



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN

Fisiopatología del sangrado uterino anómalo

S. Yagüe, L. Díaz de Alda e I. Lete*



Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Araba, Vitoria, Álava, España

Recibido el 20 de julio de 2022; aceptado el 4 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Sangrado uterino anómalo;
Sangrado menstrual abundante;
Sangrado intermenstrual;
Clasificación PALM-COEIN

KEYWORDS

Abnormal uterine bleeding;
Heavy menstrual bleeding;
Intermenstrual bleeding;
PALM-COEIN classification

Resumen El sangrado uterino anómalo se define como cualquier variación del patrón normal de sangrado en aquellas mujeres en edad reproductiva, no gestantes, con repercusión en su calidad de vida. Se han descrito diferentes mecanismos y situaciones clínicas en las que se puede padecer un episodio o varios de sangrado uterino anómalo.

En este artículo realizamos una revisión sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en los episodios de sangrado uterino anómalo que nos permita comprender los posibles tratamientos para esta dolencia.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pathophysiology of abnormal uterine bleeding

Abstract Abnormal uterine bleeding is defined as any variation in the normal pattern of bleeding in non-pregnant women of reproductive age with an impact on their quality of life. Different mechanisms and clinical situations have been described to explain the origin of abnormal uterine bleeding episodes.

In this article we conduct a review of the pathophysiological mechanisms involved in episodes of abnormal uterine bleeding to understand potential treatments for this pathology.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El sangrado uterino anómalo (SUA) se define como cualquier variación del patrón normal de sangrado en mujeres en edad

reproductiva, no gestantes, con repercusión en su calidad de vida¹. Por la tanto, la definición del SUA ya incluye un factor determinante para los clínicos, que es la afectación de la calidad de vida de la mujer que lo padece.

Se considera que un patrón menstrual es normal cuando se producen ciclos regulares que acontecen cada 24-38 días, con una duración máxima de 8 días, en una cantidad considerada aceptable (5-80 ml/ciclo)² (tabla 1).

De esta forma, consideramos como SUA todas aquellas alteraciones en la regularidad, en la frecuencia, en la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisignacio.letelasa@osakidetza.eus (I. Lete).

Tabla 1 Parámetros que se consideran para la definición del patrón de sangrado menstrual

Parámetros	
Frecuencia	Amenorrea
	Infrecuente (> 38 días)
	Normal (24-38 días)
Duración	Frecuente (< 24 días)
	Prolongado (> 8 días)
	Normal ($\leq$ 8 días)
Regularidad	Regular (variación < 7-9 días entre ciclos)
	Irregular (> 8-10 días)
Volumen	Escaso
	Normal
	Abundante

cantidad y en la duración del sangrado³ (tabla 2). También se considera como SUA todo aquel sangrado que ocurre fuera del ciclo menstrual, como un sangrado irregular no menstrual, un sangrado fuera de la edad reproductiva (menstruación precoz o sangrado posmenopáusico), el sangrado uterino agudo o crónico, o el sangrado debido a terapias hormonales. Se estima que su prevalencia oscila entre un 3-30%⁴, por lo tanto, se trata de un síntoma frecuente que acapara un número no desdeñable de consultas tanto en atención primaria como en servicios de urgencias.

En este artículo hemos realizado una revisión bibliográfica sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el origen del SUA.

Fisiología de la menstruación

El sangrado cíclico se debe al desprendimiento de los dos tercios superiores del endometrio, el estrato funcional superficial, el cual se encuentra bajo la influencia hormonal del eje gonadotropo (participando principalmente estrógenos y progesterona)⁵. Al inicio del ciclo, durante la fase folicular o proliferativa, el endometrio se regenera a partir de las células del estrato basal gracias a la estimulación hormonal estrogénica. Con la ovulación se inicia la fase secretora o lútea y el endometrio se estabiliza debido al aumento de progesterona producida por el cuerpo lúteo. Cuando este desaparece, debido a la disminución de los niveles hormonales de progesterona, el estrato funcional se desprende. La hemostasia endometrial es la responsable del cese del sangrado e implica agregación plaquetaria, deposición de fibrina y formación de trombos. Además, se postula

que existen contracciones miométriales, desencadenadas en respuesta a la producción endometrial de prostaglandinas, que pueden desempeñar un papel en el vaciado de la cavidad uterina y también pueden tener cierto papel hemostático por compresión de la vasculatura endometrial⁶.

