



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO CON  
LEVONORGESTREL EN EL TRATAMIENTO DEL  
SANGRADO UTERINO ANORMAL: ANÁLISIS DE  
RESULTADOS**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A :

**DR. FRANCISCO ALCOCER MANZANO**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO:  
DR. JUAN JIMENEZ HUERTA

ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN JIMENEZ HUERTA



MÉXICO, D.F.

JULIO DEL 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. José Guillermo Hernández Valencia**  
**Jefe de la División de Enseñanza**

**Dr. Juan Jiménez Huerta**  
**Profesor Titular del Curso Universitario**  
**Jefe de Ginecología**

**Dr. Juan Jiménez Huerta**  
**Asesor de Tesis**

**Dr. José María Tovar Rodríguez**  
**Asesor Estadístico**

**Dr. Francisco Alcocer Manzano**  
**Investigador**

## ÍNDICE:

AGRADECIMIENTO .....	3
DEDICATORIA .....	4
ANTECEDENTES .....	5
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA .....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	12
OBJETIVOS .....	12
PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS .....	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	13
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	13
MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	15
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS .....	15
TÉCNICAS .....	16
ESQUEMAS TERAPÉUTICOS .....	16
ESTUDIOS DE LABORATORIO .....	16
ESTUDIOS ESPECIALES .....	16
METODOLOGÍA .....	17
PRUEBAS ESTADÍSTICAS .....	18
CONSIDERACIÓN ÉTICA .....	18
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO...	19
RESULTADOS .....	21
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN .....	26
CONCLUSIONES .....	28
RECOMENDACIÓN .....	29
BIBLIOGRAFÍA .....	30

## **AGRADECIMIENTO**

*"Lo más difícil de aprender en la vida es qué puente hay que cruzar y qué puente hay que quemar."  
Bertrand Russell.*

Quiero agradecer a todos mis maestros, desde quienes me formaron durante la carrera como médico en la Facultad de Medicina de León, hasta aquellos médicos del Hospital Juárez de México, que sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado una parte de su vida para formarme y educarme.

De la misma manera, quiero agradecer a todos los que creyeron en mí incondicionalmente y no permitieron que mi ímpetu desfalleciera en el transcurso de esta difícil profesión. En especial a mis maestros el Dr. Juan Jiménez Huerta y el Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez por el apoyo que siempre me han brindado, los conocimientos transmitidos y que hoy puedo ver llegar a su fin una de las metas de mi vida.

## ***DEDICATORIA***

A mi esposa Ana Lilia, sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer el sacrificio y amor constantes, sólo deseo que sepas que mi logro es el tuyo también, que mi esfuerzo es inspirado en ti y mi único ideal eres tú.

A mis papás, Eduardo y Lucía como una muestra de mi cariño y agradecimiento, por todo el amor y apoyo brindado y por darme la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A mis hermanos, Lalo y Chava, porque ustedes han estado a mi lado en todo momento.

Y por último, pero no menos importante, a mis amigos, que a lo largo de los años se han convertido en mi familia también.

## ANTECEDENTES

Los desórdenes del ciclo menstrual son un problema común en la consulta médica, más del 30 % de estas pacientes visitan al ginecólogo. Hay muchos términos utilizados para el padecimiento, pero sangrado uterino anormal es el más aceptado y describe el sangrado que es excesivo u ocurre fuera del ciclo menstrual normal. Para entender la hemorragia uterina anormal es importante revisar el ciclo menstrual normal. El intervalo de un ciclo típico varía de 21 a 35 días, con un promedio de duración del sangrado de 2 a 8 días. La pérdida sanguínea estimada en un ciclo menstrual normal es entre 30 y 80 ml. Los métodos tradicionales para estimar la pérdida sanguínea han sido notoriamente inadecuados. Los mejores predictores de sangrado abundante son el paso de coágulos, la presencia de anemia ferropénica y signos de depleción de volumen como ortostasis y taquicardia<sup>1</sup>.

El ciclo menstrual es regulado por el eje hipotálamo-hipófisis. La producción pulsátil de GnRH (Hormona liberadora de gonadotropinas) del hipotálamo ocasiona la secreción de la FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante) de la hipófisis. Bajo la influencia de la FSH, varios folículos ováricos comienzan a desarrollarse. El ovario subsecuentemente produce más estrógenos con esta estimulación, cuya función es una retroalimentación negativa sobre la FSH, permitiendo que de todos sólo 1 ó 2 folículos dominantes persistan. Durante esta fase, la retroalimentación negativa del estradiol sobre la hipófisis causa incremento en la secreción de LH, la cual ocasiona un pequeño incremento de la producción de progesterona, estimulando un pico de LH 34 a 36 horas antes de la ruptura folicular y la ovulación.

Una vez ocurrido esto, las células granulosas ováricas producen progesterona por cerca de 14 días, pero involucre posterior en ausencia de embarazo. Los estrógenos actúan incrementando el grosor y la vascularidad de la línea endometrial; la progesterona incrementa la secreción glandular y la tortuosidad de los vasos. La ausencia de esteroides sexuales por involución del cuerpo lúteo resulta en desprendimiento endometrial y sangrado menstrual. La fase folicular (primera mitad del ciclo) es variable en duración. La fase lútea (de la ovulación a la menstruación) es confiablemente constante en 14 días.

Las anomalías en el sangrado menstrual son descritas por una serie de términos, dependiendo de la presencia o ausencia del flujo sanguíneo, la regularidad y la cantidad de pérdida sanguínea, así como de la etiología<sup>1</sup>.

### Tabla 1. Definiciones<sup>1</sup>

- Amenorrea – ausencia de sangrado menstrual por al menos 90 días.
- Menorragia – sangrado excesivo o prolongado en intervalos regulares. Técnicamente definido como pérdida sanguínea mayor de 80 cc o sangrado que dura más de 7 días.
- Poli menorrea –Aumento en la frecuencia del sangrado (intervalo <21 días)
- Oligomenorrea – Disminución en la frecuencia del sangrado (intervalo >35 días)
- Metrorragia – intervalos irregulares, típicamente entre ciclos.
- Meno metrorragia – sangrado excesivo o prolongado durante la menstruación y en otros intervalos irregulares.
- Sangrado intermenstrual – sangrado que ocurre entre ciclos menstruales regulares.
- Sangrado uterino disfuncional – sangrado endometrial excesivo que no está relacionado a un padecimiento anatómico o sistémico; típicamente sangrado anovulatorio, esta es la causa primaria.

