

## 80. AMENORREA: HASTA CUÁNDO ESPERAR

*Dra. Rosario Gutiérrez Pantoja*

### AMENORREA PRIMARIA

#### I. DEFINICIÓN:

- Ausencia de Menarquía a los 16 años
- Ausencia de Pubarquía a los 14 años
- Ausencia de Telarquía a los 13 años

INCIDENCIA: < al 0.1%

#### II. ENFOQUE DE MANEJO

Anamnesis

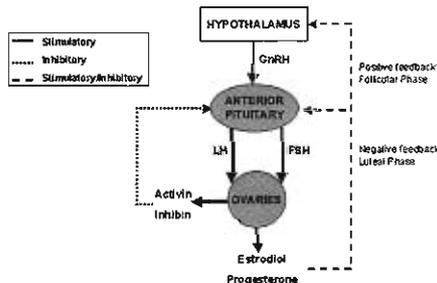
- Desarrollo Mamas y Cx Secundarios
- Falla Ovar, Hip, Anor. Cromosómicas
- Trastornos Mentales
- Talla mujeres de la familia (S. turner)
- Enfermedades Neurológicas infancia
- Sx Viriliz. PCO, tumor ovárico o adrenal.
- Stress - Peso - Dieta - Ejercicios
- Ingesta de medicamentos
- Galactorrea
- Sx de Enferm. Hipotálamo-Hipofisaria (cefalea, visión borrosa, poliurea y polidipsia)

#### Examen Físico

- Evaluación de desarrollo puberal y mamas
- Antropometría
- Coeficiente Intelectual
- Palpación de la Tiroides
- GE tamaño clitoris, labios < y >, himen
- Piel hirsutismo, acné, estrías, pigmentación

#### III. AYUDA DIAGNOSTICA

- Ecografía y RSM
- Exámenes de Laboratorio
  - TSH, PRL, FSH, LH
  - Testosterona, DHEAS, Androstenediona, 17OH-Progesterona (Hirsutismo)
- Rx Edad Ósea (Pubertad retardada)
- Ecografía y RSM
- Exámenes de Laboratorio
  - TSH, PRL, FSH, LH
  - Testosterona, DHEAS, Androstenediona, 17OH-Progesterona (Hirsutismo)
- Rx Edad Ósea (Pubertad retardada)



### IV. CLASIFICACIÓN POR COMPARTIMENTOS

- Compartimento I: vulva, vagina y útero.
- Compartimento II: Ovarios.
- Compartimento III: Hipófisis.
- Compartimento IV: SNC (hipotálamo).

### V. CLASIFICACIÓN CLÍNICA

#### - MASHCHACK

- Presencia o Ausencia de Mamas
- Presencia o Ausencia de Útero

#### A. CATEGORÍA I : Mamas (-) / Útero (+)

##### 1. Falla Hipotalámica: GNRH

- a. Disminución de Dopamina y NE
- b. GNRH Idiopática – Talasemia
- c. Defectos Anatómicos Congénitos
- d. Ausencia del piso silla turca
- e. Neoplasias – Craneofaringioma
- f. S. Kallman – Anosmia
- g. S. Prader – Labhart – Willy
- h. S. Laurence Montviel y S. Frolich

##### 2. Falla Hipofisiaria: FSH Y LH

- a. Insuficiencia Aislada de Gonadotrofinas
- b. Encefalopatía
- c. Hipotiroidismo Puberal

##### 3. Falla Gonadal: Hipogonadismo / Hipergonadotrópico

- a. S. Turner XO
- b. S. Bomerie Ullrich XO Talla Normal
- c. S. Noonan 46 XX
- d. S. Vancouver Devriendt
- e. Anomalia Estructural del Cromosoma X
- f. Mosaicismos : X/XX, X/XXX, X/XX/XXX
- g. Disgenesia Gonadal Pura: 46XX y 46XY
  - Presencia de bandas gonadales
- h. Deficiencia de 17α OH – 46XX
  - Pregmenolona            17 OH pregmenolona
  - Progesterona            17 OH progesterona

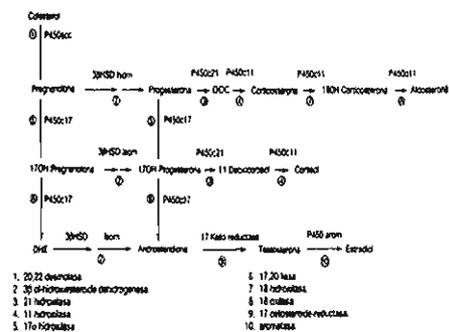


Figura 7.1. Sistema esteroide en el ovario.

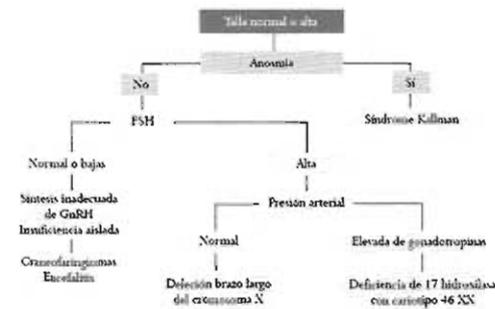
DIAGNOSTICO Categoría I

- Talla
- Presencia de Retado Mental
- Obesidad



B. CATEGORÍA II : Mamas (+) / Útero (-)

- Insensibilidad Androgénica 46XY
  - Ausencia Congénita del Útero
  - Ovarios presentes Vagina Ausente
  - TESTORERONA SÉRICA
- S. Rokitansky



C. CATEGORÍA III: Mamas (-) / Útero (-)

XY - FSH Y LH ↑

1. Deficiencia de la 17,20 Desmolasa  
 $17\alpha$  OH pregmenolona      dehidroepiandrotenediona  
 $17\alpha$  OH progesterona      Androstenediona
2. Agonadismo
3. Deficiencia de la  $17\alpha$  Hidroxilasa
4. S. Franer