Por lo tanto, se trata de un complejo proceso que engloba acciones endocrinas, paracrinas y hemostáticas, cuyo desorden puede originar una alteración en el patrón de sangrado².

Distintas investigaciones sobre la etiología del sangrado menstrual abundante (SMA) no han evidenciado diferencias en los niveles de hormonas esteroideas circulantes⁷, ni en la expresión endometrial de receptores de estrógenos ni de progesterona⁸, ni diferencias histológicas en el tejido endometrial⁹ entre mujeres con SMA o con patrón menstrual normal. Sin embargo, sí hay evidencia de la implicación de mediadores locales, en particular prostaglandinas, las cuales están implicadas en el control y la limitación del sangrado menstrual, pudiendo provocar vasoconstricción o vasodilatación y aumentar o disminuir la agregación plaquetaria⁶. Por lo tanto, se ha visto que modificaciones en la síntesis de prostaglandinas pueden provocar un aumento del sangrado uterino tanto en ciclos ovulatorios como anovulatorios.

En mujeres con SMA se han encontrado niveles aumentados de prostaglandina E (PGE2) y prostaglandina F2 α (PGF2 α) en comparación con mujeres con ciclos menstruales normales^{6,10}. También se han encontrado trastornos de la hemostasia por elevación de la ratio PGE2/PGF2 α y de la ratio prostaciclina y tromboxano A2. De hecho, uno de los tratamientos del SMA son los antiinflamatorios no esteroideos, los cuales inhiben la enzima ciclooxigenasa y reducen la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxano a partir del ácido araquidónico. Todo esto prueba que la etiología del SMA puede ser la alteración de los niveles de prostaglandinas, aunque los mecanismos que subyacen a la causa del SMA aún son desconocidos.

Definición de sangrado uterino anómalo

Con el objetivo de unificar los términos y mejorar la comunicación entre las distintas sociedades científicas e investigadores, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) creó en 2007 un sistema de terminología y definiciones conocido como FIGO System 1¹¹ para definir el sangrado uterino normal con base en una serie de parámetros establecidos. Asimismo, años más tarde, en 2011, desarrolló la clasificación de causas del SUA o FIGO System 2³, donde quedarían recogidas por categorías las distintas etiologías atribuibles al SUA.

Tabla 2 Condiciones clínicas incluidas en el sangrado uterino anómalo

Alteraciones en la regularidad	Sangrado con periodicidad < 24 días o > 38 días
Alteraciones en la frecuencia	Sangrado menstrual infrecuente (menos de 3 episodios de sangrado en un periodo de referencia de 90 días)
	Sangrado menstrual frecuente (más de 5 episodios de sangrado en un periodo de referencia de 90 días)
Alteraciones en la cantidad	Sangrado menstrual abundante (> 80 cc)
	Sangrado menstrual escaso
Alteraciones en la duración del sangrado	Sangrado menstrual prolongado (> 14 días de sangrado)

En 2007, la FIGO estableció una serie de recomendaciones para lograr estandarizar la terminología en relación con el sangrado uterino. Así, se relegaron términos como menorragia, metrorragia u oligomenorrea por su significado ambiguo y poco específico. Estos fueron reemplazados por conceptos como sangrado menstrual abundante, sangrado intermenstrual y sangrado no programado.

El sangrado menstrual debe quedar caracterizado por los siguientes parámetros: regularidad, frecuencia, duración y volumen. Por ello, un sangrado menstrual se considera normal cuando existen ciclos regulares que acontecen cada 24-38 días, con una duración máxima de 8 días, en una cantidad considerada aceptable.

Nuevos conceptos y definiciones:

- Sangrado menstrual abundante: se define como un sangrado menstrual excesivo que interfiere con una normal actividad física, emocional, social y que empeora la calidad de vida de la mujer.
- Sangrado intermenstrual: hace referencia a un episodio de sangrado irregular, habitualmente escaso y poco duradero, que ocurre entre menstruaciones espontáneas y predecibles.
- Sangrado no programado: ocurre al coexistir con tratamientos hormonales.