El DIU LNG (dispositivo intrauterino con levonorgestrel) es un sistema intrauterino al cual se adicionó una progestina prediciendo un incremento en su efectividad anticonceptiva y reducción de las cifras de expulsión por disminución de la contractilidad uterina; consta de una T plástica de 32 mm de longitud, con un reservorio en el brazo vertical que contiene 52 mg de levonorgestrel. Este libera 20µg cada 24 horas con una duración de uso recomendada de 5 años. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan dentro de pocas horas y la concentración entre 100 y 200 pg/mL, el cual es menor que aquellas con implante u anticonceptivos orales<sup>2, 3</sup>. El DIU LNG fue desarrollado durante los 80s y la primera licencia para su uso en Finlandia en 1990; el dispositivo se ha vuelto muy popular ya que es un método muy noble. El número estimado de usuarias del DIU LNG a nivel mundial es más de 4 millones en aproximadamente 100 países. En la mayoría de los países el DIU LNG tiene licencia para ambos, anticoncepción y tratamiento de menorragia<sup>2</sup>.

El DIU LNG es una efectiva y reversible modalidad de tratamiento de menorragia, bien documentada en la literatura. Ensayos controlados sustentados por evidencia de estudios observacionales muestran que el uso de DIU LNG puede reducir significativamente la pérdida sanguínea menstrual (más del 94% después de 3 meses) y es bien aceptado por la mayoría de las pacientes. El dispositivo además



provee de anticoncepción comparable a la esterilización, con retorno a la fertilidad cuando el dispositivo es removido. El DIU LNG frecuentemente causa sangrado vaginal irregular o manchados, especialmente durante los primeros meses de uso.

Algunas mujeres experimentan efectos hormonales colaterales como ganancia de peso, descarga mamaria y ocasionalmente el dispositivo es expulsado espontáneamente.

La mayoría de los efectos colaterales, como sea, se resuelven dentro de un tiempo relativamente corto. Los estudios del uso de DIU LNG han sido en su mayoría a corto plazo. Sin embargo, los resultados recientes a largo plazo acerca de la efectividad y costos del dispositivo son convincentes, como son los datos acerca del uso en la presencia de miomas y endometriosis<sup>2, 3, 17</sup>.

### **Hallazgos previos**

Las revisiones de Cochrane acerca del DIU LNG para sangrado uterino abundante revisan estudios aleatorizados en el tratamiento de la menorragia hasta 1999, con periodos de seguimiento entre 3 meses a 1 año; lo comparan con tratamientos médicos, en pacientes en espera de histerectomía por sangrado uterino abundante. Todas las escalas de calidad de vida fueron significativamente mayores en los grupos de DIU LNG. Además las mujeres en los grupos de DIU LNG fueron significativamente más propensas a cancelar su protocolo para histerectomía después de 6 meses de tratamiento cuando son comparadas con las mujeres que continúan en su tratamiento médico previo<sup>2, 4, 11, 13</sup>. Eventualmente 42% de las mujeres originalmente asignadas al grupo de DIU LNG deciden histerectomía, directa e indirectamente los costos del cuidado de la salud fueron aun así significativamente más bajos a 5 años en el grupo de DIU LNG ( 2817 usd por participante) que los del grupo de histerectomía (4660 usd por participante)<sup>3, 10</sup>. El DIU LNG fue más efectivo que la noretisterona cíclica en el tratamiento del SUA.

En estudios acerca de la calidad de vida, las mujeres con DIU LNG *in situ* reportan amenorrea u oligomenorrea en 75% y 19% tuvieron sangrado irregular. La media de la pérdida menstrual fue de 17 ml. El resto de las mujeres con DIU LNG tuvo amenorrea o sólo manchado mínimo.

De las mujeres quienes abandonaron el tratamiento con DIU LNG, 71% reportó sangrado intermenstrual, 32% sangrado abundante y 31% síntomas hormonales.

En los estudios realizados, la mejora en la calidad de vida y satisfacción de las pacientes usuarias del DIU LNG está relacionada y aumenta con la adecuada

información al momento de la inserción y acerca de los posibles efectos secundarios<sup>10, 15</sup>.

### **Efectos del DIU LNG en los ovarios**

El DIU LNG con concentraciones séricas bajas de levonorgestrel ha mostrado tener sólo un efecto mínimo en la función ovárica, después del primer año de uso, 85% de todos los ciclos menstruales son ovulatorios.

El uso de DIU LNG, de cualquier manera, es asociado con un riesgo incrementado de desarrollar quistes de ovario. Durante el uso de DIU LNG 17.5% de las mujeres tuvo un quiste a los 6 meses (diámetro mayor de 3 cm) y 21.5% a 12 meses. Después de 5 años el riesgo fue comparable con el riesgo en aquellas mujeres con histerectomía (5%). Estos quistes son transitorios e indoloros y pueden ser causados por la supresión parcial del proceso ovulatorio, cuando el folículo ovárico se desarrolla pero falla la ruptura y puede permanecer alargado por pocos meses. La intervención quirúrgica no es usualmente necesaria, solo vigilancia<sup>2</sup>.

### **Efecto del DIU LNG en endometrio**

El DIU LNG vuelve las glándulas endometriales atróficas, el estroma decidualizado y las células epiteliales inactivas. La dilatación y fragilidad vascular superficial puede ser una de las razones para el sangrado progresivo. La exposición a progesterona puede simular angiogénesis endometrial caracterizada por patrones neo vasculares y de mosaico en la superficie endometrial. Estos datos son respaldados por un estudio reciente en Singapur. El estudio mostró que hay más de un factor de crecimiento angiogénico, el cual puede estar implicado en la angiogénesis endometrial aberrante resultando en sangrado progresivo durante el uso del DIU LNG.

La hiperplasia endometrial es algunas veces relacionada a sangrado menstrual abundante. El efecto antiproliferativo de progestinas en el endometrio humano es bien conocido y usado para el tratamiento de la hiperplasia. En un estudio no aleatorizado mostró que el DIU LNG es superior al tratamiento oral de la hiperplasia endometrial. Usando monitoreo morfométrico durante 3 meses de seguimiento, estos mostraron que la hiperplasia en pacientes con el potencial malignizante más alto pueden ser más beneficiadas del DIU LNG<sup>2, 3, 7, 12</sup>.

## **Efectos del DIU LNG en endometriosis y miomas**

Endometriosis y miomas afectan a muchas mujeres en edad fértil y pueden ocasionar síntomas severos, incluyendo dolor, dismenorrea y menorragia. Estudios recientes sugieren mejoría significativa de los síntomas después de 12 meses. Los resultados 12 meses después de cirugía muestran que el DIU LNG previene la recurrencia de dismenorrea moderada o severa en 1 de 3 pacientes.

La laparoscopia de control después de 6 meses mostró que una de cada 3 mujeres mejoró significativamente. Hay una mejoría significativa en la severidad y frecuencia de dismenorrea y menorragia.