DIAGNOSTICO

- Cariotipo
- Hipertensión Arterial

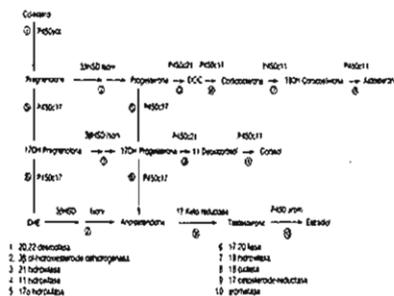
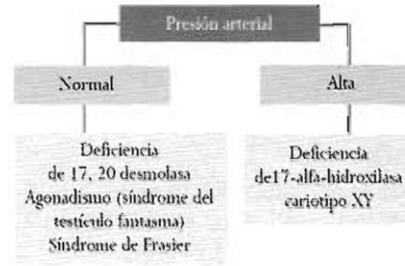


Figura 2.1. Síntesis esteroide en el ovario



D. CATEGORÍA IV: Mamas (+) / Útero (+)

Grupo más fcte: 30 a 40% del total de AP

25% de casos: Adenoma Hipofisiario

75% de casos incluyen:

- S. Ovario Poliúístico
- Hiperplasia Suprarenal
- Disfunción Hipotalámica
- Falla Hipotálamo Hipofisiaria
- Falla Ovárica (Ooforitis Autoimmune)
- Quimioterapia y Radioterapia
- Mutación del Receptor de DLH
- Obstrucción del Tracto de Salida
  - Agenesia de Cérvix
  - Himen Imperforado
  - Septúm Vaginal Transverso
- Sobreentrenamiento
- Stress
- Trastornos Alimentarios
- AMENORREA PRIMARIA

DIAGNOSTICO

- PRL
- TSH

AMENORREA PRIMARIA

Hasta cuándo esperar?

No se debe esperar AMENORREA PRIMARIA

VI. RECOMENDACIONES

- Cuidadosos en términos de pseudo y/o hermafroditismo, testículo feminizante, cariotipo XY. Orientación Psicológica
- No hacer TR
- No realizar laparoscopia Dx
- Laparoscopia Qx – extirpación de gónada XY
- Creación de neovagina
- Suplementación hormonal
- Ovarios y Útero N – inducción de ovulación
- Disgenesia gonadal y Útero – donación Ovoc.
- Aplasia o hipoplasia Uterina – Útero subrogado
- Tx precoz de hiperandrogenismo-Preven hiper endometrial, obesidad, defectos metabólicos
- Control peso, ejercicios, y stress
- S. Turner Tx GH y TRHConclusiones
- La Amenorrea no es un Síndrome es la manifestación de múltiples causas

- El Dx certero de esta patología favorece un enfoque terapéutico adecuado con el fin de atenuar o eliminar las consecuencias.

## VII. CONCLUSIONES

- Aunque, el diagnóstico diferencial de la amenorrea varía, la mayoría de los pacientes que consultan en forma ambulatoria por amenorrea primaria tienen uno de cinco problemas médicos comunes: el síndrome de PCO, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia, insuficiencia ovárica, o disfunción de la tiroides
- La consulta por amenorrea primaria trae ansiedad y preocupación sobre la menstruación, la futura fertilidad y la vida sexual por lo que las pacientes necesitan respuestas adecuadas y sin demora.
- Un Tx tardío puede causar alteraciones en el desarrollo de la personalidad en la salud de la adolescente.

## 81. HEMORRAGIA UTERINA EN ADOLESCENTES

*Dra. Inés de la Parra*

Es uno de los motivos de consulta frecuente en los primeros años posmenarca.

La metrorragia funcional: presenta un patrón de sangrado endometrial que no responde a una lesión anatómica o a una enfermedad sistémica. Es un diagnóstico por exclusión, una desviación del sangrado normal (Jaffe S 1991)

La metrorragia en la adolescencia es ocasionada en el 80-90% por ciclos anovulatorios y en un 10-20% por patología genital o sistémica

Se define metrorragia: cuando excede el sangrado en 80 ml por menstruación, consulta alrededor del 5% de las mujeres por metrorragia. Sobre la incidencia de metrorragia según edad ginecológica (EG) se encontró (de la Parra 1989) que el 88.23% la presentaban en edad  $\leq$  a 3 años y el 11.7% en  $>$  de 3 años de EG y el 58.82% de las mismas fueron en el 1er año de la menarca.

Dramusic 1994 halla en el 1er año de la menarca el 30.8% d metrorragia y en el 2do año un 29.2% en esta época de la vida.

### METRORRAGIA INTERCICLA

- Metrorragia menstrual (menometrorragia): procesos orgánicos uterinos, endometritis, DIU, anticoncepción hormonal, funcional
- Metrorragia mitad del ciclo: ovulación
- Metrorragia premenstrual: insuficiencia segunda fase del ciclo. DIU
- Metrorragia intercíclica irregular: patología orgánica, uterina, iatrogenia

### METRORRAGIAS ACÍCLICAS

- Precedida por atraso menstrual: metrorragia funcional. Patología de la gestación
- Seudomenorragias: funcional
- Metrorragias irregulares o continua: funcional o patología uterina

### METRORRAGIA DISFUNCIONAL

Presenta tendencia a la recidiva, precedidas algunas por alteraciones del ciclo. Tendencia a curación espontánea (eje inmaduro) y el legrado quirúrgico es excepcional.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN METRORRAGIAS

Discrasia sanguínea: púrpura trombocitopenica. Enf de Von Willebrand. Enf Glazzman. Talasemia mayor. Anemia de Falconi. Déficit de factor K

Alteraciones endócrinas: tiroidea, eje prolactínico, hiperplasia suprarrenal, Adisson

Patología gestación: amenaza de aborto. Embarazo ectópico. Enf. Trofoblástica

Patología tumoral: benigna y maligna

Anticoncepción: DIU, hormonales

Infección tracto genital inferior: endometritis, EPI, etc.

Traumatismos:

Enf. Sistémicas: diabetes, TBC, leucemia, cirrosis, nefritis, diálisis, insuficiencia renal crónica, hepatoma, mononucleosis, etc.

Medicamentos: hormonales, anticoagulantes, solicitatos, ferrotiazina, morfina, anfetaminas, quimioterápicos, reserpina digitálicos

Cuerpo extraño

Trastorno emocional

Dentro de los trastornos de la coagulación la enfermedad de Von Willebrand es el trastorno más común siendo más frecuente en mujeres blancas 15.9% que en negras 1.4%. Afecta un 1-2% de la población general (tratamiento desmopressin nasal spray)

### ENFERMEDADES CRÓNICAS

Insuficiencia hepática (depende del compromiso hepático). Se presenta acompañada de alteraciones metabólicas y de las hormonas sexuales. Hay alteración de la coagulación relacionada con el déficit de vitamina K.

