

Capítulo 2

Hemorragia uterina anormal en la adolescente

Hanyia Johana Zapata Zapata

Residente de Obstetricia y Ginecología,
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Clara María Restrepo Moreno

Docente Asociada al Departamento de Obstetricia
y Ginecología

Introducción

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) la adolescencia corresponde al periodo de crecimiento y desarrollo humano que se ubica entre los 10 y los 19 años, (1) durante esta etapa de la vida, la hemorragia uterina anormal (HUA), es la patología ginecológica más frecuente y afecta entre un 12 % – 37 % de las adolescentes. (2) Se sabe que la causa más frecuente es la disfunción ovulatoria por la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisiario-ovario (HHO), sin embargo, es importante realizar una adecuada evaluación de la paciente para determinar cuándo esta situación afecta su calidad de vida, descartar otras causas y definir si requiere tratamiento.

Para comprender la HUA por inmadurez del eje HHO es indispensable recordar la fisiología del ciclo menstrual

El ciclo menstrual se da por una acción coordinada del eje HHO. El hipotálamo secreta GnRh (hormona liberadora de gonadotropinas) de manera pulsátil, y según la frecuencia y amplitud de estos pulsos se liberan FSH (hormona folículo estimulante) o LH (hormona luteinizante) a nivel de la hipófisis. El incremento en la FSH permite el reclutamiento de múltiples folículos y la subsecuente selección y crecimiento del folículo dominante en los días 5 a 7 del ciclo, impulsándolo al estadio preantral. A su vez, la FSH estimula la aromatización de los andrógenos en la granulosa para inducir la producción de estrógenos, que también estimulan el crecimiento y proliferación de dichas células; en conjunto, la FSH y los estrógenos incrementan el contenido de receptores de FSH del folículo haciéndolo más sensible a su acción. (Figura 1)

El aumento de estrógenos induce, además, la proliferación endometrial; ocurre un incremento de la inhibina B que junto con los estrógenos producen retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisiario, con lo cual se inhibe el desarrollo de los otros folículos, excepto el dominante, el cual sigue dependiendo de la FSH hasta completar su desarrollo preovulatorio.

En la fase folicular media, la FSH induce la aparición de receptores de la LH en las células de la granulosa y en la fase tardía se incrementan exponencialmente los estrógenos y la inhibina A, lo que ocasiona el aumento de hasta 10 veces los

niveles de LH, y se genera por lo tanto, mayor proliferación endometrial; por su lado los niveles de FSH se cuadruplican.

El incremento de LH es necesario para la maduración final del ovocito y el inicio de la ruptura folicular. Luego de ocurrida la ovulación se forma el cuerpo lúteo el cual es el encargado de la secreción principalmente de progesterona, pero también de estradiol e inhibina A, las cuales producen un efecto inhibitorio en la secreción de LH y FSH. El cuerpo lúteo tiene una vida limitada y, en ausencia de concepción, la caída principalmente de la progesterona da como resultado reacciones vasomotoras, de apoptosis, pérdida tisular (mecanismo en el que intervienen citoquinas y que genera la degradación de las sustancias de adhesión de la matriz extracelular) y, por último, la menstruación. Previo a esto y justo antes de la menstruación, la pérdida del cuerpo lúteo y por tanto de la retroalimentación negativa sobre la hipófisis, ocasiona el aumento de la FSH, que a su vez produce el reclutamiento de una nueva cohorte de folículos en el grupo en desarrollo para iniciar un nuevo ciclo. (3,4)

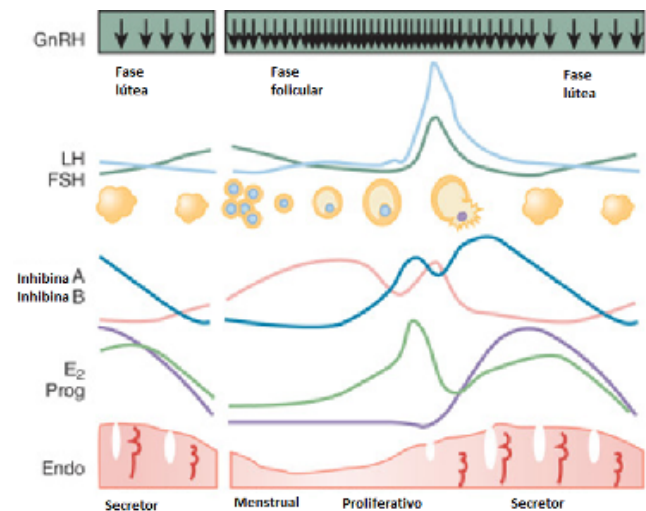


Figura 1. Dinámica hormonal, folicular y endometrial del ciclo menstrual normal desde la fase lútea tardía a través de la menstruación y el comienzo de un nuevo ciclo de desarrollo folicular, ovulación y función del cuerpo lúteo.