Los miomas uterinos son frecuentemente asociados con sangrado uterino abundante. Reportes de casos y pequeños ensayos clínicos han revelado una reducción en el tamaño de los leiomiomas en mujeres que usan DIU LNG tan bueno como la reducción significativa en menorragia. Un estudio de cohorte prospectivo reciente fue conducido para estudiar el uso del DIU LNG en el tratamiento del sangrado abundante relacionado con miomas uterinos.

El seguimiento a 12 meses mostró una significativa reducción en la pérdida sanguínea menstrual. Hay además una reducción estadísticamente significativa en el promedio del tamaño uterino (de 138 a 122 ml) y en el volumen total del leiomioma (de 30 a 19 ml). Evaluaciones revelan que algunos de los miomas tienen crecimiento y otros tienen remisión. Mauro y col. Sugieren que la progesterona puede tener acciones duales en el crecimiento del leiomioma uterino. El balance local autócrino o parácrino del factor de crecimiento alrededor de cada mioma puede definir la dirección del efecto<sup>2, 3,17</sup>.

Una minuciosa exploración física es crítica, incluyendo examinación pélvica, solo si la paciente se encuentra con sangrado activo. El objetivo de la exploración es identificar donde hay una fuente alternativa de sangrado (recto, uretra, etc.), identificar lesiones anatómicas sospechosas en vulva, vagina o cérvix, y para palpar tamaño y consistencia uterina. Además, el clínico debe buscar signos sistémicos, incluyendo hirsutismo y galactorrea.

En las mujeres pre menopáusicas, el diagnóstico diferencial de sangrado menstrual anormal debe realizarse con embarazo, y debe considerarse en cualquier mujer en edad reproductiva. La anovulación es uno de las causas más comunes de sangrado anormal. Los estrógenos son producidos por el efecto de

FSH en el ovario pero si la ovulación no ocurre, no se produce progesterona y la línea uterina comienza a proliferar<sup>1</sup>. Con el tiempo, esto resulta en pérdida esporádica de la línea endometrial; esto crea algunos periodos extensos de sangrado vaginal o episodios menstruales con intervalos más cortos de lo esperado, y eventualmente resulta en hiperplasia endometrial. La anovulación es común en la adolescencia y perimenopausia<sup>1, 2, 12</sup>.

Causas de Sangrado
Sangrado intermenstrual
a. Tumores benignos(cervical, pólipo endometrial, ectropión, miomas)
b. Cáncer (uterino, cervical, vaginal, vulvar)
c. Medicamentos (anticonceptivos orales, reemplazo)
d. Infección (úlceras, vaginitis, cervicitis, etc.)
e. Dispositivo intrauterino, embarazo y trauma
Menorragia
Lesiones estructurales benignas, cáncer(carcinoma endometrial, sarcoma uterino), coagulopatías(leucemia, trombocitopenia, drogas)
Hiperplasia endometrial y otros [hipotiroidismo, estado hiperestrogénico, DIU (dispositivo intrauterino), embarazo].

Para su evaluación todas las pacientes que se presentan con SUA (sangrado uterino anormal) deben contar con prueba de embarazo, BH (biometría hemática) completa y pruebas de coagulación, así como un USG (ultrasonido) transvaginal para evaluar un problema estructural, de la misma manera debe contar con

citología cervical de por lo menos 1 año y todas las lesiones deben ser enviadas a biopsia. Los leiomiomas son la causa más frecuente de hemorragia uterina anormal en las mujeres pre menopáusicas. Los submucosos y los miomas grandes son más propensos a presentarla, sin embargo mioma de cualquier tamaño o localización puede causar sangrado. Evidencia reciente sugiere que la causa del sangrado puede estar altamente relacionada con la mala regulación del factor de crecimiento ocasionando anomalías en la vasculatura<sup>2</sup>.

Un USG transvaginal es particularmente útil en delimitar la posición y tamaño de los miomas, el grosor endometrial, y ocasionalmente la presencia de pólipos endometriales<sup>1, 14</sup>.

La biopsia endometrial, histeroscopia, o dilatación y curetaje pueden ser una garantía en pacientes por arriba de los 35 años en quienes el sangrado no puede ser controlado, o aquellos con factores de riesgo para hiperplasia/carcinoma endometrial, incluyendo historia familiar positiva, anovulación prolongada (definida como mayor de un año) y obesidad<sup>1, 19</sup>.

## **Tratamiento**

En sangrado ovulatorio, los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) son útiles para controlar menorragia por modulación de PGE2 y PGI2, (2 prostaglandinas vasodilatadoras). Con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas la cantidad de sangrado disminuye aproximadamente 30 % y también pueden ser útiles si existe dismenorrea. Los anticonceptivos orales son también efectivos en modular la pérdida sanguínea, en promedio proveen una disminución del 50 %. El dispositivo intrauterino con progestágeno ha sido encontrado ser efectivo, tanto, como para disminuir el flujo sanguíneo menstrual en un 80 a 90 %. Dando preocupaciones acerca de la fertilidad afectada, estos son más apropiados para mujeres que tienen paridad completa.

Cuando no hay causa identificable para el sangrado anovulatorio, el desorden es llamado sangrado uterino disfuncional. Este es un diagnóstico de exclusión y puede usualmente ser tratado medicamente.

El tratamiento quirúrgico está reservado para aquellos casos donde el tratamiento médico falla, y es necesario aproximadamente en el 10 % de los casos<sup>1</sup>.



## **DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

Los desordenes del ciclo menstrual son una de las principales causas de consulta ginecológica, además tiene un impacto socio-económico importante y en la calidad de vida de la paciente <sup>10</sup>. La Histerectomía es un tratamiento definitivo e irreversible para el control del sangrado uterino, pero los riesgos quirúrgicos exceden los de la mayoría de los tratamientos médicos; por lo que las pacientes con sangrado menstrual abundante se encuentran comúnmente bajo un tratamiento médico inicial <sup>13</sup>. En la mayoría de los estudios recientes el dispositivo con levonorgestrel ha demostrado ser uno de los tratamientos más efectivos para el sangrado uterino anormal pero se cuenta con pocos estudios en nuestro país al respecto. El objetivo de este estudio es aplicar este método terapéutico en nuestra población y hacer un análisis de los resultados en comparación con los obtenidos en trabajos con los manejos convencionales a base de hormonales.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es el dispositivo intrauterino con levonorgestrel efectivo en el tratamiento de sangrado uterino anormal?

## **OBJETIVOS**

### Objetivo General

Determinar la efectividad del dispositivo intrauterino con levonorgestrel en el tratamiento del sangrado uterino anormal.

### Objetivo específico

Determinar la remisión del sangrado en las pacientes con sangrado uterino anormal a las cuales se aplica el dispositivo uterino con levonorgestrel.

## **PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS**

H: El dispositivo intrauterino con levonorgestrel es efectivo en el tratamiento del sangrado uterino anormal.