Parámetros que definen el sangrado menstrual:

- Frecuencia:
 - Amenorrea: ausencia de menstruación.
 - Sangrado menstrual frecuente: cuando ocurre con un intervalo inferior a 24 días.
 - Sangrado menstrual infrecuente: cuando ocurre con un intervalo superior a 38 días.
- Sangrado menstrual prolongado: la duración de la menstruación supera los 8 días.
- Volumen: La cantidad ha de ser determinada por la mujer en abundante, normal o escasa.

Etiología del sangrado uterino anómalo

La clasificación de causas de SUA de la FIGO recoge las etiologías más frecuentes en el acrónimo PALM-COEIN¹² (pueden tener un origen estructural, como: Pólipos, Adenomiosis, Leiomioma, Malignidad; y no estructural: Coagulopatía, disfunción Ovulatoria, desórdenes Endometriales, Iatrogénico y No clasificado) (fig. 1).

En primer lugar, se ha de tener en cuenta que las causas de SUA mencionadas hacen referencia a mujeres no gestantes, por lo tanto, es de importancia en el abordaje de esta dolencia realizar el despistaje de gestación mediante un test de embarazo. No se debe olvidar prestar atención a posibles lesiones en vulva, vagina o cérvix como posibles causas de sangrado no uterino. Además, también es importante descartar causas de sangrados de origen no ginecológico, bien urinario, bien digestivo.

A continuación se desarrolla la clasificación PALM-COEIN.

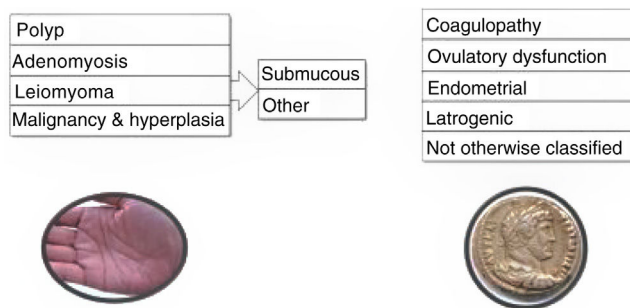


Figura 1 Sistema PALM-COEIN para la clasificación de las causas de SUA. Modificada de FIGO SUA System 2, Munro et al.¹².

Pólipos

Los pólipos endometriales se definen como un crecimiento anormal de células del estroma endometrial y constan de componente vascular, glandular y tejido fibromuscular y conectivo. Aunque estas proliferaciones epiteliales muchas veces son asintomáticas, también son causa frecuente de SUA o sangrado intermenstrual¹³. También existen los pólipos endocervicales, que pueden ser responsables de sangrados anómalos¹⁴. El mecanismo exacto por el cual los pólipos se asocian a SUA no está claramente establecido, aunque se cree que se debe a la presencia de una microvasculatura aberrante presente en los pólipos y a un desprendimiento incompleto del endometrio⁵.

La mayoría de los pólipos son benignos y pueden ser diagnosticados mediante una ecografía transvaginal, histerosonografía o histeroscopia¹⁵. Aun así, requieren de estudio histológico, ya que una pequeña minoría podría tener características atípicas o malignas. La incidencia de malignidad en mujeres premenopáusicas es de un 1,7%, y de un 5,4% en posmenopáusicas¹⁶. Algunos de los factores de riesgo implicados en su desarrollo son: la edad, el uso de tamoxifeno, el incremento de los niveles estrogénicos, la obesidad o el síndrome de Lynch¹⁶.

La clasificación PALM-COEIN no hace referencia al tamaño o el número de pólipos, aunque es importante excluir el endometrio polipoideo, ya que es considerado una variante de la normalidad¹².