Insuficiencia renal (estas pacientes en general están en diálisis). Presentan urea y prolactina alta con descenso de IFGI, al comienzo esto las lleva a la metrorragia y luego permanecen en amenorrea por la hiperprolactinemia que presentan. Esta hiperprolactinemia no debe ser tratada, pues es la que la mantienen en amenorrea, sino comienza con metrorragia siendo muy dificultoso de tratar (fibrinolisis en el día de diálisis). Luego del trasplante renal esto se regulariza.

### OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Cohibir la metrorragia. Hallar la etiología.

Reponer el estado general. Evitar las recidivas.

### METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Historia clínica: antecedentes familiares, personales, tocoginecológicos.

Examen somático, genital, mamario.

Estudios complementarios

- $\beta$ HCG, hemograma, sideremia, hepatograma.
- Estudios coagulación: Tiempo de coagulación, sangría, protrombina, parcial de tromboplastina, recuento plaquetas
- Ecografía pelviana.
- Factores de coagulación: factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII.

La reposición del estado general se realiza con: ferrotterapia, régimen hiperproteico, tratamiento de los trastornos de coagulación y si es necesario transfusión sanguínea.

A posteriori, luego que cesó la metrorragia es conveniente realizar estudios hormonales (FSH, Prol, TSH, E2); si hay síntomas de hiperandrogenismo pedir androstenediona, testosterona T, SDHA, 17 HOP. En el caso que se halla diagnosticado un quiste de ovario que no disminuye de tamaño o fuera sospechoso de malignidad es conveniente realizar una laparoscopia.

Los criterios de internación son:

1. con Hb < 7g/dl es conveniente la hospitalización y transfusión
2. con Hb > 10g/dl y alteración en cambios posturales hemorragias muy severas o trastornos de la coagulación.

En el año 2003 en el consultorio de adolescencia del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, sobre 3000 consultas, 107 presentaron metrorragia (3.56%) con edad media 17.66 años. La etiología de la misma fue:

Disfuncional 81(75.70%) de estas alteraciones 9(8.41%

tuvieron su origen endócrino), 19 (17.76%) fueron otras patologías y 7 (6.54%) trastornos de coagulación. Requieren internación 5 pacientes (4.6%).

### TRATAMIENTO PARA INHIBIR LA METRORRAGIA AGUDA

Se indicaría por vía intramuscular 1 amp IM de benzoato de estradiol 10mg + caproato de 17 HO progesterona 250mg). Luego al día siguiente se continúa por vía oral 1 comp c/8hs durante 15d con 0.01 de EE2 + acetato de noretisterona 2mg).

En el caso de metrorragia crónica

Acetato de medroxiprogesterona 10mg (VB) 1-2comp por 10d

Acetato de noretisterona (VB) 5-10mg por 10d

Porgesterona micronizada (VB) 100-300mg/d por 10d

El legrado quirúrgico es excepcional en el tratamiento de las metrorragias disfuncionales. Se indicaría en el fracaso del tratamiento hormonal o sospecha de patología orgánica.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento será etiológico de acuerdo con cada entidad que se diagnostique, realizando un abordaje integral de la adolescente. Planteando a la paciente y la familia la posibilidad de recidiva

## 82. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN ADOLESCENTE

*Dra. Inés de la Parra*

### DIAGNÓSTICO. TRATAMIENTO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el desorden endócrino más común en mujeres en edad reproductiva siendo la causa más frecuente de infertilidad, oligoovulatoria y anovulatoria. Esta afecta entre el 5-10% de las mujeres en esta etapa reproductiva. Las consecuencias de esta patología, incluyen alteraciones endócrinas, metabólicas, cardiovasculares y oncológicas.

Según S. Yen, en la PCO es una enfermedad que se lleva desde el nacimiento hasta la muerte. Siendo su origen genético, pudiendo ser heredadas por ambos progenitores. No solo estarían alterados los genes que afectan a la PCO, sino también a los de insulina y LH.

La prevalencia del síndrome de ovario poliquístico depende de la asociación que la misma presente: PCO y obesidad 30-60%, PCO e insulino resistencia (delgada 30-46%, obesa 57-78%), madres de PCO 35%, hermanos de PCO 40%.

## EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

1. Antecedentes genéticos: tanto por padre o madre
2. Vida intrauterina: retardo fetal del crecimiento. exposición prenatal a los andrógenos
3. Postnatal: peso bajo al nacer, con rápida recuperación del peso y talla en los primeros dos años de vida
4. Pubertad: adrenarca exagerada con o sin pubertad precoz y en ocasiones obesidad
5. Menarca temprana: suele adelantarse entre 8-10 meses y la talla final se sitúa como promedio  $\pm$  5cm por debajo de lo esperado.
6. Adolescencia: puede presentarse con ciclos irregulares, amenorrea o menos frecuente ciclos regulares; pudiendo ir acompañada de Hiperandrogenismo, obesidad o insulino resistencia
7. Madurez sexual: frecuentemente asociada a esterilidad, mayor tasa de abortos espontáneos, obesidad, diabetes gestacional, eclampsia, síndrome metabólico, etc.
8. Luego de la tercera década (en algunas mujeres) se asocia con síndrome metabólico: hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo II, dislipemia enfermedad cardiovascular, obesidad, etc.
9. En ocasiones puede relacionarse con ciertas neoplasias (cáncer de mama, endometrio, ovario). se trataría de un trastorno metabólico multifacético y sistémico centrado en la insulinoresistencia.
10. Siendo importante preveer el grupo familiar tanto en la primera como en la segunda generación.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PCO

### Consenso de Róterdam 2003

1. Oligo o anovulación
2. Clínico y/o signos bioquímicos de Hiperandrogenismo
3. Ecografía de ovario poliquísticos: presencia de 12 o más folículos en cada ovario con medidas de 2-9 mm de diámetro y/o incremento del vol ovárico (>10cm)

Exclusión de otras patologías: síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, tumor secretantes de andrógenos. Hiperplasia suprarrenal congénita. Debido a las críticas que tuvo los criterios del Consenso de Róterdam, la Sociedad de Exceso de Andrógenos en febrero del 2009, publica en Fertility and Sterility la visión del grupo colaborativo que integraba diciendo que el SOP debería ser definido por la presencia de Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), disfunción ovárica (oligoanovulación y/o ovarios poliquísticos) y la exclusión de desórdenes relacionados. Pero una minoría consideró la posibilidad de que podría haber formas de SOP sin evidencias de hiperandrogenismo patente.