H<sub>0</sub>: El dispositivo intrauterino con levonorgestrel no es efectivo en el tratamiento del sangrado uterino anormal.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El universo de estudio es de 40 pacientes. El cálculo del tamaño de la muestra se realiza por conveniencia y se ajustó con un  $\alpha$  de 0.5 y un  $\beta$  de 0.8; esto en virtud de la cantidad de dispositivos intrauterinos con la que se cuenta.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio descriptivo, experimental, prospectivo, longitudinal y abierto.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **CRITERIOS DE ENTRADA**

#### **INCLUSIÓN**

Edad 35-50 años  
Sangrado Uterino Anormal  
Menorragia en 3 ciclos previos  
Hematócrito 32 % ó menos  
Útero menor de 12 cm de longitud

#### **NO INCLUSIÓN**

Embarazo  
Miomas submucosos  
Pólipos endometriales  
Miomatosis de grandes elementos  
Patología ovárica

### **CRITERIOS DE SALIDA**

#### **EXCLUSIÓN**

Biopsia de endometrio (+) para neoplasia o con hiperplasia atípica  
Citología cervical anormal  
Embarazo  
Enfermedad Pélvica Inflamatoria  
Anormalidades uterinas congénitas y adquiridas  
Retiro del dispositivo



## **TÉCNICAS**

- a) Se realiza exploración vaginal bimanual a todas las pacientes.
- b) Se tomará biopsia de endometrio a todas las pacientes con cánula de pipelle. Se coloca a la paciente en la mesa de exploración y en posición de litotomía forzada, se introduce espejo vaginal desechable de plástico en vagina lubricado con gel; se localiza cérvix y se introduce la cánula haciendo vacío y se toma la muestra de endometrio, se retira la cánula y el espejo vaginal.
- c) Se colocará dispositivo intrauterino con levonorgestrel a todas las pacientes ingresadas en el estudio. Se coloca a la paciente en posición de litotomía forzada, se introduce espejo vaginal (de metal o de plástico) lubricado con gel, se localiza cérvix y se introduce el dispositivo con el aplicador, se coloca en cavidad uterina y se cortan las guías con tijeras mayo curvas, se retira el espejo vaginal.

## **ESQUEMAS TERAPÉUTICOS**

Dispositivo intrauterino con levonorgestrel (pulsos de 20 mcg cada 24 hrs).

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO**

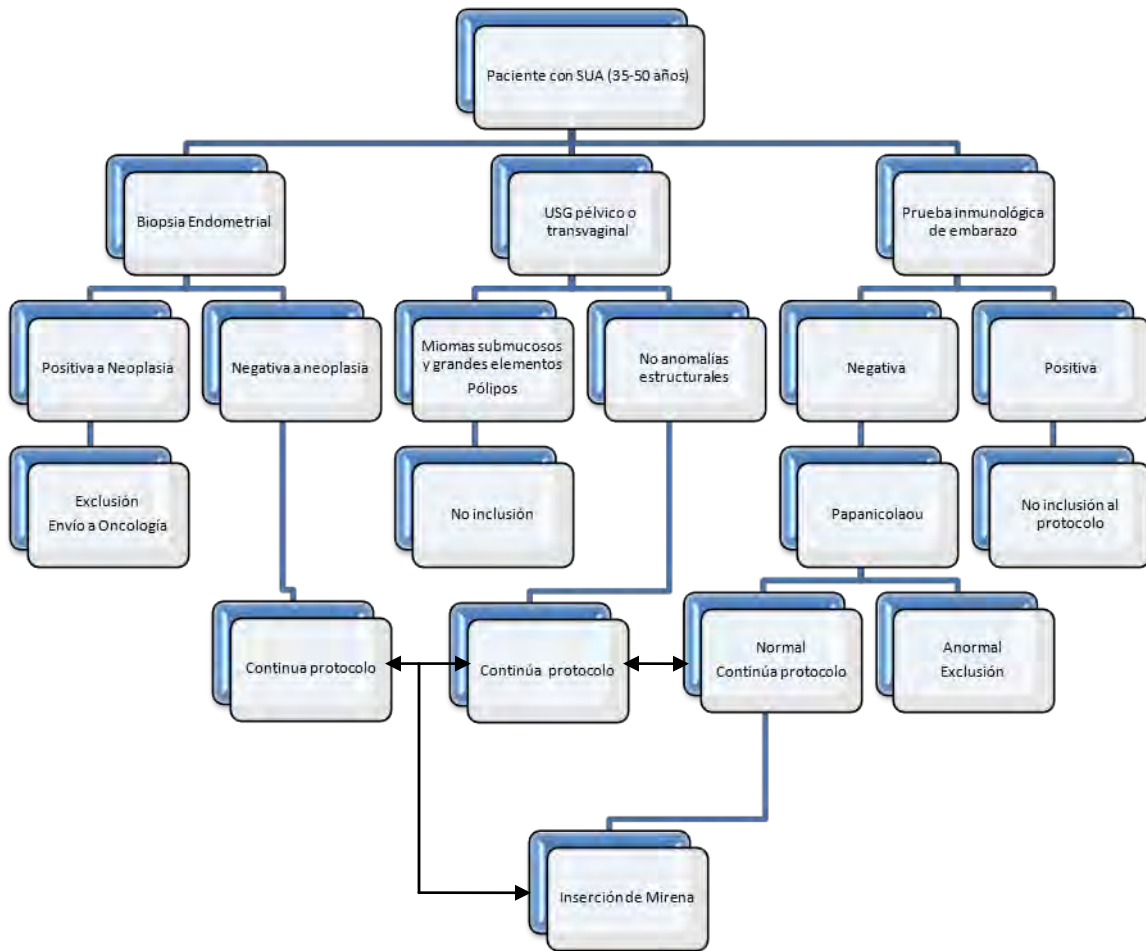
Biometría Hemática completa.  
Prueba inmunológica de embarazo.

## **ESTUDIOS ESPECIALES**

Ultrasonido endovaginal o pélvico  
Biopsia de endometrio

Papanicolaou

## **12.9 METODOLOGÍA (Diagrama de flujo)**



## **PRUEBA(S) ESTADÍSTICA(S)**

La prueba a utilizar para determinar la significancia estadística de los resultados es  $X^2$  para el sangrado uterino anormal.