(FSH; verde), (LH; azul claro) estradiol (E₂; verde claro), inhibina B (rosa) e inhibina A (azul); progesterona (Prog; púrpura), endometrio (Endo).

Fuente: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Hall, Janet E. December 31, 2018. Páginas 149-166.e5. © 2018.

La menarquia generalmente ocurre 2 a 3 años posteriores al inicio de la telarca, entre los 12 - 13 años en promedio. (5) Los ciclos menstruales inicialmente son más largos y se acortan progresivamente, oscilando entre 21 y 45 días con 2 a 7 días de sangrado menstrual, para la mayoría de las adolescentes, a los 3 años después de la menarquia, los ciclos menstruales son similares a las de las adultas: entre 21 y 35 días de duración. La mediana de pérdida de sangre durante cada periodo menstrual es de 30 mL y el límite superior de la normalidad es de 80 mL. (2,6)

El eje HHO requiere para su maduración, aproximadamente entre 6 meses a 3 años antes de que se establezcan los ciclos ovulatorios regulares. (6,7) Dentro del primer año siguiente a la menarquia hasta el 85% de los ciclos puede ser anovulatorios. (8)

Para que se den ciclos menstruales regulares, se requiere que la liberación pulsátil de GnRH se mantenga dentro de un intervalo crítico de frecuencia y amplitud. Pero, durante la pubertad, la actividad del núcleo arqueado en el hipotálamo comienza con una baja frecuencia de liberación de GnRH, pasando por un proceso de una inactividad relativa, hasta la activación nocturna y el patrón pulsátil completo de la adulta. Este proceso de maduración requiere del efecto de diversas hormonas y neurotransmisores moduladores, asociado a cambios progresivos de la FSH y la LH.

A su vez, la liberación ovárica de esteroides es también pulsátil, coordinada con los pulsos de FSH, el principal elemento estimulador de la esteroidogénesis ovárica. Debido a la errática pulsatilidad, no se alcanzan a producir niveles adecuados de gonadotropinas, no ocurrirá ovulación y, por tanto, no se presentará la caída de las hormonas ováricas ni el sangrado menstrual secundario; sin embargo, el estímulo constante de los estrógenos sobre el endometrio ocasiona el engrosamiento excesivo del mismo y en cualquier momento, este se desprende dando lugar a un sangrado abundante, prolongado, con intervalos de varios meses. (5,8)

Etiología

Según el sistema de clasificación FIGO 2011 (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), la HUA se refiere a toda desviación en el sangrado uterino normal (volumen, frecuencia, regularidad y duración).

La frecuencia de HUA en adolescentes es de 12% – 37 %. Casi el 95% de las adolescentes sanas que se presentan con HUA son diagnosticadas con disfunción ovulatoria - anovulación, siendo la inmadurez del eje HHO, la causa más común. Aunque no se requieren paraclínicos para confirmar la anovulación o la inmadurez del eje, es un diagnóstico de exclusión. (2) En la figura 2 se mencionan los diagnósticos diferenciales según su origen.

Cerebrales	Inmadurez del eje *Hipotalámica o funcional *Enfermedades crónicas *Lesiones del sistema nervioso central *Hiperprolactinemia (medicamentos antagonistas de dopamina). *Disfunción tiroidea
Ováricas	*Disfunción ovulatoria idiopática *Síndrome de ovario poliquístico *Insuficiencia ovárica primaria
Uterinas	Endometritis, tampones retenidos. Coagulopatías *Embarazo Pólipos, miomas, malignidad (raros en adolescentes).

Figura 2. HUA en adolescentes: sangrado abundante, prolongado y/o irregular (los marcados con asterisco también pueden manifestarse con amenorrea secundaria).

