



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“EFICACIA DEL SIU-LNG 20 μ g COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA EN LA
HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL”***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ALMA SELENE GONZÁLEZ CAMPOS

HERMOSILLO., SONORA. SEPTIEMBRE DEL 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“EFICACIA DEL SIU-LNG 20 µg COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA EN LA HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ALMA SELENE GONZÁLEZ CAMPOS.

DR ANTONIO GONZALEZ RAMOS DR VÍCTOR MANUEL CERVANTES VELAZQUEZ

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

DIRECTOR GENERAL DEL

H.I.E.S. – H.I.M.E.S.

DR. FELIPE ARTURO MENDEZ VELARDE

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

ASESOR:

DR. FRANCISCO JAVIER VEGA RUIZ

PROFESOR ADJUNTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Hermosillo., Sonora, Septiembre 2010.

***A mis padres Carmen y René
con agradecimiento eterno.***

***A Erika, Donovan Y Darinka
por su apoyo y comprensión.***

**A nuestros pacientes, quienes nos han enseñado la
mejor forma de cuidarlos, en la esperanza de que
siempre recordaremos las lecciones del pasado y
reconozcamos las del futuro.**

INDICE

Introducción.....	1
Resumen.....	4
Planteamiento del problema.....	6
Marco teórico.....	7
Objetivos.....	18
Justificación.....	19
Diseño metodológico.....	20
Resultados y Análisis.....	23
Discusión.....	37
Conclusiones.....	39
Referencia bibliográfica.....	40
Anexos.....	45

INTRODUCCIÓN

La historia de la anticoncepción hormonal en el mundo es relativamente corta, se reconoce que el uso generalizado de esta tuvo su comienzo a inicios de la década de los años 60, y han sido los anticonceptivos orales los más difundidos de entonces a la fecha.

En época más reciente, algunas pacientes, bajo la orientación y consejería de sus proveedores de salud, comenzaron a utilizar patrones de consumo hormonal diferentes, con el objetivo de reducir o eliminar el intervalo o pausa de 7 días, con lo cual comienza a difundirse y generalizarse un patrón de toma de las tabletas anticonceptivas conocido como regímenes extendidos.¹⁻³

MIRENA es un Sistema Intrauterino de plástico liberador de Levonorgestrel en forma de T, en el cual, el brazo vertical de la T lleva un cilindro que contiene la hormona Levonorgestrel (LNG). Después de insertado en el útero el LNG se libera del cilindro hacia la cavidad uterina a una dosis de 20 µg/día y se considera que este dispositivo tiene una duración o vida efectiva de 5 años. Como resultado de este nuevo patrón de administración de los anticonceptivos hormonales, se pusieron de manifiesto toda una serie de efectos beneficiosos no anticonceptivos, por lo cual comenzó a extenderse su utilización con fines terapéuticos.

La aceptabilidad y difusión del uso en toma continua de anticonceptivos orales combinados (AOC), ha favorecido la aparición en el mercado de otras formas y presentaciones de anticonceptivos hormonales de liberación continua, encontrándose dentro de estas el Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (*Mirena*), de escasa presencia en nuestro medio, pero de grandes potencialidades, tanto para su uso anticonceptivo como terapéutico.⁴⁻⁶

Su actividad anticonceptiva está dada principalmente por su acción local, con actividad demostrada sobre el cérvix (espesa el moco cervical), el endometrio (suprime crecimiento endometrial, produce atrofia de las glándulas, edematiza el estroma y la decidua y produce cambios vasculares) y sobre los espermatozoides (afecta la motilidad de los espermatozoides). Se considera que de todas las acciones locales de *MIRENA*, es la acción sobre el endometrio la más importante, las cuales se hacen notorias por lo general en el tercer mes posterior a su inserción, se logra que el endometrio se torne no reactivo a los estímulos estrogénicos.^{4,6,7}