Sin embargo los criterios vigentes, no son herramientas suficientes para poder establecer el diagnóstico en ado-

lescentes ya que se confunden con el proceso normal de esta etapa- mientras no surjan nuevas evidencias, se recomienda utilizar estos criterios cuando la edad ginecológica sea superior a dos años, con reclasificación a los dos años siguientes siendo importante en este grupo etario, el trabajo enfocado a la modificación y el cuidado del estilo de vida.

## DETECCIÓN PRECOZ DE PCO EN ADOLESCENTES

### Historia clínica

Edad, IRS, deseo embarazo?

1. Es conveniente evaluar antecedentes de RN bajo peso asociado o no adrenarca y pubarca precoz y/o menarca temprana
2. Evaluar la presencia de IR, diabetes tipo II en la paciente o en el grupo familiar. Antecedentes de obesidad o sobrepeso en infancia y en el momento de la consulta. Distribución de grasa (ver si es troncular). Presión arterial, etc. Edad de inicio de síntomas.

### Evaluación del examen físico

Estadios de Tanner, peso, talla, IMC (p/talla m<sup>2</sup>) distribución de grasa. Grado de hirsutismo (esquema de Ferriman) (la suma de >8 puntos se considera hirsutismo). Acné. Alopecia. Grado de Obesidad. Acantosis nigricans (la presencia concomitante de obesidad y SOP en mujeres se asocia con un peor fenotipo de enfermedad y presentación metabólica del SOP.

### Estudios complementarios

- Ecografía: ginecológica o TV. Adrenal?
- laboratorio: LH, FSH, Prol, TSH (2do al 5to día del ciclo), To, Androstenediona, SDHA, SHBG, glucosa, insulina, HOMA) HDL. LDL, Triglicéridos, colesterol.

En caso de obesidad, acantosis nigricans o antecedentes familiares TTG.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos, recomienda realizar TTOG en los siguientes casos.

- Todos los pacientes con SOP, como screening de TTG.
- A los pacientes con glucemia normal y factores de riesgo cada 2 años.
- A los pacientes con TTG todos los años.
- A los adolescentes con SOP, como screening para TTG cada 2 años.

### Evaluación de andrógenos

- No utilizar acetato de medroxiprogesterona para prueba de progesterona, pues disminuye los andrógenos circulantes por su acción inhibitoria de LH y su larga vida media (2-3 meses) (prueba de progesterona).
- Anticonceptivos orales: (andrógenos y SHBG) suspender 60-90 días antes de la toma de muestra. Caso de

drospirenona (3mg), suspender cuatro semanas antes (To-SDHA). Para evaluar Tol y SHBG suspender ocho semanas.

## TRATAMIENTO

En el estudio de estas pacientes se debe tener en cuenta: 1) heterogenicidad de presentación. 2) momento biológico de la consulta. Tratamientos realizados. 3) Si hay deseo de anticoncepción o el tratamiento es solo sin terapéutica.

Dentro de la terapéutica que podemos utilizar pueden ser:

- Derivados progesterona.
- Antiandrógenos.
- Bromocriptina.
- Análogos de GnRH.
- Moduladores de insulina.
- Dieta. Actividad física.
- Cosmiatría.

Antes de iniciar tratamiento, se debe evaluar edad, peso corporal, distribución d tejido graso, alteraciones lipídicas e IR, hipertensión, severidad del Hiperandrogenismo.

Nader Kadarakis, Diamante (2007) para evaluar que terapéutica se debe realizar consideraron cuatro tipos de mujeres diferentes:

1. mujer delgada con insulino sensibilidad normal: exceso de andrógenos y PCO.
2. mujer peso normal o ligero sobrepeso: insulino sensibilidad normal o borderline.
3. mujer IR, sobrepeso, hiperandrogenismo. El uso de ACO puede deteriorar el metabolismo glucídico, llevando a una baja tolerancia a la glucosa.
4. mujer obesa y/o hiperandrogenismo, genéticamente con sensibilidad disminuida. El ACO podría llevar a un estado diabético, tendría efecto aditivo ante la obesidad y los ACO, un deterioro franco de la acción insulínica y aumento de la IR.

Dentro de los Gestágenos que se utilizan serían los de efecto antiandriogénico (acetato de ciproterona, dienogest, Drospirenona). Pero también es posible utilizar Gestágenos no androgénicos (desogestrel, gestodeno y norgestimato).

El acetato de ciproterona, es un excelente antiandrogénico principalmente en los casos de acné. Pero se debe considerar los efectos negativos que tendría sobre la sensibilidad de la insulina y tolerancia a la glucosa. No todos los pacientes, tienen este mismo efecto, pues depende del fenotipo de la misma. En caso que se produzca una IR, esto se solucionaría asociando metformina. En menos trabajos se ha comprobado que el efecto sobre a IR desaparece al poco tiempo de suspender la medicación.

Comparando la acción terapéutica de estos antiandrógenos, se ha comprobado que si la ciproterona tendría un efecto del 100%, el dienogest sería del 40% y la drospirenona del 30%.

También se puede utilizar terapia combinada con antiandrógenos, espironolactona o finasteride.

En el caso que se utilice agonistas de GnRH asociado a terapias con ACO en pacientes con PCO, no se acompaña de una significativa reducción de andrógenos. Puede ser posible que algunos subgrupos de pacientes con PCO, especialmente si la esterogénesis ovárica no responde a la administración de ACO, podría ser beneficiosa la terapia combinada.

Cuando se presenta SOP asociado a obesidad, se podría utilizar antiandrógenos con moduladores de insulina acompañado de dieta y actividad física.

Una reducción del 5% del peso corporal mejoraría el perfil endocrinológico y clínico.

El consumo de fibras de la dieta, produciría un descenso de los estrógenos plasmáticos lo mismo que insulina y la absorción de nutrientes. En el caso de SHBG e IGFBI los valores de los mismos se elevarían.

El ejercicio físico produciría aumento de la captación de glucosa con mayor perfusión capilar, aumento de la sensibilidad insulínica y como consecuencia disminución de la IR.