## **CONSIDERACIÓN ÉTICA**

El nivel hormonal liberado por el dispositivo es muy bajo por lo que los efectos colaterales hormonales reportados son muy raros e incluyen sangrados irregulares, cefalea, dolor abdominal, lumbalgia, alteraciones de la piel, secreción vaginal, sensibilidad de las mamas, inflamación vaginal, depresión y cambios de ánimo, náuseas, edema, ganancia ponderal e hirsutismo, siendo el más frecuente el manchado sanguíneo vaginal constante aunque escaso, su aparición se da durante el primer mes de uso y normalmente desaparecen al paso del tiempo; además de la posibilidad de poca tolerancia al dispositivo por ser endocavitario. Toda la sintomatología mencionada en caso de ser poco tolerada por la paciente se resolvería con el retiro del dispositivo mencionado. La aplicación del dispositivo, la toma de la biopsia de endometrio y el ultrasonido transvaginal podrían ocasionar una molestia mínima y transitoria a la paciente.

## Carta de consentimiento informado



### **HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

Nombre del proyecto de Investigación: USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO CON LEVONORGESTREL EN EL TRATAMIENTO DEL SANGRADO UTERINO ANORMAL: ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Yo, \_\_\_\_\_  
(Nombre de la participante)

**Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyos objetivos, procedimientos, beneficios y riesgos me han sido explicados.**

Entiendo que el proyecto de investigación servirá para: el tratamiento en pacientes con sangrado uterino anormal. Entiendo que esto es importante debido a que es importante debido a que es un tratamiento efectivo y novedoso en nuestro país.

Los procedimientos de la investigación consistirán en: exploración vaginal, toma de estudios de laboratorio, toma de ultrasonido pélvico o transvaginal, toma de biopsia de endometrio, toma de Papanicolaou, aplicación del dispositivo de manera intrauterina. Seguimiento con citas programadas y estudios de control.

Se me ha explicado los riesgos y beneficios del uso de dispositivo Mirena. Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mí y que la atención médica que se me brinda no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese o que surja durante el desarrollo de la investigación. El doctor (a) Francisco Alcocer Manzano se ofreció a responder cualquier duda al respecto en el Hospital Juárez de México con teléfono 57477560 extensión 7414 de las 07 a las 14 horas. Además me ha ofrecido confidencialidad con la información obtenida.

Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporciona se vea afectada por este hecho. Estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo

que firmo la presente la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, uno de mi confianza.

En base a la ley Federal de Transparencia y Acceso a la información Pública Gubernamental en sus artículos 1°, 2°, 4°, 5°, 6°, 10°, 18°, 19°, 20°, 21° y 22° fracción V, autorizo a las partes contratantes a utilizar la información obtenida de mi participación en el estudio para su inclusión en los informes científicos correspondientes así como para presentarla en reuniones científicas o publicarla.

México, D. F, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_.

**NOMBRE**

**FIRMA**

\_\_\_\_\_  
Investigador

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Participante, esposo/ padre/ apoderado legal

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_

**RETIRO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Manifiesto mi voluntad de interrumpir mi participación en el estudio y por este medio retiro mi consentimiento a continuar con él.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo 2



## RESULTADOS

El número de pacientes incluidas en el estudio fue de 33, con 40 dispositivos intrauterinos Mirena disponibles; todos donados por el Laboratorio Bayer. De los 7 dispositivos restantes: 2 fueron recolocados a petición de las pacientes al sufrir expulsión espontánea, 1 se encontraba roto al momento de extraerlo del empaque, 2 se contaminaron por mal manejo del mismo y en 2 expiró la fecha de caducidad por lo que se desecharon.

Los resultados de las pacientes estudiadas son los siguientes:

- El rango de edad fue de 35 a 50 años.
- La edad promedio fue de 42.06 años.
- De las 33 pacientes estudiadas, 5 de ellas que corresponde al 15.1% presentaron expulsión espontánea del dispositivo intrauterino por lo que fueron excluidas del estudio.
- Solo 1 paciente que corresponde al 3 % decidió su salida voluntaria del estudio.
- El índice de masa corporal promedio fue de 30.4 Kg/m<sup>2</sup>.
- De las biopsias de endometrio realizadas, el 100 % resultaron negativas a malignidad, solo 1 paciente que representa el 3% resultó con hiperplasia simple sin atipias.
- La media en la histerometría fue de 9.5 cm, con una moda de 9 cm.
- La media de la longitud del eje mayor uterino medido vía ultrasonográfica fue de 98 mm, con una mínima de 62 mm y una máxima de 129 mm respectivamente.
- El eco endometrial presenta una media de 10.8 mm, con una moda de 8 y 16 mm.
- Los estudios de ultrasonido pélvico mostraron que 16 de las pacientes que representan el 48.4% presentan Miomatosis uterina de pequeños a medianos elementos, de las cuales 3 de ellas presentaron expulsión espontánea del dispositivo intrauterino y debieron ser excluidas del estudio. El resto de éstas pacientes continuaron en el protocolo con resultados satisfactorios al momento del corte parcial.

- En el grupo de estudio, 18 pacientes (54.5%) recibieron tratamiento hormonal progestágeno previo a la colocación de Mirena; de las cuales a 13 de ellas (72%) se les aplicó hormonal de depósito, a 11 (61%) hormonal oral y a 7 de ellas (38%) se les aplicó ambos regímenes de tratamiento. En todos los casos sin remisión total del sangrado uterino anormal.
- Respecto a los efectos colaterales de la aplicación del dispositivo intrauterino Mirena, sólo 1 paciente (3%) refirió sintomatología; por lo cual se realizó interconsulta a diferentes servicios demostrando no ser atribuibles tales síntomas a la aplicación del mismo.
- Como consecuencia del síndrome anémico secundario al sangrado uterino anormal, 7 de las pacientes (21%) requirieron transfusión sanguínea; la cual se realizó previa a la aplicación del dispositivo Mirena.
- El 39.4% de las pacientes (N=13) cursaron con una o varias patologías concomitantes, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica (7 pacientes), diabetes mellitus (5 pacientes) y púrpura trombocitopénica (3 pacientes).
- Así mismo, 13 de las pacientes, que representan el 39.4% referían dismenorrea en diferentes grados de severidad y 25 de ellas (75.7%) cursaban con dolor pélvico crónico.
- Sólo 1 de las pacientes incluidas en el estudio (3%) cursaba con infección vaginal al momento del mismo, ésta, posteriormente presentó expulsión espontánea del dispositivo por lo que se tuvo que excluir del protocolo.

En relación al sangrado uterino anormal y de acuerdo a los datos obtenidos, tenemos los siguientes resultados:

- La manera de evaluar la utilidad del dispositivo intrauterino Mirena en el tratamiento del sangrado uterino anormal fue subjetiva y mediante un calendario menstrual, en el cual la paciente refería si existía disminución del sangrado en número de días durante el ciclo y también la cantidad de toallas sanitarias utilizadas por día.
- Las pacientes presentaban sangrado menstrual durante un promedio de 11.6 días, con una moda de 10 días, un máximo de 14 y un mínimo de 9 días.