Adenomiosis

Se trata de una dolencia frecuente caracterizada por la presencia de glándulas endometriales en el miometrio¹⁷. La prevalencia no ha sido bien establecida, oscilando entre un 5-70% de las mujeres¹⁸. Suele aparecer entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. En un tercio de las ocasiones es una entidad asintomática, mientras que en otras puede cursar con SUA, dismenorrea o dispareunia. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, sin embargo, existen criterios que nos pueden ayudar a sospecharla mediante técnicas de imagen (ecografía o resonancia magnética nuclear). Algunos de los hallazgos ecográficos que nos pueden orientar a adenomiosis según los criterios MUSA¹⁹ son los siguientes: estriaciones ecogénicas, quistes miometriales, grosor miometrial asimétrico, pobre definición de la interfaz miometrio-endometrial, aumento de la vascularización Doppler. La causa de SUA en la adenomiosis es desconocida.

Algunos de los mecanismos fisiopatológicos que podemos encontrar como responsables de SUA son una alteración en la contractilidad miometrial, localización superficial de la adenomiosis y número de glándulas endometriales²⁰.

Leiomioma

Los miomas son tumores benignos que se desarrollan a partir del músculo liso uterino durante la edad reproductiva²¹. Tienen una prevalencia elevada de un 70% en la raza blanca y mayor del 80% en la raza negra²². Algunos de los síntomas más frecuentes son SUA o clínica compresiva como presión pélvica o alteraciones de la frecuencia urinaria, infertilidad o complicaciones obstétricas. El diagnóstico se lleva a cabo mediante examen ginecológico y ecografía transvaginal. En algunos casos puntuales puede ser de utilidad la realización de una histeroscopia o resonancia magnética. Existe evidencia limitada sobre los mecanismos implicados en el SUA asociado a los miomas; aparte de la localización de los mismos, algunas de las razones propuestas son las siguientes: el aumento de la superficie uterina, el aumento de la vascularización y del flujo en los vasos, así como una disminución de la contractilidad uterina²³.

La FIGO propuso una clasificación de los miomas basada en su localización y relación con la cavidad endometrial y el miometrio que se utiliza ampliamente¹². Dentro de los diferentes tipos de miomas, aquellos que se definen como submucosos son los que más frecuentemente se asocian a SUA. El mecanismo subyacente para el SUA en presencia de miomas submucosos se relaciona con la dilatación anormal de los vasos endometriales²⁴. La distensión venosa endometrial asociada con miomas submucosos se denominó más tarde ectasia vascular endometrial. Los miomas subserosos podrían causar ectasia vascular endometrial y sangrado si comprimen el plexo venoso arcuato²⁵.

Malignidad e hiperplasia

El carcinoma de endometrio es el más frecuente de los cánceres del aparato genital²⁶. Entre los subtipos histológicos del carcinoma de endometrio, el carcinoma endometriode es el más frecuente, mientras que otros, como el carcinoma seroso, el carcinoma de células claras o el carcinosarcoma, son raros, menos frecuentes y más agresivos²⁷. Algunos de los factores de riesgo asociados son: hipertensión, diabetes, tamoxifeno, obesidad o el síndrome de Lynch²⁸. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda la toma de una muestra endometrial en mujeres mayores de 45 años con SUA o menores si presentan factores de riesgo²⁹. El origen de la transformación maligna a nivel endometrial se debe a una alteración en el balance de los niveles hormonales entre estrógenos y progesterona; mientras los estrógenos estimulan la proliferación endometrial, la progesterona la contrarresta y estimula la apoptosis. Por lo tanto, los mecanismos por los que tiene lugar el SUA pueden ser por la falta de balance hormonal fisiológico, asociado a un incremento de la vasculatura en un endometrio hiperestimulado de mayor grosor al habitual por el estímulo estrogénico no contrarrestado³⁰.