Fuente: Modificado de: Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. Pediatric Clinics of North America. Jamieson, Mary Anne, MD. July 31, 2015. Volume 62, Issue 4. Páginas 943-961. © 2015.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Las coagulopatías (enfermedad de Von Willebrand, disfunción plaquetaria, hemofilia y trombocitopenia) representan otra causa frecuente de HUA en la adolescencia, afectando a 10,7% de estas. (8) Debe sospecharse en pacientes con menstruaciones prolongadas y / o abundantes, o aquellas con episodios graves que hayan requerido hospitalización o transfusiones (20 % - 30 % de probabilidad de trastorno de coagulación). (2,8,10)

Otros diagnósticos diferenciales de HUA en la adolescencia son: hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico (SOP), hiperprolactinemia, estrés, trastorno de la conducta alimentaria, ejercicio extremo, entre otros. (8,11)

Evaluación de la adolescente con hua

Historia clínica

Es indispensable realizar una historia clínica completa, determinar inicio del sangrado, la cantidad, duración y síntomas asociados (sugestivos de anemia, otros sitios de sangrado, por ejemplo), tratamientos previos y grado de afectación de la vida cotidiana.

En la revisión por sistemas se debe indagar por: hemorragia gingival o epistaxis, alteraciones visuales, cefalea, galactorrea, pérdida de peso, fatiga fácil, ortostatismo, síncope, hirsutismo, acné severo, cambios en la dieta, el nivel de ejercicio, estrés.

Por supuesto, deben enfatizarse los antecedentes ginecológicos: edad de la menarca, desarrollo puberal, calendario menstrual, frecuencia, duración, volumen del sangrado, dismenorrea. (6)

Para determinar con mayor objetividad el volumen (a menos que la adolescente utilice la copa menstrual), es útil referirse a tablas como la que se ilustra a continuación (tabla 1), en la cual se obtiene un puntaje alto (que corresponde a sangrado mayor a 80 mL / ciclo) si la compresa higiénica o el tampón están completamente empapados y se presentan coágulos. No olvidar otros antecedentes ginecológicos importantes tales como: inicio sexual, contagio con infección de transmisión sexual, embarazo, abortos, victimización sexual. (6)

Tabla 1. Gráfico ilustrativo de evaluación de pérdida de sangre (PBAC), para pérdida de sangre menstrual


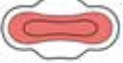


Grado de saturación	Puntaje	Día de sangrado							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Toallas higiénicas usadas									
Leve 	1 punto por cada una								
Moderada 	5 puntos por cada una								
Completa 	20 puntos por cada una								

Tabla 1. Continúa en la siguiente página

Tampones usados

Leve 	1 punto por cada una																		
Moderada 	5 puntos por cada una																		
Completa 	10 puntos por cada una																		

Coágulos sanguíneos vistos

Leve 	1 punto por cada una																		
Moderada 	5 puntos por cada una																		
Sagrado que atraviesa la ropa	5 puntos por cada una																		

Un puntaje > a 100 ha sido correlacionado con sangrado menstrual abundante, en mujeres adultas, se recomienda en adolescentes, sin embargo, no ha sido validado en esta población.

Fuente: Modificado de: Sanchez J, Andrabi S, Bercaw JL, Dietrich JE. Quantifying the PBAC in a pediatric and adolescent gynecology population. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29:479. Modified from: Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:734.

No olvidar los antecedentes personales patológicos (consultas a urgencias, hospitalizaciones, toxicológicos, medicamentos, alimentación, ejercicio, entre otros) y los antecedentes familiares (SOP, trastornos de la coagulación). (12)

Examen físico

En este caso se debe realizar el examen lo más completo posible. En la adolescente con sangrado uterino abundante, es fundamental determinar inicialmente la estabilidad hemodinámica mediante los signos vitales y signos de anemia; no olvidar medir peso, talla y calcular el índice de masa corporal. En el cuello evaluar la presencia de bocio, en el tórax el Tanner, galactorrea. A la palpación del abdomen buscar: masas, megalias signos de embarazo; en la piel buscar acné, acantosis nigricans, calvicie temporal, hirsutismo, estrías abdominales, palidez, piel seca o sudoración excesiva, lanugo.