Dentro de los beneficios reconocidos a este sistema se destacan su alta efectividad anticonceptiva, baja tasa de embarazo ectópico, importante reducción en la cantidad y duración del sangrado menstrual y alivio de la dismenorrea, todo lo cual está asociado a una fuerte acción progestágena local.^{2,4,6,7}

Es precisamente la fuerte acción progestágena local la que sugirió inicialmente su indicación como parte del tratamiento de las metrorragias y en la profilaxis de la hiperplasia endometrial en mujeres sometidas a TRH, agregándosele más tarde otras indicaciones como son el tratamiento de la Hiperplasia Endometrial, la reducción del tamaño y síntomas de los miomas uterinos en pacientes cercanas al climaterio, el alivio de síntomas asociados a la endometriosis, sobre todo en la adenomiosis, e incluso hay reportes de su utilización como terapéutica en el estadio temprano del cáncer de endometrio.⁸⁻¹³

Basado en toda la información antes comentada, y ante la escasa evidencia de la utilización de *Mirena* en nuestro hospital, se propuso realizar el presente protocolo de investigación con el objetivo de evaluar la eficacia del uso del **SIU-LNG** en el manejo terapéutico de la hemorragia uterina anormal.

Eficacia del *SIL-LNG 20 µg*, como alternativa terapéutica en la Hemorragia Uterina Anormal

Resumen: El uso continuo de anticonceptivos hormonales activos mediante la inserción del sistema intrauterino liberador de progestágenos (Levonorgestrel) ha sido de gran utilidad, pues además de la deseada acción anticonceptiva se le añade un efecto positivo de utilidad para el manejo de algunas afecciones ginecológicas, como son la endometriosis, adenomiosis, hiperplasia endometrial, pólipos endometriales, quistes anexiales, miomatosis uterina y ciertas disfunciones menstruales, a los que se han ido agregando recientemente nuevas indicaciones.

Objetivos: Determinar la eficacia del sistema endouterino liberador de levonorgestrel (*SIU-LNG 20 µg*), como alternativa en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal.

- Evaluar el grado de satisfacción y aceptabilidad con el tratamiento
- Efectos adversos subjetivos reportados

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, que incluyó a 30 pacientes a las que se les insertó el *SIU-LNG 20 µg*, de 20 a 50 años de edad, con el propósito de tratar la hemorragia uterina anormal, en el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de noviembre 2009 al 30 julio 2010.

La pérdida menstrual se estima mediante una tabla pictográfica. Las pacientes incluidas en el estudio se evaluaron al mes de la inserción de endoceptivo, a los tres y a los seis meses, mediante interrogatorio, examen clínico, ecografía. Las pacientes bajo consentimiento informado decidieron la inserción de DIU-LNG (Mirena®) como posibilidad de mejoría de su hemorragia uterina anormal. Al completar 6 meses de seguimiento se evaluó: la continuidad de uso, el tipo de sangrado uterino y la aceptabilidad del tratamiento.

Resultados: Se mostro que el *SIU-LNG* es una terapia eficaz para reducir la pérdida de sangre en menstrual, mejorar la anemia aumentando los niveles de hemoglobina, mejorar las dismenorrea, es una terapia posible en los casos de miomas uterino, endometriosis, puede ser usado en casos seleccionados de hiperplasia endometrial.

Los efectos adversos más reportados fueron los relacionados a la acción local del progestágeno sobre el endometrio como son el spotting y la amenorrea.

Conclusión: Estos resultados permiten postular que el uso de los **SIU-LNG** para el tratamiento de la hemorragia uterina anormal, de origen orgánico no neoplásico maligno, es una alternativa al tratamiento de la hemorragia uterina anormal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el **SIU-LNG 20µg (Mirena)**, por su acción progestágena local sobre el endometrio, es eficaz en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal?