Nesler y col 2007, recomienda que la metformina puede ser considerada para iniciar el tratamiento en mujeres con PCO, principalmente aquellas que presentan sobrepeso u obesidad, Facilitaría el descenso de peso e incrementa la frecuencia de ovulación. Mejora la acción de los ACO, aumentando también el HDL-c y disminuyendo triglicéridos, LDL y colesterol T. Previniendo de esa forma la aterosclerosis.

Cosmiatría: por último pueden utilizarse terapéuticas aclarantes, depilación física, química, electrolítica y laser.

## CONCLUSIÓN

1. Es importante el enfoque multidisciplinario, siendo conveniente en muchos casos el acompañamiento del psicólogo
2. Despertar conciencia en la paciente y familia sobre la importancia de este síndrome en su repercusión a corto y largo plazo. replantear el cambio de estilo de vida.
3. Mejorar el perfil metabólico
4. La paciente debe conocer la relación entre IR y/o obe-

idad planteando que el tratamiento con metformina, mejoraría la IR y ayudaría junto con la dieta al descenso de peso.

### 83. ALTERACIONES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

*Dr. Jorge Manuel Corimanya Paredes*

#### INTRODUCCIÓN

La identidad sexual está íntimamente relacionada con la diferenciación sexual y aunque generalmente van paralelas, no se puede asegurar que un individuo tenga la identidad sexual solo porque ocurrió la diferenciación sexual en un sentido o en otro.

Los avances en la identificación de las causas genéticas moleculares del sexo anormal, considerando los aspectos éticos y la promoción de los pacientes, hacen necesaria una revisión de la nomenclatura.

Términos como “intersexo”, “pseudohermafroditismo”, “hermafroditismo”, “sexo reverso” y las etiquetas diagnósticas basadas en el género, resultan hoy particularmente controversiales. Estos términos son percibidos como peyorativos por los pacientes al igual que para los padres y el personal de salud.

Se propone, entonces, el término **Desórdenes del Desarrollo Sexual** (Disorders of Sex Development, de siglas en inglés DSD), definidos como “condiciones congénitas en las cuales es atípico el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal, o anatómico.

#### HISTORIA

Según la mitología griega Hermafrodito, hijo de Hermes y Afrodita, cuando se bañaba en una fuente fue visto por la ninfa Salmacis, que al quedar prendada de la belleza del joven lo aprisionó fuertemente y los dioses los fusionaron en un solo ser, disponiendo además que todo joven que se bañara en ese lago sufriría la misma condición.

La denominación de hermafroditismo data de 1836, cuando Geoffroy de Saint Hilaire realiza una clasificación que comprende hermafroditismo masculino, femenino, neutro, mixto y complejo e incluso precisa tres segmentos comprometidos: profundo (gónadas), medio (gonóforos) y externos (órganos copuladores).

El término pseudohermafroditismo fue acuñado por Kleb en 1876 y por Lesbre en 1927 para señalar la presencia de gónadas de un sexo y genitales externos de otro sexo

#### LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL Y SU CONTROL GENÉTICO

La diferenciación sexual es un proceso mediante el cual las gónadas de un embrión se transformarán en testículos o en ovarios, este proceso estará ligado a la transcripción de genes o al bloqueo de la misma y primariamente al hecho de poseer un cariotipo con cromosomas sexuales XX o XY.

El embrión XY a la séptima semana tendrá una gónada que se habrá diferenciado en testículo y que empezará a producir Hormona Antimülleriana después de la semana 8 desde sus células de Sertoli.

La Hormona Antimülleriana se encargará de producir la regresión de los Conductos de Müller. Más adelante las células de Leydig producirán testosterona.

La testosterona se encargará de estimular el desarrollo de los Conductos de Wolff.

Los genitales externos se desarrollarán gracias a la Dihidrotestosterona, la cual se produce gracias a la acción de la 5 $\alpha$  reductasa sobre la testosterona.

Concepto importante es que la acción de la testosterona y de la HAM está limitada en espacio y tiempo. En tiempo porque la receptividad tisular solo está presente durante algunos días, y en espacio porque la acción de estas hormonas es autocrina y paracrina, por tanto su efecto sobre el desarrollo o regresión es homolateral a su producción.

En cuanto al embrión XX, a los 60 días ya tiene los ovarios en formación. Sin hormona antimülleriana, los conductos de Müller se diferenciarán en útero, trompas y tercio superior de vagina. Ante la ausencia de dihidrotestosterona los genitales no se virilizarán.

En resumen la diferenciación sexual depende no solo de los cromosomas sexuales sino también de genes presentes en los autosomas y también de la adecuada función de las enzimas responsables de la esteroidogénesis.

#### GEN SRY

Gracias al advenimiento de la Biología Molecular y sus técnicas de secuenciación del ADN, a comienzos de los 90, Mc Elreavey descubrió un gen en el brazo corto del cromosoma Y que se denominó SRY. Este gen es el responsable de la diferenciación de la gónada en testículo.

Posteriormente se ha demostrado la presencia de mutaciones en el gen SRY en las mujeres XY.

Existen otros genes que pueden causar alteraciones del desarrollo gonadal, pero el SRY es el más importante.

#### GEN DSS (Dosage Sensitive Sex Reversal)

Bardoni, Camerino y colaboradores descubrieron en 1993, un locus en Xp21 que al duplicarse producía fenotipo femenino en individuos XY.

**GEN DAX-1**

También localizaron en el mismo locus al gen DAX-1 cuyas mutaciones producen hipoplasia suprarrenal precoz con hipogonadismo hipogonadotrópico. El gen SRY es inhibido por la sobreexpresión del DAX-1.

**OTROS GENES**

SOX 9: la mutación de este gen está relacionada con reversión sexual en el individuo XY y con displasia campomielica. La sobreexpresión produce formación de testículos en el ratón XX.

SF1: Factor esteroideogénico 1, se expresa en suprarrenales, cresta genital, hipófisis e hipotálamo. Las mutaciones producen insuficiencia suprarrenal y reversión sexual en los XY.

WT1: Se presentan disgenesia gonadal en el XY asociada a Tumor de Wilms y a alteraciones renales.

WnT4: Responsable en cierta forma de la diferenciación ovárica. La supresión en los ratones XX causa ausencia de estructuras müllerianas e incluso la aparición de células similares a las células de Leydig.

**CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL, 2006**

CLASIFICACIÓN ANTIGUA	NUEVA CLASIFICACIÓN
INTERSEXUAL	Desorden del desarrollo sexual
Pseudohermafroditismo masculino: subvirilización submasculinización XY hombre	DSD 46, XY
Pseudohermafroditismo femenino: sobrevirilización masculinización XX mujer	DSD 46, XX
Hermafroditismo verdadero	DSD Ovotesticular
Hombre XX o reversión sexual XX	DSD testicular 46, XX
Reversión sexo XY	Disgenesia gonadal completa 46, XY

**ETIOLOGÍA SEGÚN CLASIFICACIÓN**

Desorden del desarrollo sexual cromosómico	DSD 46, XY	DSD 46, XX
45,X (Síndrome de Turner y variantes)	Desórdenes del desarrollo gonadal (testicular): 1. Disgenesia gonadal completa (Swyer); 2. Disgenesia gonadal parcial; 3. Regresión gonadal y 4. DSD ovotesticular	Desórdenes del desarrollo gonadal (ovárico): 1. DSD ovotesticular, 2. DSD testicular (ej. SRY + con duplicación de SOX9) y 3. Disgenesia gonadal
47 XXY (Klinefelter y variantes)	Desórdenes en la síntesis/acción androgénica: defectos en biosíntesis de andrógenos (déficit 17 hidroxisteroide deshidrogenasa, 5 alfa RD2, StAR); defecto en acción androgénica (SIAC y SIAP), defecto en el receptor LH (hipoplasia de células de Leydig, aplasia) y desorden en el receptor de HAM	Exceso de andrógenos: fetal (déficit de 21 hidroxilasa, 11 hidroxilasa); fetoplacentaria (déficit de aromatasas, p450 oxidoreductasa) y materno (luteoma, exógenos)
45,X / 46 XY (disgenesia gonadal mixta, DSD ovotesticular)		Otros (extrofia cloacal, atresia vaginal, anomalía somita cervicotorácica, renal, mülleriana)
46,XX/ 46, XY (quimerismo, DSD ovotesticular)		

**ENFOQUE CLÍNICO**

Nos referiremos sobre todo a los recién nacidos. Se propone posponer la asignación del sexo hasta que se tenga certeza de la etiología.

Debe conformarse un grupo de expertos: pediatra, endocrinólogo pediatra, urólogo / ginecólogo pediatras, genetista, psiquiatra o psicólogo especialista en estos casos y trabajador social.

Debe asignarse un interlocutor con la familia que pueda lograr la comprensión que es necesario un periodo de tiempo razonable para dar el diagnóstico y manejo.

Los especialistas indicarán estudios de imágenes y exámenes de laboratorios de acuerdo a su especialidad y serán discutidos en Junta Médica, indicándose inclusive exámenes invasivos y hasta intervenciones quirúrgicas de acuerdo a las conclusiones.

Se tomarán en cuenta además algunos datos puramente clínicos, como la Historia Familiar, Historia Gestacional, y el examen clínico.

### PAPEL DEL GINECÓLOGO

El ginecólogo y más aún el ginecólogo pediatra, tiene un papel muy importante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento sobre todo en el de tipo quirúrgico. Intervenciones como la histerectomía abdominal a cielo abierto o por vía laparoscópica pueden estar indicadas en los varones XX o en las mujeres XX con hiperplasia suprarrenal de diagnóstico tardío a quienes sus progenitores le asignaron el sexo masculino y la criaron como varón. Del mismo modo, la construcción de vagina con segmentos de intestino (como la llamada neovagina con sigmoides o íleon) puede estar indicada en adolescentes con diagnóstico tardío de Insensibilidad total o parcial a los andrógenos y a quienes se les asignó el sexo femenino. No obstante el uso de la laparoscopia con obtención de Biopsia de alguna de las gónadas es de manejo del Ginecólogo, si la misma se encuentra dentro del abdomen.

### REFERENCIAS

1. Falen J. Sexo ambiguo. En Pacheco J: "Ginecología y Obstetricia". MAD Corp. SA. Primera edición 1999. Páginas 198-210
2. Valdivia F, Falen J. Genitales ambiguos. En Pacheco J. "Ginecología Obstetricia y Reproducción". Revistas Especializadas Peruanas SAC. 2da Edición, 2007. Páginas 207-217
3. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 2006 Aug;118(2):e488-500
4. Cespedes C y col. Trastornos de la diferenciación sexual: enfoque práctico. CCAP Volumen 2 Número 2 página 45-50
5. Mac Lauhlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. N Engl J Med 2004; 350 (4):367-78.
6. Hawkins JR. Sex determination. Hum Mol Genet 1994;3 Spec N°:1463-7.
7. Ion R, Telvi L. Determinism et differentiation du sexe: loci portes par le chromosome X et les autosomes. Pathologie gonadique et pubertaire. Publi-fusion-. J Lallemand; 1997. p.111-34.
8. Parker KL. The roles of steroidogenic factor 1 in endocrine development and function. Mol Cell Endocrinol 1998;140(1-2):59-63.

## 84. HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL: ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO MÉDICO

Dr. José Pacheco Romero

### RESUMEN

El sangrado uterino no causado por causa orgánica sino por alteración fisiológica es denominado hemorragia uterina disfuncional y afecta un porcentaje alto de mujeres en la edad reproductiva, especialmente en la adolescencia y premenopausia, cuando hay inestabilidad ovulatoria. En esta revisión corta se menciona los medicamentos más utilizados en la actualidad, así como métodos no quirúrgicos para disminuir el sangrado y la posibilidad de anemia. Se hace énfasis que algunas mujeres con HUD pueden tener mayor riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial, por lo que hay que educar a la paciente durante el manejo médico.

### Palabras clave:

Menstruación, menstruación anormal, hemorragia uterina disfuncional.

La hemorragia uterina disfuncional (HUD) consiste en la presencia de sangrado anormal no causado por patología pélvica, medicaciones, embarazo o enfermedad sistémica. Lo sufren 10 a 25% de mujeres en edad reproductiva, especialmente durante la pubertad y la etapa premenopáusica. En 10% de los casos es ovulatoria y en 90% anovulatoria.