Si la adolescente ya ha tenido actividad sexual coital, es posible realizar el tacto vaginal y la vaginoscopia, para entre otras cosas, aclarar si el sangrado proviene de la

vagina, cuello uterino o útero. En aquellas sin inicio coital, la palpación recto-abdominal se considerará según la sospecha clínica. (2,7,9)

Ayudas diagnósticas

Los exámenes de laboratorio y de imagenología siempre deben estar guiados por la impresión diagnóstica en cada caso, sin embargo, en casi todas las adolescentes con HUA es necesario solicitar hemograma completo, ferritina, hormona estimulante de la tiroides (TSH), y hemoclasificación. En caso de que la adolescente sea sexualmente activa, se pedirá prueba de embarazo. (6)

Si la sospecha clínica sugiere trastorno de coagulación, se evaluará tiempo de protrombina, parcial de tromboplastina y de sangría, fibrinógeno, agregación plaquetaria y panel de Von Willebrand (a veces se hace necesaria la ayuda del especialista en hematología para ayudar a interpretar los resultados y a realizar el diagnóstico), debido a que múltiples condiciones pueden afectar el resultado de las pruebas de coagulación. (8,9,12)

Si se sospecha un trastorno endocrino como hiperprolactinemia se solicita prolactina (niveles > 100 ng / mL sugieren un posible adenoma hipofisario y requiere imágenes cerebrales), SOP, niveles de testosterona total y libre, prueba de tolerancia oral a la glucosa en 2 horas, insulina en ayunas, perfil lipídico y ecografía pélvica. En las adolescentes con HUA y androgenización, se debe descartar hiperplasia suprarrenal congénita, solicitando sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona y 17 hidroxiprogesterona. (2,6,12)

Aunque no se requiere de manera rutinaria en el estudio de la HUA, si la adolescente no es candidata para un examen pélvico, se puede solicitar una ecografía pélvica transabdominal, cuando sea necesario. (9)

Tratamiento

Para definir la necesidad de tratamiento farmacológico se debe tener en cuenta cuál es el grado de afectación física, mental y/o social de la adolescente con HUA crónica. (7)

En lo referente a la afectación de la salud física, la decisión de iniciar tratamiento farmacológico depende de la gravedad del sangrado. El sangrado uterino se considera

leve cuando la hemoglobina está normal o levemente disminuida (10 a 12 g / dL). Moderado, si la hemoglobina ≥ 10 g / dL y Severo: hemoglobina < 10 g / dL y puede o no causar inestabilidad hemodinámica. (13)

Los objetivos del tratamiento de la HUA de origen anovulatorio son: evitar o corregir la anemia y regularizar los ciclos de sangrado uterino. En caso de sangrado grave, estabilizar hemodinámicamente a la paciente y, a largo plazo, evitar/manejar las consecuencias de la anovulación (cáncer de endometrio e infertilidad).

La adolescente con HUA leve sin necesidad de anticoncepción, ni afectación en su calidad de vida, se puede tranquilizar y realizar seguimiento a los tres a seis meses. Para aquella con HUA leve y hemoglobina entre 10 y 12 g / dL, se puede realizar manejo expectante, formular suplemento de hierro elemental (60 mg / día, por 6 meses) y si hay afectación de su calidad de vida, formular antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o terapia hormonal, seguimiento con hemograma completo y ferritina de control en tres a seis meses a menos que el sangrado se vuelva más severo o prolongado, en cuyo caso debe verse antes.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): ibuprofeno, ácido mefenámico, naproxeno sódico, ketorolaco. El papel de los AINE es bloquear la formación de prostaciclina, un antagonista del tromboxano (TXA2), que acelera la agregación plaquetaria e inicia la coagulación. Se recomienda especialmente en adolescentes con sangrado de leve a moderado y con hemoglobina > 12 g / dL. (8)

Anticonceptivos hormonales combinados (píldora diaria): si la adolescente elige el anticonceptivo oral, mínimo de 30 μ g de etinilestradiol y 150 μ g de levonorgestrel. Idealmente en ciclo extendido con toma continua de 63 a 84 días, con 7 días de descanso entre las tomas continuas. (7,8,13)

Progestágenos solos: los regímenes con solo progestágenos son una alternativa para las adolescentes que no toleran, no les gusta o tienen una contraindicación para la terapia con estrógenos (p. ej., migraña con aura, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tromboembólica arterial o venosa, tumores dependientes de estrógenos, disfunción o enfermedad hepática).

Progestinas orales cíclicas: 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona o 200 mg de progesterona micronizada durante 10 a 14 días.