- El promedio de toallas sanitarias nocturnas utilizadas por día por cada paciente tuvo una media de 3.5, con un máximo de 5 y un mínimo de 2.
- Del grupo de estudio, 26 de las pacientes (78.7%) presentaron mejoría clínica respecto al sangrado uterino anormal, 1 de ellas (3%) no presentó mejoría de la sintomatología; de las 6 pacientes restantes (18.1%), 5 sufrieron expulsión espontánea del dispositivo y 1 decidió abandonar el protocolo de estudio.
- De las pacientes que pudieron continuar en el estudio (N=27), 26 de ellas que corresponden al 96% presentaron reducción significativa de la pérdida sanguínea menstrual; resultado que es equiparable al reportado en la literatura revisada, que es del 94%.
- Del grupo de pacientes que presentó mejoría respecto al sangrado uterino anormal (N=26), 4 de ellas que representan el 15% presentaron amenorrea y el resto (22 pacientes) que representan el 85% presentaron disminución significativa de la pérdida sanguínea menstrual; de éstas últimas 1 (3.8%) presentó manchado persistente.
- En el grupo de pacientes que presentó disminución de la pérdida sanguínea menstrual, disminuyó la cantidad de días de sangrado por ciclo en un promedio de 7.4 días, con un promedio de toallas sanitarias nocturnas utilizadas por día de 1.2 toallas.
- De las 26 pacientes que presentaron mejoría respecto a la pérdida sanguínea menstrual: 16 de ellas que corresponden al 61.5% lo hicieron en el 1<sup>er</sup> mes posterior a la aplicación del dispositivo intrauterino Mirena, 6 pacientes que corresponden al 23% lo hicieron en el 2<sup>do</sup> mes y 4 pacientes que corresponden al 15.5% lo hicieron al 3<sup>er</sup> mes. El 100% de las pacientes que obtuvo mejoría lo hizo dentro de los 3 meses posteriores a la aplicación del dispositivo intrauterino Mirena.
- Los resultados definitivos requieren de un periodo de observación mayor a fin de ser evaluados. Tomando en cuenta que los estudios con mayor tiempo de seguimiento son a 5 años.

### ***DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO***

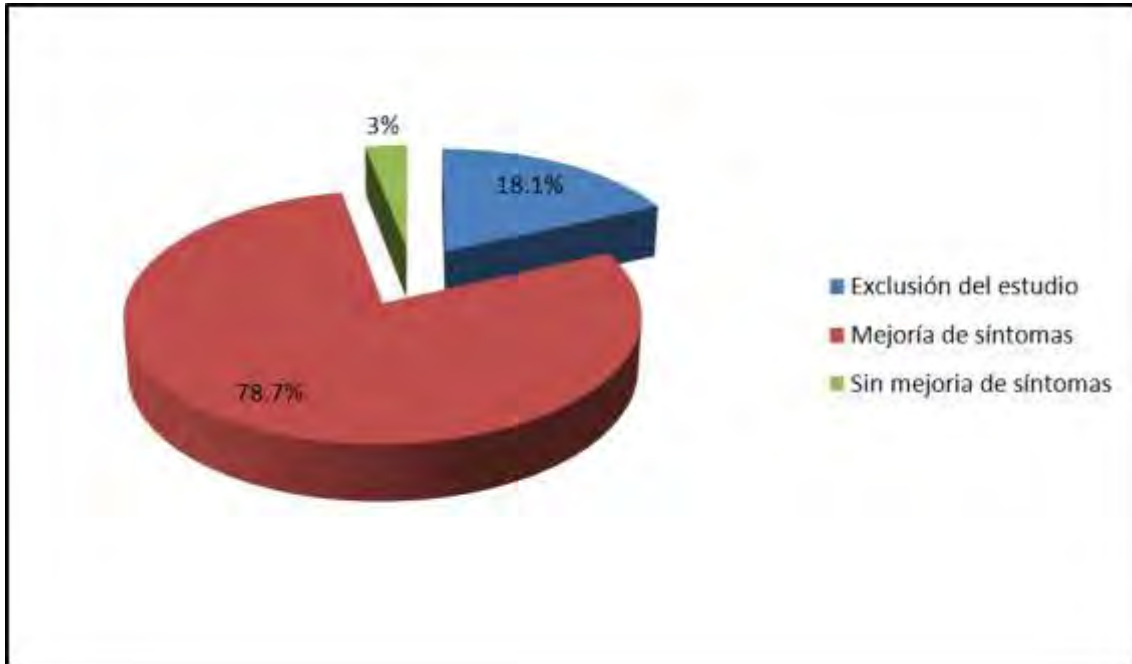
<b>Destino</b>	<b>Pacientes</b>
Continua protocolo	27
Expulsión de DIU LNG	5
Abandono espontáneo	1
Total	33

**Tabla 1:** Destino final de las pacientes inicialmente incluidas en el estudio.

### ***RESULTADOS RELACIONADOS CON EL SANGRADO UTERINO ANORMAL***

<b>Variable</b>	<b>Pacientes</b>
Con mejoría	26
Sin mejoría	1
Total	27

**Tabla 2:** Mejoría de la sintomatología respecto al sangrado uterino anormal.



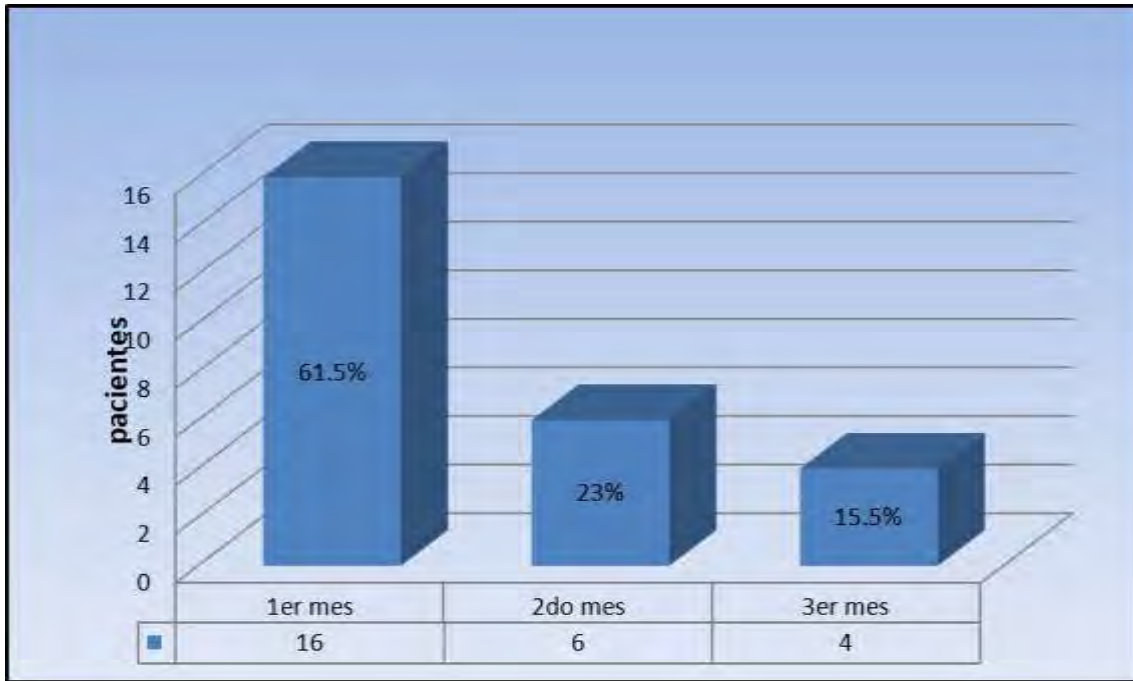
**Gráfica 1:** Resultados del uso del DIU LNG en el sangrado uterino anormal y el porcentaje que representan.