La etiología puede ser hipotalámica, hipofisaria, hiperandrogénica, relacionada al peso, endocrinopatía no gonadal, fase lútea patológica, luteinización sin rotura de folículos, entre otros.

En un artículo proveniente de Viena sobre hemorragia uterina anormal (HUA), entre 2001 y 2008, 255 adolescentes tuvieron alteración de sus menstruaciones. En 57% se encontró una causa, generalmente hormonal (24%). Se administró tratamiento hormonal en 54% de las adolescentes (1). En mujeres sedentarias, 90% de los ciclos menstruales son ovulatorios, mientras que en las mujeres corredoras, solo 45% de los ciclos son ovulatorios, sufriendo 43% de fase lútea corta y 12% son anovulatorias (2). Por otro lado, el ciclo menstrual en la transición menopáusica se altera, pues después de los 49 años hay disminución de la actividad lútea, la longitud del ciclo es más variable, la FSH más alta y hay menos progesterona. Además, en toda mujer perimenopáusica con HUA debe evaluarse la presencia de hiperplasia endometrial o carcinoma.

### TRATAMIENTO DE LA HUD

Los objetivos del tratamiento médico de la HUD son

controlar y prevenir el sangrado recurrente, descartar, corregir o tratar cualquier patología presente e inducir la ovulación si la paciente deseara embarazo. Pero, antes de iniciar el tratamiento se debe excluir embarazo, enfermedad local o sistémica, alteración de las suprarrenales, hiperprolactinemia, enfermedades de tiroides o metabólicas. Asegurarse que la paciente no use anticoncepción hormonal o terapia de reemplazo, y pensar si no se está ante casos de síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, perimenopausia.

En el examen físico, descartar obesidad, delgadez, signos de exceso de andrógenos, agrandamiento de la tiroides, galactorrea, alteraciones del campo visual, equimosis, púrpura.

La medicación empleada en la HUD puede ser observada en la tabla 1.

**TABLA 1. MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL.**

- Estrógenos
- Progestinas
- Anticoncepción oral
- Andrógenos
- DIU con levonorgestrel
- Danazol
- Agonistas de GnRH
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides – AINEs
- Derivados del érgot
- Antifibrinolíticos

En la HUD leve se sugiere emplear AINEs, DIU con levonorgestrel, danazol. Mientras tanto, en la HUD moderada, emplear anticonceptivos orales, DIU con levonorgestrel, danazol o ácido tranexámico (antifibrinolítico) (3).

Los estrógenos tienen acción vasoespástica en el sangrado capilar, al afectar los niveles de fibrinógeno, factor IV y factor X en sangre, así como la agregación de plaquetas y la permeabilidad capilar. También induce la formación de receptores de progesterona. El sangrado persistente señala un endometrio adelgazado que no es controlado por progestinas. En estos casos, los estrógenos hacen crecer endometrio. Se requiere varias horas para inducir la actividad mitótica, por lo que hay que esperar 48 horas para observar efecto. Se usa dosis altas en la menorragia (2,5 mg PO c/6 h o 25 mg IV c/4 h/48 h); si no se controla en 12 a 24 h, hacer legrado uterino. Luego se continúa con progestinas. Hay que hacer énfasis en que los estrógenos solo controlan la menorragia, no la tratan.

Se emplea las progestinas en el sangrado anovulatorio no

profuso o prolongado. Inhiben la formación de receptores de estrógenos y activan la 17-hidroxiesteroide dehidrogenasa en las células del endometrio, convirtiendo E2 a E1 menos activa. El efecto antimitótico permite al endometrio volverse atrofico, si se las administra continuamente. Se da tratamiento cíclico por 5 a 12 días por mes, especialmente si la píldora anticonceptiva está contraindicada (fumadoras mayores de 35 y riesgo de tromboembolismo). El acetato de medroxiprogesterona 10 mg/d PO es muy efectivo en la hiperplasia endometrial. La progesterona micronizada vaginal puede ser alternativa a la di-drogesterona oral (4).

La anticoncepción oral (ACO) regula el ciclo, disminuye el flujo menstrual, suprime el desarrollo del endometrio (que ha tenido exposición prolongada a estrógenos); produce pseudodecidualización y disminuye la anemia por deficiencia de Fe. Además, proporciona anticoncepción. En un estudio se ha administrado ACO a dosis baja continua; 323 pacientes recibieron levonorgestrel (LNG) 90 mcg/etinil estradiol (EE) 20 mcg continuo y 318 usaron LNG 100 mcg/EE 20 mcg cíclico, por un año. Así se suprimió las menstruaciones y no hubo sangrado con este tratamiento de ACO a dosis baja (5).

El danazol produce atrofia endometrial, reduciendo el volumen menstrual en 50%; se administra 200 a 600 mg por 1 a 6 meses. Tiene efectos androgénicos (acné, seborrea, hirsutismo, modificaciones de la libido) (6).

Los agonistas de GnRH disminuyen los receptores de GnRH en la hipófisis, por disminución de receptores e inducción de efectos posreceptor, que suprimen la liberación de gonadotropinas. Luego de la liberación inicial de gonadotropinas y aumento de E2, las gonadotropinas caen a nivel de castración y se acompañan de hipogonadismo. En el tratamiento prolongado, hay que tener cuidado con la osteoporosis y otros. El tratamiento es caro, y no debe ser utilizado en casos de insuficiencia renal y discrasia sanguínea.

Son contraindicaciones del empleo de hormonas la hipersensibilidad, apoplejía cerebral, hemorragia vaginal sin diagnóstico, tromboflebitis / tromboembolia, insuficiencia hepática, aborto frustrado, cáncer de mama o de tracto genital.

Los antiinflamatorios no esteroides (Aines) bloquean la formación de prostaciclina (PgI2), antagonista del tromboxano. En el endometrio menorragico aumenta la producción de PgI2. Los Aines inhiben la formación de PgI2 y pueden disminuir el sangrado. Tienen mejores resultados en el tratamiento de la menorragia ovulatoria que en la HUD. Se emplea naproxeno 550 mg PO inicial seguido de 275 mg c/6 h/5 días y el ácido mefenámico 250 mg

PO. Tener en cuenta las contraindicaciones y reacciones secundarias <sup>(7)</sup>.

Los derivados del érgot son poco efectivos y tienen muchos efectos secundarios <sup>(7)</sup>.

