenorrea, con un contraceptivo cíclico para obtener un sangrado menstrual. Este tipo de tratamiento contribuye a la prevención de la pérdida ósea, de los síntomas vasomotores y de otras manifestaciones de hipoestri-nismo.

d) **Mujeres con deseo de embarazo.**

□ **Citrato de clomifeno** 100 mg/día durante 5 días, bien del 3 al 7 o bien del 5 al 9 del ciclo, dependiendo de la duración habitual del mismo.

□ **Gonadotrofinas hipofisarias (HMG).** Estas se pueden administrar en exclusiva o añadidas al citrato de clomifeno, dependiendo de la respuesta ovulatoria.

e) **Endometrio secretor normal (o complemento de los anteriores tratamientos es-teroideos).**

□ **Antiinflamatorios no esteroideos antiprostaglandínicos:**

▪ **Acido mefenánico** 500 mg 3 veces/día.

▪ **Naproxeno.**

El tratamiento debe comenzar 24-48 horas antes de la menstruación o, todo lo más, al comienzo de la misma.

Se produce una reducción sustancial de la pérdida menstrual mejorando la disme-norrea, si existiese.

□ **Antifibrinolíticos:**

▪ **Acido épsilon aminocaproico.**

▪ **Acido tranexámico.**

Producen la hemostasia por inhibición de la transformación del plasminógeno en plasmina. Se consigue una reducción significativa de la pérdida sanguínea.

f) **Mujeres peri y postmenopáusicas.**

□ **Ablación endometrial con láser o resectoscopio.**

En pacientes en las que el tratamiento médico falla y no desean embarazos. Para este tipo de tratamiento se le administra a la paciente alguno de los análogos de GnRH, que producen una desensibilización de los receptores hipofisarios de GnRH, lo que condiciona que no se liberen las hormonas hipofisarias con lo que no se produce la estimulación de la producción de estrógenos por los ovarios. Como consecuencia, se produce una atrofia endometrial que favorece la ablación (laser, asa cortante, electrodos) al poderse destruir la capa basal, bien en su totalidad (amenorrea definitiva) o parcial (hipomenorrea).

El éxito de la ablación endometrial es de un 85% estando relacionada la respuesta con la edad (mayor número de fallos por debajo de los 35 años) y por la presencia o no de patología uterina benigna.

❑ **Histerectomía.**

Se recomienda en pacientes que no desean embarazos, en perimenopáusicas con sangramiento recurrente y en mujeres que no responden al tratamiento hormonal o a la ablación endometrial. Debe practicarse con criterio amplio, sobre todo cuando la hemorragia recidiva después de un tratamiento adecuado.

III) ADMINISTRACION DE HIERRO.

RESUMEN DEL MANEJO SEGUN LA ETAPA DE LA VIDA.

A. CONDUCTA EN LA ADOLESCENTE.

- ❑ Coagulograma. Para descartar enfermedades hematológicas (entre ellas, Enfermedad de Von Willebrand y anomalías plaquetarias). La enfermedad de Von Willebrand es más frecuente de lo que se piensa. Mujeres con historia de factores de riesgo, adolescentes con menorragias, sangrados uterinos disfuncionales anovulatorios que no resuelven con tratamiento médico o quirúrgico y mujeres con sangrado disfuncional ovulatorio sin que se descubra una causa anatómica uterina u ovárica, deben ser sometidas a un estudio exhaustivo para descartar una coagulopatía como causa de la misma.
- ❑ Hemograma y leucograma.
- ❑ Tratar la anemia de existir ésta.
- ❑ Legrado uterino: Raramente indicado.
- ❑ Terapéutica hormonal:
 - En la fase aguda, la progesterona sola no tiene efecto sobre el endometrio sin exposición previa del mismo a los estrógenos (no se sintetizan receptores de progesterona). Si el sangrado no es abundante se puede administrar un progestágeno, prescrito alrededor del mes calendario, por ejemplo medroxiprogesterona 10 mg diarios los primeros 10 días del mes.
 - Si los sangrados no son abundantes se puede administrar un contraceptivo oral por 3-4 meses. La administración de un contraceptivo oral con 35 mcg de estrógenos, generalmente controla el sangrado en 24 horas, dosis que se puede incrementar si no se controla el sangrado.
 - Uso de estrógenos conjugados por vía endovenosa, 25 mg cada 4 ó 6 horas durante 24 horas, seguido de un contraceptivo oral durante 2 ó 3 semanas, continuándose con la administración cíclica de los mismos por 3-4 meses.
- ❑ De existir trastornos endocrinos asociados se impondrá tratamiento para los mismos, lo que puede restablecer los ciclos ovulatorios.