Concepto	Antes de DIU/LNG	Posterior a DIU/LNG
Días de sangrado por ciclo (promedio)	11.6	4.2
Promedio de toallas sanitarias utilizadas por día/paciente	3.5	1.2
Pacientes que presentan amenorrea	0	4
Pacientes con manchado persistente	0	1

**Tabla 3:** Parámetros en los que se presenta mejoría posterior a la aplicación del dispositivo intrauterino con levonorgestrel.

Mes	Pacientes con mejoría
1 <sup>er</sup>	16 (61.5%)
2 <sup>do</sup>	6 (23%)
3 <sup>er</sup>	4 (15.5%)

**Tabla 4:** Tiempo en que se presenta la mejoría de la sintomatología posterior a la aplicación del DIU LNG.



**Gráfica 2:** Representación gráfica del tiempo en que se presenta la mejoría de la sintomatología posterior a la aplicación del DIU LNG.

## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

De acuerdo a los resultados obtenidos y después de analizar los datos en relación a las pacientes, podemos identificar que la mayor parte de ellas continuaron en el estudio, 6 pacientes debieron ser excluidas por presentar expulsión espontánea del dispositivo Mirena, y de éstas sólo 1 decidió abandonar el protocolo, la cual desde su ingreso fue mal seleccionada pues en todo momento se mostró renuente al manejo propuesto. Además la mayoría de las pacientes mostraron una tolerancia adecuada al dispositivo, con nulos efectos colaterales al momento del corte para el análisis parcial de los resultados; coincidiendo en este rubro con lo reportado en la literatura internacional.

La media del índice de masa corporal fue compatible con obesidad, situación que no influyó en el funcionamiento del dispositivo Mirena.

Todos los resultados de las biopsias de endometrio fueron negativos a malignidad, mostrando que en este grupo de edad controlado (35-50 años) el sangrado uterino anormal no está asociado a origen neoplásico, al menos en este estudio.

El tamaño uterino en las pacientes estudiadas se encontró con aumento demostrado por ultrasonido (promedio 98 mm, con una mínima de 62 mm y una máxima de 129 mm ) e histerometría (media de 9.5 cm y moda de 9 cm) respecto a las dimensiones normales, aún así el resultado del dispositivo fue el esperado, logrando mejoría de la sintomatología respecto al sangrado uterino anormal; por lo tanto se puede establecer que el tamaño uterino en nuestro estudio no fue una limitante para el funcionamiento y los resultados del dispositivo intrauterino, aunque éstos deben ser tomados con sus reservas pues quedan pendientes los resultados a largo plazo y estudios posteriores en úteros de mayor tamaño.

Más de la mitad de las pacientes presentan tratamiento hormonal previo a la colocación del dispositivo Mirena, sin remisión total del sangrado uterino. Cabe resaltar que en nuestro estudio no se utilizó tratamiento coadyuvante al dispositivo.

Una observación importante es que más de la tercera parte de las pacientes cursaban con alguna patología crónico-degenerativa concomitante que en algunos casos contribuyen a la presentación del sangrado uterino, tales como la púrpura trombocitopénica (3 pacientes). No obstante, el efecto del dispositivo con levonorgestrel fue similar al de la población sin patología previa.

Cerca de la mitad de las pacientes presentó Miomatosis uterina evidenciada por ultrasonido, ninguna de ellas de grandes elementos; definidos como miomas mayores a 6 cm en su diámetro mayor. Estas pacientes presentan una respuesta satisfactoria a la aplicación del dispositivo Mirena, que es similar a la del resto del grupo en estudio.

Tres cuartas partes de las pacientes refieren presentar dolor pélvico crónico asociado al sangrado uterino anormal y cerca del 40% refiere dismenorrea; datos que coinciden con lo reportado en la literatura internacional.

Finalmente en cuanto a los resultados referentes al sangrado uterino anormal, el 96 % de las pacientes que continuaron en el estudio presentaron mejoría de la sintomatología, así mismo refieren mejora de la calidad de vida y la reincorporación a su actividad habitual. Cabe resaltar que estos resultados son pre-eliminarios y falta la evaluación final a largo plazo. El periodo en el que la mayoría de las pacientes comenzó a presentar resultados favorables fue al primer mes posterior a la aplicación del dispositivo, logrando efecto en la totalidad de ellas en un plazo máximo de 3 meses; sin que este sea el resultado definitivo o el máximo beneficio del dispositivo. Estos resultados son similares a aquellos de los estudios reportados.

La manera de evaluar la disminución de la pérdida sanguínea menstrual fue subjetiva mediante calendario menstrual y contabilizando el número de toallas sanitarias nocturnas utilizadas diariamente por las pacientes. Posterior a la aplicación del dispositivo intrauterino con levonorgestrel, en ambos rubros se presentó disminución de más del 50% con respecto a los valores iniciales.

Es necesario puntualizar, como ya se ha mencionado en este estudio, que el mismo no está terminado. Los resultados son parciales y la vigilancia a las pacientes debe ser anual una vez que el dispositivo Mirena ha logrado su efecto máximo. El periodo de vigilancia debe de ser de 5 años, que es la duración de uso recomendada para el dispositivo. En cada consulta de control se debe solicitar a la paciente ultrasonido ya sea pélvico o transvaginal, para verificar las características anatómicas de útero y anexos; con especial atención en caso de presentarse quistes de ovario, los cuales son benignos con remisión espontánea, y únicamente ameritan manejo expectante. Así mismo debe ser verificada la adecuada colocación del dispositivo mediante especuloscopia y la mejora en la calidad de vida de cada paciente.