Acetato de medroxiprogesterona (DMPA): 150 mg por vía intramuscular cada 10-13 semanas. Sus principales efectos secundarios son el sangrado irregular, amenorrea y la disminución de la densidad ósea.

Sistema intrauterino de levonorgestrel (LIUS): disminuye el sangrado uterino al producir atrofia endometrial. En Colombia, su uso está limitado, puesto que es costoso y solo está contemplado en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en caso de contraindicación o falta de respuesta a otros métodos hormonales. (14)

Antifibrinolíticos: el ácido tranexámico es un inhibidor competitivo de la activación del plasminógeno, y, a concentraciones mucho más altas, un inhibidor no competitivo de la plasmina a dosis de 1 – 1,5 g VO 3 a 4 veces / día. Se puede usar el antifibrinolítico solo, cíclico, durante los primeros cinco días de cada ciclo menstrual; no está claro durante cuánto tiempo deba continuarse. Se les realiza HLG de control en 2 - 3 meses, y si la hemoglobina continúa disminuyendo o no se estabiliza, se cambiará a la terapia hormonal.

Las adolescentes que son tratadas por sangrado uterino, anovulatorio deben mantener el calendario menstrual para monitorear la respuesta al tratamiento.

Si hay sangrado activo se recomienda una píldora de anticonceptivo oral combinado cada ocho horas hasta que se detenga el sangrado. Continuar con una cada 12 horas durante 2 días y posteriormente una vez al día, por un total de al menos 21 días. Si se producen náuseas, se recomienda administrar antiemético antes de cada toma del anticonceptivo combinado. Si el sangrado continúa abundante con el régimen de una píldora diaria, se puede volver al esquema de 2 píldoras al día.

Indicaciones de hospitalización: está indicada en casos de adolescentes con inestabilidad hemodinámica (taquicardia, hipotensión). La necesidad de transfusión de glóbulos rojos se define según respuesta a administración rápida de líquido intravenoso (i. V.), expansores de plasma y terapia hormonal. Concentración de hemoglobina <7 g / dL o <10 g / dL con sangrado abundante activo o anemia sintomática, requieren intervención quirúrgica.

Una vez se estabilice, se inician los suplementos de hierro a dosis de 60 mg de hierro elemental una o dos veces por día por 6 meses.

Terapia hormonal: se puede iniciar con anticonceptivos orales combinados (con 30 µg de etinilestradiol y 150 de levonorgestrel cada 4-6 horas hasta 24 horas), posteriormente una cada 8 horas por tres días, seguir con una cada 12 horas hasta dos semanas, después una vez al día.

Otra opción de manejo de la hemorragia aguda son los estrógenos equinos conjugados i. v., pero desafortunadamente no se cuenta con ellos en el país.

En caso de contraindicación de estrógenos, se sugiere el manejo con progestágeno solo, como el acetato de medroxiprogesterona oral (MPA), a dosis de 60 -120 mg durante el primer día y 20 mg / día durante los siguientes 10 días.

Terapia hemostática: se recomienda ante el sangrado uterino severo que no mejora después de 24 horas de terapia hormonal y o en caso de disfunción plaquetaria, o trastorno de la coagulación. La terapia hemostática incluye ácido tranexámico y desmopresina. El ácido tranexámico se administra por vía oral o intravenosa (1000 mg tres veces al día durante un máximo de cinco días).

La desmopresina es un análogo sintético de hormona antidiurética (ADH), aumenta las concentraciones plasmáticas del factor de Von Willebrand y Factor VIII, y por tanto, la adhesividad plaquetaria. Se usa generalmente para prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos en algunas pacientes con deficiencia del factor de Von Willebrand tipo 1 y hemofilia A, y trastornos hemorrágicos leves. En forma de spray intranasal una sola dosis por día, en los días 2 y 3 del sangrado menstrual y en combinación con el ácido tranexámico (1 g vía oral, 4 veces al día) durante los primeros 5 días de sangrado, es más efectivo que solo. Los efectos secundarios son hiponatremia, taquicardia leve, cefalea y sofocos. (8,9)