MARCO DE REFERENCIA

El Sistema Intrauterino liberador de Levonorgestrel (*SIU-LNG, Mirena*) fue desarrollado hace muchos años por el Profesor Tapani Luukkainen en Finlandia inicialmente como un dispositivo con fines contraceptivos. Éste consiste en un dispositivo en forma de T de plástico, al cual va adosado un cilindro de dimetilpolisiloxano, que sirve de reservorio de 52 mg de levonorgestrel (50% de su peso) en su porción vertical. Libera 20 µg día de LNG dentro del útero y tiene una duración aprobada para 5 años, si bien ha sido utilizado hasta 7 años ya que tiene un gran margen de seguridad para permitir la substitución por otro sistema (1). La extensión del uso no aumentó las tasas de embarazo, las cuales son extremadamente bajas, siendo del orden de 0,01 por 100 mujeres/año acumulada a 5 años (2,3).

La estructura con forma de T está impregnada con sulfato de bario, lo cual la hace radio-opaca, para poder detectarla con rayos x.

La liberación intrauterina local del LNG hace que las concentraciones tisulares sean muy altas, del orden de 700 a 1000 veces mayores que los niveles plasmáticos. Esto lleva a que el endometrio sea el órgano blanco más afectado por el uso del SIU-LNG, llevando a que el mismo se decidualize primero y luego, en

muchos casos, se atrofia. A pesar de que los niveles de estradiol son normales durante todos los años de uso (4,5), el endometrio se torna insensible al mismo y, además, existe un profundo efecto antiproliferativo además que el LNG local inhibe la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona en el endometrio humano (6). El uso del SIU-LNG induce la producción continua del insulin-like growth factor-binding protein-1 por el endometrio, y esto lleva al efecto antimicótico en el endometrio. Estos cambios se observan a los pocos meses de uso y no cambian durante todo el tiempo en que el sistema permanece en útero (7).

El ritmo inicial de liberación de LNG hacia la cavidad uterina es de 20µg/día, el cual disminuye a unos 11µg/día después de 5 años.

Después de la amplia introducción como anticonceptivo, se vio que este sistema tenía algunos beneficios no contraceptivos.

Tratamiento de la metrorragia

La poderosa supresión del endometrio provocado por el SIU-LNG provoca amenorrea en alrededor del 60% de las mujeres, y 30% presentan oligomenorrea al final del primer año de uso (8), lo que llevó que casi al mismo tiempo se usara como anticonceptivo, el mismo sea utilizado como un tratamiento alternativo en los casos de metrorragia o sangrado uterino disfuncional. Este es un problema de salud pública y una de las razones más frecuente de consulta en ginecología (9-12), y ha sido definida como la pérdida menstrual mayor de 80 ml/ mes.

A pesar de ser un problema ginecológico común, los tratamientos médicos han sido generalmente desalentadores, y por eso la histerectomía o la ablación de endometrio se han convertido en el tratamiento de elección en muchos centros. Han sido utilizados los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, antifibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos, noretisterona, acetato de medroxiprogesterona y lo más comúnmente utilizado que son los anticonceptivos combinados orales (11,13,14). Ante el no deseo de nuevo embarazo, la histerectomía o la ablación del endometrio se han impuesto como una solución, a pesar de los riesgos de ambas terapias quirúrgicas (15,20).

Diversos artículos han evaluado la eficacia del *SIU-LNG* en la metrorragia y todos mostraron resultados favorables tanto en ensayos clínicos como en series de casos. La reducción en la pérdida de sangre menstrual varió entre 80% al sexto mes y 90 a 97% a los 12 meses, y la amenorrea fue entre 40% y 52% y entre 49% a 66% a los seis y 12 meses de uso respectivamente, acompañado de una mejoría en la anemia (15,20).