Coagulopatía

La presencia de un trastorno de la coagulación debe ser sospechado cuando existe un sangrado anómalo desde la menarquia o cuando asocia sangrados en otras localizaciones (epistaxis, sangrado de encías, etc.), ante hemorragias posparto o historia familiar de trastornos hemostáticos³¹. La forma más frecuente, que afecta al 5-20% de las mujeres con sangrado menstrual abundante, es la enfermedad de Von Willebrand³². Otras enfermedades de la médula ósea, como leucemias o anemias aplásicas, tienen una baja prevalencia. También hay una parte de los trastornos relacionados con deficiencias de factores de la coagulación. Es importante identificar aquellos sangrados clasificados como coagulopatías y hacer una derivación pertinente al servicio de Hematología. El cese del sangrado viene determinado por la interrelación de diferentes factores o sistemas hemostáticos, como son la agregación plaquetaria y la formación de coágulos. El daño de las células endoteliales provoca la secreción del factor de Von Willebrand que inicia ambos procesos. Posteriormente, ocurrirá la fibrinólisis del coágulo y sellado del extremo del vaso abierto, mediado por activadores del plasminógeno. La conversión del plasminógeno a plasmina inicia la fibrinólisis del coágulo, proceso que puede ser interrumpido por factores inhibidores (PAI-1). Es necesario un equilibrio entre la activación y la inhibición del sistema fibrinolítico. Un aumento de los factores activadores del plasminógeno puede conllevar una disolución temprana del coágulo y, con ello, un SUA³³.

Disfunción ovulatoria

Consiste en una alteración del patrón regular de ovulación que conlleva en muchas ocasiones sangrados irregulares, aunque también puede derivar en amenorrea. Cualquier alteración en la secuencia del eje hormonal puede derivar en SUA. Esta situación es frecuente en los primeros años tras la menarquia y los años que engloban la perimenopausia³⁴. También está relacionada con el síndrome de ovario poliquístico, alteraciones de las hormonas tiroideas, hiperprolactinemia, obesidad, delgadez extrema, etc.³⁵. Es importante identificar posibles causas tratables de disfunción ovárica.

Alteraciones endometriales

El SUA se origina por un problema de hemostasia a nivel endometrial. Las mujeres tienen menstruaciones regulares, pero en cantidad abundante. Su etiología no está completamente establecida, se cree que se debe a una deficiencia de factores vasoconstrictores (endotelina-1 y PGF2a) y un exceso en la producción de plasminógeno³⁶. Otras teorías describen cómo a nivel endometrial tiene lugar un proceso de angiogénesis, en la capa basal y el estrato funcional, mediado posiblemente por VEGF³⁷. Una formación de vasos anormales, es decir, frágiles, puede ser la causante de un SUA.

Iatrogénico

En este grupo se engloban aquellos SUA asociados a la toma de tratamiento hormonal en cualquiera de sus formas

de administración (vía oral, anillo vaginal, transdérmica, implante, dispositivos intrauterinos, etc.). También existen otros fármacos que pueden interferir en el patrón/cantidad de sangrado, como: anticoagulantes, antidepresivos, etc.

El mecanismo implicado en el sangrado anormal en usuarias de métodos anticonceptivos hormonales está relacionado con la atrofia y decidualización endometrial típica de este tipo de tratamientos³⁸.

No clasificado

Este apartado recoge un grupo de anomalías uterinas poco frecuentes. Así, quedan incluidas en esta categoría las malformaciones arteriovenosas, la endometritis crónica, la hipertrofia miometrial y el ístmocoele secundario a una cicatriz tras cesárea, entidades todas ellas que pueden originar un SUA.

Sangrado posmenopáusico

Se define como el sangrado que ocurre más allá de un año de la última menstruación. Es un síntoma importante por el que se debe empezar estudio con el objetivo de descartar enfermedad maligna.

Sangrado uterino agudo vs. crónico

El sangrado uterino agudo hace referencia al episodio de sangrado en una mujer en edad reproductiva, no gestante, que es de suficiente entidad para requerir una intervención que evite una mayor pérdida sanguínea. Por crónico se entiende aquel sangrado uterino anormal en duración, volumen y/o frecuencia que tiene lugar en los últimos 6 meses.

Conclusión

El SUA es un motivo de consulta frecuente con múltiples etiologías que afecta a la calidad de vida de las mujeres. Para un correcto abordaje del SUA es necesaria una terminología estandarizada que permita recoger de forma adecuada el patrón de sangrado. El acrónimo PALM-COEIN permite agrupar la mayoría de las etiologías existentes para un diagnóstico más exacto y con la menor variabilidad interpersonal posible. Asimismo, son necesarios más estudios sobre la fisiopatología del SUA que permitan establecer mejor su causa para poder ofrecer tratamientos más eficaces. Hoy en día, el conocimiento acerca del SUA continúa siendo limitado, ya que muchos de los mecanismos que participan en su fisiopatología permanecen aún por descubrir. Por ello, es necesario promover la investigación en este ámbito para poder ofrecer alternativas terapéuticas más específicas y eficaces.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores declaran no tener financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este artículo.