Ante la presencia de sangrado uterino refractario: puede requerir legrado uterino, bien sea como intervención terapéutica, toma de biopsia endometrial y para evaluar otras causas de HUA además del sangrado uterino anovulatorio. Otras medidas más invasivas como el taponamiento endometrial con catéter de Foley puede ser una medida temporal para controlar sangrado en una adolescente hemodinámicamente inestable. Por su parte la embolización de la arteria uterina, y la ablación endometrial, están relativamente contraindicadas en adolescentes por afectación de la fertilidad. (8,9)

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



Una vez estabilizada la hemorragia aguda, se considera para la terapia de mantenimiento variables como la necesidad de anticoncepción de la adolescente y la presencia de anemia. Los anticonceptivos orales combinados en ciclo extendido por un periodo de hasta 6 meses con control de hemograma para constatar resolución de la anemia, para luego suspenderlos en caso de no necesidad anticonceptiva y para determinar si se ha establecido un patrón menstrual normal, o, continuarse en aquellas sexualmente activas que desean continuarlos.

Para aquellas adolescentes en quienes está contraindicado el estrógeno o no requieren anticoncepción se recomienda continuar con un régimen de progestágeno oral durante al menos seis meses, para lo cual se utiliza acetato de medroxiprogesterona 10 mg por vía oral durante los primeros 10 días de cada mes calendario durante al menos seis meses, luego de lo cual se suspende para determinar si se ha establecido un patrón menstrual normal.

En las pacientes que requieren anticoncepción, se puede recurrir a progestinas como acetato de medroxiprogesterona de depósito, implantes subdérmicos, sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel.

El seguimiento de las adolescentes con hemorragia uterina anovulatoria severa que no requirieron hospitalización, debe hacerse mensualmente hasta que los patrones de sangrado respondan a los tratamientos y la hemoglobina sea $> 10 \text{ g / dL}$. Las que requirieron hospitalización deben ser atendidas dos semanas después del alta y luego mensualmente. Si el sangrado irregular o abundante persiste a pesar de tres meses de terapia o no se establece un patrón menstrual normal después de la interrupción de la terapia hormonal, se justifica una evaluación más exhaustiva.

Conclusión

La hemorragia uterina anormal es la patología ginecológica más frecuente en la adolescencia (12 % – 37 %), la principal causa es la inmadurez del eje hipotálamo – hipófisis – ovario. Realizar una historia clínica minuciosa y examen físico adecuado es indispensable para poder descartar otras causas, así mismo, orientar la necesidad de exámenes de laboratorio e imagenológicos. El manejo depende de la severidad de los síntomas, la presencia de anemia y la afectación en la calidad de vida; en términos generales, el tratamiento más adecuado es la terapia hormonal.

Lecturas recomendadas

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente: Desarrollo en la adolescencia. WHO [Internet]. 2013;1–3. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/development/es/
2. Upadhyaya, Krishna K, Sucato GS. Menstrual problems. In: Kliegman, Robert M., MD and St Geme, Joseph W., MD and Blum, Nathan J., MD and Shah, Samir S., MD, MSCE and Tasker, Robert C., MBBS, MD and Wilson, Karen M., MD M, editor. Nelson Textbook Of Pediatrics [Internet]. Twenty-Fir. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2020. p. 1058-1064.e1. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323529501001425>
3. Strauss JF, Williams CJ. Ovarian Life Cycle [Internet]. Eighth Edi. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition. Elsevier Inc.; 2019. 167-205.e9 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00008-1>
4. Speroff L. ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA CLÍNICA Y ESTERILIDAD. 8th ed. Fritz M, editor. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 109–246 p.
5. Witchel SF, Topaloglu AK. Puberty: Gonadarche and Adrenarche [Internet]. Eighth Edition. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition. Elsevier Inc.; 2019. 394-446.e16 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00017-2>
6. Silva NK De. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis [Internet]. Uptodate. 2019. p. 1–23. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis?csi=4d879e04-6dcc-4303-aafc-aea112d446aa&source>
7. Jamieson MA. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):943–61.
8. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;48(2018):51–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.016>
9. Borzutzky C. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2019;9.
10. Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(3):543–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.008>
11. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2011;113(1):3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
12. LaCour DE, Long DN, Perlman SE. Dysfunctional Uterine Bleeding in Adolescent Females Associated with Endocrine Causes and Medical Conditions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2010;23(2):62–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2009.06.003>
13. Silva NK De. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Management. Uptodate. 2019;1–29.
14. SOGC. Chapter 5: Special Scenarios. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2018;40(5):e408–13. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S1701216318302627>