La comparación entre el uso del SIU-LNG con la ablación del endometrio mostró que ambos tratamientos eran efectivos en el control del sangrado, con casi 80% de pacientes satisfechas al final del primer año de seguimiento, a pesar de que la pérdida de sangre era ligeramente mayor entre usuarias del SIU-LNG (18, 19), así como las fallas de tratamiento fueron mayores entre las usuarias de SIU-LNG (25%) que entre las de ablación de endometrio (15%). En una revisión de 10 estudios controlados (30), nueve mostraron que el uso del SIU-LNG llevaba a una reducción significativa de la pérdida de sangre (de 74% a 97%), siendo

ligeramente menos efectivo que la ablación de endometrio en la mejoría de la metrorragia, pero más eficaz que los antiinflamatorios y altamente efectivo en la cancelación de las cirugías. La comparación entre el SIU-LNG y la histerectomía como tratamiento de la metrorragia (15, 20) mostró que los resultados entre los estudios eran similares. Después de seis meses 64,3% de las mujeres en el grupo de SIU-LNG y 14,3% entre las del grupo de control cancelaron su decisión de realizar histerectomía. En el seguimiento fue observado que luego de 4 a 5 años, 67,4% de las mujeres evitaron la cirugía y 50% de ellas aún estaban utilizando el sistema después de este período.

El mejor estudio, probablemente (12), fue el que acompañó mujeres con metrorragia, durante 5 años, las que por sorteo recibieron un SIU-LNG o realizaron histerectomía. A pesar de que la satisfacción y calidad de vida fueron similares en los dos grupos, el menor costo del tratamiento con el uso del SIU-LNG y el alto riesgo de una cirugía, hacen del Mirena una alternativa válida y atractiva en la metrorragia, y que el tratamiento quirúrgico Podría ser evitado por muchas mujeres preservando aun la fertilidad.

Tratamiento de la anemia

Como fue referido anteriormente, al disminuir significativamente el sangrado uterino (18,33,25,27) sea éste normal o anormal, los niveles de hemoglobina se mejoran reduciendo la anemia. Como ejemplo, el estudio hecho en Campinas en mujeres con metrorragia (27), mostró que la hemoglobina cambió a valores normales antes de que ocurriera la amenorrea. Esta observación ha llevado a otros investigadores al postular que el uso del SIU-LNG, puede ser útil para mujeres que deseen usarlo como anticonceptivo y que sufran de anemia y/o presenten sangrado uterino abundante (8,34). En un estudio prospectivo realizado en Brasil y República Dominicana durante 5 años de uso del SIU-LNG, en una población con altos índices de anemia, fue observada mejoría en el contenido de hierro y en los niveles de hemoglobina (35). Este estudio mostró que entre las usuarias de DIU Lippes 70% presentaron anemia, 55% de las usuarias de DIU con cobre, 43% de las no usuarias de DIU y sólo 14% de las usuarias del SIU-LNG. Este método puede ser muy útil para ser utilizado por mujeres que desean anticoncepción y que sangran mucho con otros métodos, o por mujeres sobre todo en el mundo en desarrollo donde la anemia crónica es más común que en otras áreas (7).

Dismenorrea y tensión premenstrual

En relación a este tema, hay informes en los diversos ensayos clínicos realizados con el SIU-LNG como anticonceptivo, de que este método es capaz de aliviar la dismenorrea y la tensión premenstrual (36, 37). Una de las explicaciones para este efecto pueden ser los efectos supresivos provocados por el uso sobre el endometrio. En un ensayo clínico, 56% de las mujeres informaron mejoría o cura de la tensión premenstrual y 80% de la dismenorrea (38). Asimismo, es necesario resaltar que un número de alrededor de 19% presentan dolor en bajo vientre, provocado principalmente por la persistencia de folículos ováricos, los cuales desaparecen espontáneamente en alrededor de 5 semanas (39), pero constituye una causa de discontinuación prematura de este método.

Tratamiento de la endometriosis

La endometriosis es una causa común de dolor pelviano crónico (DPC) que afecta hasta el 10% de las mujeres en edad reproductiva, y aquellas con endometriosis y DPC ha sido estimado en 70-90% (40–42).

Muchas terapias han sido usadas para tratar el DPC en la endometriosis, incluido cirugía y tratamientos médicos. Entre ellos, los tratamientos más usados han sido antiinflamatorios no esteroideos, GnRH-a, derivados androgénicos, anticonceptivos orales combinadoses y progestágenos (43).