Otro método empleado es el del dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel. El DIU libera LNG gradual y directamente en el útero. Este anticonceptivo eficaz libera 20 mcg de levonorgestrel diario, que disminuye el dolor y la pérdida de sangre en la menstruación, así como reduce el desarrollo de leiomiomas uterinos, endometriosis, entre otros. La acción del sistema intrauterino SIU-LNG es disminuir la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno-1/2 cuando aumenta el receptor del activador de plasminógeno similar a uroquinasa y el antígeno del activador plasminógeno tipo tisular, en el endometrio. La hemostasia se localiza al endometrio <sup>(8)</sup>.

También se ha empleado, entre 1996 y 2009, el DIU-LNG por un año conjuntamente con GnRH por 6 meses, en mujeres menores de 40 años con hiperplasia endometrial atípica (Figo 1A G1, 20) o carcinoma endometriode endometrial (14 pacientes), y que deseaban preservar su fertilidad. Los resultados fueron respuesta total en 95% HEA y 57,1% CE-G1, progreso de la enfermedad en 1 HEA (5%) y 4 CE (28%), y recurrencia en 4/20 HEA y 2/14 CE-G1 <sup>(9)</sup>.

Hay un estudio multicéntrico interesante publicado hace poco, en el cual se buscó la relación de los ACOs y el DIU y el cáncer de endometrio. Se encontró más de 15 estudios caso-control y 4 de cohortes. Como era de esperarse, los ACOs disminuyeron el riesgo de Ca endometrial en 50% y la protección persistió más de 10 a 20 años del cese del ACO. Fueron más efectivos los ACO con progestágeno más potente combinado con EE 30 a 50 µg/día. También el DIU resultó protector y es posible que también lo sea eventualmente el DIU-LNG <sup>(10)</sup>.

Al comparar el sistema intrauterino SIU-LNG con el acetato de medroxiprogesterona PO en 165 mujeres con menorragia, el SIU-LNG redujo el sangrado más efectivamente que el acetato de medroxiprogesterona PO 20 mg/10 días, administrado desde el día 16 <sup>(11)</sup>.

Con relación a los antifibrinolíticos, al iniciar las menstruaciones el endometrio secretor tiene gran concentración del activador de plasminógeno. El ácido 11-aminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico -potentes antifibrinolíticos- disminuyen la menorragia, pero no son mejores que los ACOs y tienen efectos secundarios. Hay que vigilar un posible tromboembolismo. En un estudio, 132 mujeres posmenopáusicas con HUD recibieron ácido tranexámico 500 mg durante sus menstruacio-

nes. En 66% disminuyó el sangrado de 9 a 5 días y mejoró la anemia <sup>(12)</sup>.

En los problemas de coagulación, la desmopresina -análogo sintético de la arginina vasopresina- aumenta rápidamente el factor von Willebrand y el factor VIII, por unas 6 horas <sup>(7)</sup>.

En el tratamiento médico de la menorragia, también se emplea el catéter Foley pediátrico introducido por el os cervical e inflado para detener la hemorragia; se le deja por 12 a 24 horas.

### EDUCACIÓN DEL PACIENTE

Se debe informar a las pacientes que la mayoría de sangrados se detiene con tratamiento hormonal apropiado. Se explicará la razón fisiológica del sangrado anovulatorio, especialmente en la adolescente, solicitándole que calendarice sus menstruaciones.

### PRECAUCIONES

Se debe tener presente que la anovulación crónica y la HUD recurrente aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. Es mejor evaluar el endometrio, a lo mejor con biopsia realizada en consultorio. También, durante el tratamiento, se puede causar iatrogenia con lesión uterina cuando se realiza un legrado uterino agresivo, que puede dejar sinequias intrauterinas o Asherman que llevan a la infertilidad y aborto espontáneo. Por ello, siempre considere el manejo médico de la HUD, antes de realizar una intervención quirúrgica.

Entre los futuros tratamientos, están la aplicación clínica de antagonistas de progesterona y moduladores selectivos de receptores de progesterona en el tratamiento de la menorragia, el tratamiento mínimamente invasivo para la disfunción menstrual y menorragia asociada a miomas y las instalaciones para tratamiento 'ambulatorio', de manera de proveer servicios convenientes, efectivos 'ver y tratar', en el cuidado primario y secundario de la HUA <sup>(13)</sup>.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juliana Art M, Doerfler D. Incidences of menstrual cycle abnormalities in adolescence, and matches between the age at menarche and the development of menstrual cycle abnormalities. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(15-16):406-13.
2. de Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, Luciano AA, Pescatello LS, Campbell CG, Lasley BL. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4220-32.
3. Maness DL, Reddy A, Harraway-Smith CL, Mitchell G, Givens V. How best to manage dysfunctional uterine bleeding. *J Fam Pract.* 2010;59(8):449-58.
4. Karakus S, Kiran G, Ciralik H. Efficacy of micronised vaginal progesterone versus oral dydrogesterone in the treatment of irregular dysfunctional uterine bleeding: a pilot randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(6):685-8.

5. Teichmann A, Apter D, Emerich J, Greven K, Klasa-Mazurkiewicz D, Melis GB, Spaczynski M, Grubb GS, Constantine GD, Spielmann D. Continuous, daily levonorgestrel/ethinyl estradiol vs. 21-day, cyclic levonorgestrel/ethinyl estradiol: efficacy, safety and bleeding in a randomized, open-label trial. *Contraception*. 2009;80(6):504-11.
6. Graesslin O, Derniaux E. Hémorragies utérines fonctionnelles ou ménorragies idiopathiques. Traitement médical: modalités, efficacité, complications. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*. 2008;37:S384-S397.
7. Roman H, Loisel C, Puscasiu L, Sentilhes L, Marpeau L. Hiérarchisation des stratégies thérapeutiques pour ménométrorragies avec ou sans désir de grossesse. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*. 2008;37:S405-S417.
8. Koh SC, Singh K. Levonorgestrel-intrauterine system effects on hemostasis and menstrual blood loss in women seeking contraception. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(4):838-44.
9. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol*. 2010 Sep 28. [Publicación electrónica antes del impreso].
10. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R263-71.
11. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):625-32.
12. Gultekin M, Diribaş K, Buru E, Gökçeoğlu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36(3):163-5.
13. Samuel NC, Justin Clark T. Future research into abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(6):1023-40.