## **CONCLUSIONES**

- La aplicación del dispositivo intrauterino con levonorgestrel en pacientes entre los 35 y 50 años de edad parece ser segura, pues la asociación de la patología maligna endometrial como causa del sangrado uterino anormal es muy baja en este grupo de edad.
- El dispositivo intrauterino con levonorgestrel debe ser utilizado por un periodo mínimo de 3 meses para obtener el efecto deseado.
- El DIU/LNG es bien tolerado por las pacientes y presenta un mínimo de efectos colaterales.
- Factores intrínsecos agregados en las pacientes como la obesidad, el tamaño uterino, la presencia de Miomatosis uterina de pequeños y medianos elementos y de padecimientos crónico-degenerativos concomitantes, no modificó el efecto del dispositivo Mirena en la reducción de la pérdida sanguínea menstrual o lo hizo de manera discreta.
- La efectividad del dispositivo se muestra tanto en la disminución del número de días de pérdida sanguínea como en el número de toallas utilizadas diariamente por cada paciente.
- El uso del dispositivo intrauterino con levonorgestrel (Mirena) es útil en el tratamiento del sangrado uterino anormal, con efecto favorable en más del 90 % de las pacientes usuarias después de un periodo de uso de 3 meses.
- El dispositivo intrauterino con levonorgestrel (Mirena) es una modalidad de tratamiento efectiva para disminuir y remitir la pérdida sanguínea menstrual excesiva en pacientes con sangrado uterino disfuncional y en aquellas con alguna causa anatómica como la Miomatosis uterina de pequeños y medianos elementos. Ideal en pacientes quienes desean tratamiento conservador.

## ***RECOMENDACIÓN***

El dispositivo intrauterino con levonorgestrel (Mirena) es una alternativa de tratamiento en pacientes con sangrado uterino anormal más efectiva que los hormonales orales o de depósito y casi equiparable con el tratamiento quirúrgico, con un índice de efectos colaterales casi nulo y menor frecuencia de presentación de riesgos y complicaciones. Por lo anterior, es recomendable su inclusión dentro del cuadro de medicamentos del Hospital Juárez de México como opción de tratamiento para las pacientes con sangrado uterino anormal quienes cumplan con los criterios para su uso.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Fazio S y col. ABNORMAL UTERINE BLEEDING. Southern Medical Journal 2007; 100(4): 376-382.
- 2.- Hurskainen R y col. LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM IN THE TREATMENT OF HEAVY MENSTRUAL BLEEDING. Curr Opin Obstet Gynecol 2004; 16: 487-490.
- 3.- Chrisman C. y col. THE LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM: AN UPDATED REVIEW OF THE CONTRACEPTIVE AND NONCONTRACEPTIVE USES. Clin Obstet Gynecol 2007; 50(4): 886-897.
- 4.- Hill A. ABNORMAL UTERINE BLEEDING: AVOID THE RUSH TO HYSTERECTOMY. Jou Fam Pra 2009; 58(3): 136-142.
- 5.- Munro M y col. CHRONIC ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN NONGRAVID WOMEN. Clinical Practice Guideline Kaiser Permanente Southern California 2006: 1-91.
- 6.- Halmesmäki K. y col. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF HYSTERECTOMY OR LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM IN THE TREATMENT OF MENORRHAGIA-EFFECT ON FSH LEVELS AND MENOPAUSAL SYMPTOMS. H R 2004; 19(2): 378-382.
- 7.- Phillips V. y col. THE EFFECTS OF THE LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM (MIRENA COIL) ON ENDOMETRIAL MORPHOLOGY. J Clin Pathol 2003; 56: 305-307.
- 8.- Osei J y col. MENORRHAGIA, MECHANISMS AND TARGETED THERAPIES. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 411-418.
- 9.- Kaunitz A. y col. LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM AND ENDOMETRIAL ABLATION IN HEAVEY MENSTRUAL BLEEDING. Obstet Gynecol 2009; 113: 1104-1116.
- 10.- Liu Z y col. A SYSTEMATIC REVIEW EVALUATING HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, WORK IMPAIRMENT, AND HEALTH-CARE COSTS AND UTILIZATION IN ABNORMAL UTERINE BLEEDING. ISPOR 2007: 183-194.
- 11.- Showstack J y col. RANDOMIZED TRIAL OF MEDICAL TREATMENT VERSUS HYSTERECTOMY FOR ABNORMAL UTERINE BLEEDING: RESOURCE USE IN THE MEDICINE OR SURGERY (Ms) TRIAL. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(2):332-338.



- 12.- Oliveira-Ribeiro M. y col. CORRELATION BETWEEN ENDOMETRIAL HISTOLOGY, MICORVASCULAR DENSITY AND CALIBRE, MATRIX METALLOPROTEINASE-3 AND BLEEDING IN WOMEN USING A LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM. H R 2004; 19: 1778-1784.
- 13.- Learman L y col. HYSTERECTOMY VERSUS EXPANDED MEDICAL TREATMENT FOR ABNORMAL UTERINE BLEEDING: CLINICAL OUTCOMES IN THE MEDICINE OR SURGERY TRIAL. Obs Gyn 2004; 103(5): 824-833.
- 14.- Zalel Y. y col. THE LOCAL PROGESTATIONAL EFFECT OF THE LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM: A SONOGRAPHIC AND DOPPLER FLOW STUDY. H R 2002; 17: 2878-2880.
- 15.- Backman T. y col. ADVANCE INFORMATION IMPROVES USER SATISFACTION WITH THE LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM. Obstet Gynecol 2002; 99: 608-613.
- 16.- Richter HE y col. MEDROXIPROGESTERONE ACETATE TREATMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING: FACTORS PREDICTING SATISFACTION. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(1):37-42.
- 17.- Petta C. y col. RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF A LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM AND A DEPOT GnRH ANALOGUE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PELVIC PAIN IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS. H R 2005; 20: 1993-1998.
- 18.- Vilos GA y col. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING. JOGC 2001; 106: 1-6.
- 19.- Mihm LM y col. THE ACCURACY OF ENDOMETRIAL BIOPSY AND SALINE SONOHYSTEROGRAPHY IN THE DETERMINATION OF THE CAUSE OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(5): 858-860.
- 20.- Ely JW y col. ABNORMAL UTERINE BLEEDING: A MANAGEMENT ALGORITHM. JABFM 2006; 19(6): 590-602.
- 21.- Backman T. y col. USE OF THE LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM AND BREAST CANCER. Obstet Gynecol 2005; 106: 813-817.
- 22.- Minjarez DA. ABNORMAL BLEEDING IN ADOLESCENTS. Seminars in reproductive medicine 2003; 21(4): 363-373.
- 23.- Bahamondes L. y col. A CROSS-SECTIONAL STUDY OF THE FOREARM BONE DENSITY OF LONG-TERM USERS OF LEVONORGESTREL-RELEASING INTRUTERINE SYSTEM. H R 2006; 21: 1316-1319.