Dados los eventos adversos de las terapias actuales, nuevas opciones han sido introducidas incluido el uso del SIU-LNG (44).

El LNG, como es un derivado de la 19-nor testosterona, tiene una profunda actividad progestacional (45) e induce cambios profundos en el endometrio, que, como se ha dicho, se hace atrófico e inactivo, si bien no provoca anovulación (4,46). Varios estudios han sugerido que el SIU-LNG es una terapia para controlar y aliviar el DPC y la dispareunia en mujeres con endometriosis (47,48) y para mejorar la dismenorrea asociada a la adenomiosis (49). También un estudio observacional mostró una mejoría en el estadio de la endometriosis posteriormente a 6 meses de uso del SIU-LNG (50), y en los síntomas dolorosos durante 3 años posteriores a la inserción (51). Sin embargo, estos estudios han sido no comparativos (47,49,50), o comparados con el manejo sólo expectante (48) y con pocos casos.

Una publicación reciente (50) mostró los resultados obtenidos en un estudio randomizado controlado, donde el SIU-LNG fue usado por 39 mujeres y comparado con el uso del GnRH-a en 43 mujeres con DPC y endometriosis (estadios I a IV) (43), evaluando el control del dolor, sangrado y calidad de vida, durante 6 meses. Este es el primer estudio conducido de esta forma, donde el SIU-LNG fue comparado con el GnRH-a. Los resultados mostraron que ambos tratamientos fueron igualmente efectivos en controlar el dolor desde el primer mes de seguimiento, así como redujo el sangrado también desde el primer mes, si bien la amenorrea se instaló más rápidamente entre las usuarias del GnRH-a. El dolor se redujo desde un score de > 7 a un nivel de 2 en ambos grupos.

Ya en relación al índice de calidad de vida, el mismo no mejoró significativamente en ambos grupos, lo que muestra que el dolor no es la única causa que influye en la calidad de vida de estas mujeres (44). La principal ventaja del uso del SIU-LNG sobre otros tratamientos en la endometriosis es que no provoca hipoestrogenismo, (con el consecuente riesgo de osteoporosis y síntomas vasomotores), a pesar de llevar a la amenorrea en más del 60% de las mujeres, y que con una única intervención se puede ofrecer protección hasta 5 años, recordando, sobretodo, que muchas mujeres con endometriosis no desean embarazarse o desean esperar un tiempo prolongado para hacerlo. El mecanismo de acción del SIU-LNG en la endometriosis no está claro y por ahora solo puede ser especulativo. Probablemente, debido a que los focos endometriósicos poseen alto contenido de estrógenos, y a que el SIU-LNG tiene un poderoso efecto antiproliferativo sobre el endometrio, éste sea el mecanismo de acción más plausible.

Protección del endometrio durante la terapia hormonal en la postmenopausia

El tratamiento hormonal en la post menopausia aun constituye un desafío para las mujeres, ya que el uso de estrógenos, si bien alivia los síntomas de la post menopausia, lleva implícito el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. Por eso, la protección del endometrio ha sido siempre una prioridad de este tratamiento. Para eso han sido usados los progestágenos locales o sistémicos, sin embargo, el riesgo continúa siendo 2 – 3 veces mayor (45).

Se ha observado que la administración intrauterina de LNG ha sido efectiva para oponerse a la proliferación del epitelio causada por el uso de los estrógenos (46,48). Como ya se ha referido el uso del SIU-LNG provoca atrofia profunda en el endometrio y así ofrece una protección efectiva. Por otro lado como ejerce un efecto antiproliferativo sobre el endometrio, el mismo es capaz de mantener el endometrio inactivo mismo en presencia de niveles normales de estrógenos circulantes, sean endógenos, en la edad reproductiva, o exógenos, en la post menopausia (1). Además de mantener el endometrio inactivo, otra ventaja de este método es que consigue inducir un estado de no sangrado en estas mujeres, lo que no siempre se consigue con otros métodos, especialmente si la terapia hormonal es administrada de forma cíclica (49,50). De cualquier forma es necesario investigar el endometrio de estas mujeres, si ellas presentan o aumento de la espesura del endometrio o si presentan sangrado uterino anormal.