B. MUJERES EN EDAD FERTIL.

- ❑ Se puede realizar legrado terapéutico-diagnóstico que puede, además de detener el sangrado, informar sobre la causa del mismo.
- ❑ También se puede administrar terapia hormonal de la misma manera que en la adolescente.
- ❑ Si la mujer desea un embarazo y la causa de la HUD es la anovulación, se puede emplear el citrato de clomifeno o la gonadotropina menopáusica humana.

C. MUJERES EN LA PREMENOPAUSIA.

- ❑ Dado que la causa de los sangrados se asocia con frecuencia a la hiperplasia endometrial en sus distintas formas, el legrado endometrial debe de indicarse para tratar el episodio agudo.

- ❑ Para evitar las recidivas, se recomienda la administración de medroxiprogesterona 10 mg ó noretisterona 2,5-5 mg por 10 días en la segunda fase del ciclo, con lo que se trata de revertir el proceso hiperplásico. En casi todas las mujeres con hiperplasias benignas se debe de repetir el legrado a los 6 meses de tratamiento.
- ❑ También se puede indicar una combinación de estrógenos-gestágenos de baja dosis, de no existir contraindicaciones para su administración.

¿COMO ENFOCAR EL PROBLEMA?: RESUMEN.

La Hemorragia Uterina Disfuncional requiere, de antemano, descartar toda posibilidad de existencia de un problema de índole orgánico, como:

1. Embarazo y sus alteraciones.
2. Trastornos anatómicos del cuerpo uterino: miomatosis, adenomiosis, hiperplasias o alteraciones endometriales como cáncer, pólipos, TBC, infecciones, dispositivos intrauterinos.
3. Trastornos de cérvix y vagina: infecciones, metaplasias, displasias, cáncer, pólipos endocervicales, trauma cervical.
4. Patologías del sistema hematológico: coagulopatías, discrasias sanguíneas.
5. Patologías sistémicas: patología de la tiroides, enfermedad adrenal, hepatopatías, nefropatía crónica, carcinomatosis, cardiopatías, anemias de otro origen, tumores productores de hormonas sexuales.
6. Uso de medicamentos: anticoagulantes, anticonvulsivantes, narcóticos.

Una vez estudiada adecuadamente la paciente, se deben comprender muy bien los fenómenos del ciclo ovárico-menstrual, con énfasis en la disovulación y la anovulación.

Cuando se tiene conciencia de una condición en la que prima la deficiencia de progesterona, con la subsecuente alteración de la relación estrógenos/progestágenos, es posible establecer un esquema fisiopatológico en el cual la decidualización anormal es el centro del problema y, en consecuencia, se altera la estabilidad vascular de la decidua, se alteran los mecanismos hormonales protectores de los estrógenos, se inactiva el Factor Tisular, se inactivan los inhibidores de la activación del plasminógeno, se activa la activación de plasmina, se debilita el epitelio con fisuras perivasculares, se activan las prostaglandinas tipo PG F₂α y los vasopéptidos; por tanto, se inicia la isquemia con necrosis irregular, se activan las citocinas, principalmente el FNTα que facilita el inicio de la apoptosis, y finalmente se activan las enzimas remodeladoras del estroma endometrial, con inicio de la regeneración tisular.

La expresión clínica de todos estos eventos fisiopatológicos es la hemorragia uterina disfuncional, cuya aproximación terapéutica depende del interés personal de cada paciente.

Puede resumirse que la terapia busca:

1. Mejorar el ciclo ovárico y menstrual.
2. Reforzar el efecto progestacional cíclicamente.
3. Disminuir o modificar las alteraciones en la relación estradiol /Progesterona y de la relación entre las Prostaglandina E2 y la Prostaglandina F₂α.
4. Garantizar una descamación endometrial homogénea y armónica con la condición individual.