Bibliografía

1. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:326–35.
2. Wood C, Larsen L, Williams R. Menstrual characteristics of 2,343 women attending the Shepherd Foundation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1979;19:107–10.
3. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29:383–90.
4. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:393–408.
5. Hapangama D, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Womens Health.* 2016;12:3–13.
6. Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod.* 2007;22:1450–6.
7. Eldred JM, Thomas EJ. Pituitary and ovarian hormone levels in unexplained menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 1994;84:775–8.
8. Critchley HO, Abberton KM, Healy DL, Rogers PA. Endometrial sex steroid receptor expression in women with menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:428–34.
9. Rees MC, Dunnill MS, Anderson AB, Turnbull AC. Quantitative uterine histology during the menstrual cycle in relation to measured menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:662–6.
10. Lethaby A, Augood C, Duckvitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17:CD000400.
11. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* 2007;22:635–43.
12. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-pregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113:3–13.
13. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2019;111:629–40.
14. Ansari A, Urooj U. Study of causes behind abnormal uterine bleeding according to PALM-COEIN classification at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2020;70:154–7.
15. Shor S, Pansky M, Maymon R, Vaknin Z, Smorgick N. Prediction of premalignant and malignant endometrial polyps by clinical and hysteroscopic features. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26:1311–5.

16. Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Wanderley MDS, Pereira MG. Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25:777–85.
17. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68–81.
18. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Scholes D, Reed SD. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006-2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:94–101.
19. Harmsen MJ, van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: Results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60:118–31.
20. Harmsen MJ, Wong CF, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJ, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2019;25:647–71.
21. Monle  n J, Ca  ete ML, Caballero V, del Campo M, Dom  nech A, Losada M  , et al. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;226:59–65.
22. Gofur NR, Gofur AR, Soesilaningtyas GA, Kahdina M, Putri HM. Uterine myoma, risk factor and pathophysiology: A review article. *Clin Oncol.* 2021;4:1–4.
23. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;149:3–9.
24. Farrer-Brown G, Beilby JOW, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol.* 1971;38:743–51.
25. Turner BM, Cramer SF, Heller DS. The pathogenesis of abnormal uterine bleeding in myopathic uteri. *Ann Diag Pathol.* 2021;52:151726.
26. Di Cristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2007;2:57–85.
27. Santoro A, Angelico G, Travaglini A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Cancers.* 2021;13:2623–42.
28. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019;145:1719–30.
29. Hauk L, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG releases guidelines on management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Am Fam Physician.* 2014;89:987–8.
30. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial cancer: An overview of pathophysiology, management, and care. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35:157–65.
31. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal uterine bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:51–61.
32. Connell NT, James PD, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Ameer B, Arapshian A, et al. Von Willebrand disease: Proposing definitions for future research. *Blood Adv.* 2021;5:565–9.
33. Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal uterine bleeding in young women with blood disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:543–60.
34. Davis E, Sparzak PB. Abnormal uterine bleeding. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
35. Jiang NX, Li XL. The disorders of endometrial receptivity in PCOS and its mechanisms. *Reprod Sci.* 2022;29:2465–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00629-9>.
36. Mitchell MD, Adamson S, Coulam C, Romero RJ, Lundin-Schiller S, Trautman MS. The roles and regulation of prostaglandins within the uterus. En: Garfield RE, Tabb TN, editores. *Control of uterine contractility.* London: Routledge; 2019. p. 255–83.
37. Kaygusuz I, Semerci G  nd  z N. Investigation of vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism in patients with idiopathic heavy menstrual bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305:109–16.
38. Lazorwitz A, Aquilante CL, Dindinger E, Harrison M, Sheeder J, Teal S. Relationship between etonogestrel concentrations and bleeding patterns in contraceptive implant users. *Obstet Gynecol.* 2019;134:807–13.