Tratamiento de la hiperplasia y el cáncer de endometrio

El tratamiento hormonal con progestágenos de la hiperplasia y cáncer de endometrio está ampliamente relatado en la literatura (41-43). Dado el poderoso efecto del SIU-LNG sobre la espesura del endometrio y el efecto antiproliferativo ya relatado, este dispositivo ha sido utilizado, aunque de forma limitada, en el tratamiento de la hiperplasia de endometrio. Uno de los trabajos (44) mostró los resultados en 31 mujeres, observando una completa remisión de la hiperplasia, independiente del tipo que fuera.

El otro trabajo mostró resultados en 14 pacientes a las que se les colocó el SIU-LNG 60 a 27 días antes de la histerectomía. A otras 14 pacientes se les colocó el SIU posterior a la histeroscopia. El seguimiento hecho con histeroscopia y biopsia mostró remisión total de las lesiones.

En relación al cáncer de endometrio, las observaciones son menores, y si bien no se propugna este método como tratamiento, el mismo puede ser una alternativa a la histerectomía, hasta que haya condiciones de cirugía o en mujeres muy jóvenes que desean preservar su fertilidad (66,67). Se precisan estudios a largo plazo y con mayor número de casos para confirmar estos hallazgos.

Tratamiento de los miomas uterinos

El uso del SIU-LNG ha sido postulado como una terapia alternativa a la cirugía en las mujeres que presentan miomas uterinos. Es obvio que éstos no pueden ser intracavitarios ni deformar la cavidad, ya que esta es una contraindicación para insertar cualquier tipo de DIU. Grigorieva y colaboradores (48) presentaron los resultados del uso del SIU-LNG en 67 pacientes con miomas, y las evaluaron cada 3 meses hasta un año. Los resultados mostraron una marcada reducción en la pérdida menstrual, reduciéndose de un score de 97 a 16. La hemoglobina y ferritina se incrementaron significativamente. También se ha usado en un caso de una mujer con mioma uterino y trasplante renal, donde el uso del dispositivo mostró reducción del sangrado, dismenorrea y el tamaño del mioma (49).

Sin embargo, estos casos aislados no permiten concluir que éste es un tratamiento válido, con excepción de que puede servir para controlar el sangrado menstrual excesivo en estas mujeres. Así, Maruo et al (50) mostraron que la progesterona tiene dos acciones sobre el crecimiento de los miomas uterinos: uno estimula el crecimiento vía la regulación del factor de crecimiento endotelial (EGF) y la expresión del Bcl-2, y el otro efecto es inhibir el crecimiento del mioma mediante el down-regulation de la expresión del IGF-I en estas células. Esto explicaría por qué durante el uso del SIU-LNG algunos miomas pueden crecer y en otros casos disminuir. Y esto ayuda a explicar por qué el tamaño de los miomas durante el embarazo no aumenta a pesar de los niveles de hormona circulantes.

Objetivo general

- Determinar la eficacia del sistema endouterino liberador de levonorgestrel (*SIL-LNG 20 µg*), como alternativa en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal.

Objetivo específico

Valorar la eficacia del *SIL-LNG 20µg* en la reducción de la hemorragia anormal.

- Evaluar el grado de satisfacción y aceptabilidad con el tratamiento
- Efectos adversos subjetivos reportados

Hipótesis

Si el ***SIL-LNG***, posee acción progestágena local potente sobre el endometrio, que lo mantiene inactivo o atrófico, entonces es eficaz como tratamiento de la hemorragia uterina anormal.

JUSTIFICACION

El sistema Mirena de liberación intrauterina de levonorgestrel (*SIU-LNG*) es uno de los principales desarrollos del momento en el área de la ginecología. Si bien se lo ideó como método anticonceptivo, actualmente se usa con fines diversos, disminuye significativamente el sangrado uterino, especialmente en metrorragias o menometrorragias por enfermedades orgánicas. Sin embargo, en nuestro medio existen dudas sobre los beneficios reales de estos métodos y la posibilidad de plantear su uso como alternativa quirúrgica de la hemorragia uterina anormal.

Brinda un tratamiento efectivo, aceptable y reversible, permitiendo a la mujer mantener su capacidad reproductiva.

La hemorragia uterina anormal, es uno de los trastornos ginecológicos más frecuentes, realmente es una razón por lo que las mujeres van a consulta ginecológica en todas las etapas de la vida. Y este estudio ofrece a las mujeres una nueva alternativa de tratamiento.

El efecto favorable del *SIU-LNG* en el endometrio, así como su eficacia en controlar el sangrado menstrual, buena tolerabilidad y favorable relación costo-beneficio frente a otras opciones terapéuticas han sido confirmados por muchos estudios.

Diseño metodológico

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional.

Estadística descriptiva:

- » Tipo de datos cuantitativos y cualitativos
- » Escala de datos: Medidas por escala ordinal
- » Tablas de frecuencia
- » Técnicas graficas (pareto, pie, barras, histograma)
- » Técnicas numéricas
- » Tendencia central (mediana, moda)
- » Dispersión (rango, desviación estándar).

Materiales y métodos

Se incluyó al protocolo de estudio 35 pacientes a las que se les insertó el **SIU-LNG**, el rango de edad fue de 25 a 50 años de edad. El período de tiempo para el desarrollo del estudio fue el comprendido entre el 1º de noviembre del 2009 al 31 de julio del 2010. Este grupo de pacientes pertenecen a una institución pública, que acudieron a la consulta externa de primera vez de ginecología, por hemorragia uterina anormal caracterizada por hipermenorrea, menometrorragias o

metrorragias abundantes, en el Hospital Integral de la Mujer del estado de Sonora. Se les realizó en su primera consulta, historia clínica detallada, con exploración física y ginecológica. Cada paciente reclutada en el estudio se sometió a toma de biopsia endometrial en consultorio con cánula de Novack antes de la inserción del dispositivo, para excluir malignidad. De las 35 pacientes iniciales 3 abandonaron el protocolo de seguimiento, 1 paciente presentó expulsión del dispositivo al mes de insertado y otra se le retiró el dispositivo por encontrarse en canal cervical, por tanto nuestra muestra final quedó conformada por 30 pacientes. Se les solicitó consentimiento informado a todas las pacientes incluidas en el estudio, las mismas fueron sometidas a una valoración al mes de colocado el *SIU-LNG*, a los tres meses, y a al término del estudio a los 6 meses, la consulta incluyó el interrogatorio, examen clínico, estudios hematológicos y una evaluación ecográfica. Los resultados obtenidos fueron vertidos en tablas que las pacientes mes con mes reportaban, para su mejor análisis y discusión. A las pacientes se les enseñó a valorar la pérdida sanguínea mediante la tabla pictográfica, esta gráfica consiste en diagramas que representan impregnaciones de sangrado utilizando tres grados: ligero, moderado y grave. Además de marcar los días que duraba el periodo menstrual. El grado de dismenorrea se evaluó utilizando una escala analógica de 0 a 3, donde 0 representa ausencia de dolor, 3 como el peor dolor imaginable.

Al finalizar el estudio, se evaluó el grado de satisfacción con el *SIL-LNG*, utilizando una escala analógica de 1 al 5, donde 1 representa malo, 5 como excelente.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

Mujeres de 20 a 50 años de edad, que acuden a nuestro hospital a la consulta de ginecología, todas presentaban una patología orgánica que determinaba su hemorragia anormal. Las pacientes bajo consentimiento informado decidieron la inserción de *SIU-LNG (Mirena)* como posibilidad de mejoría de su hemorragia uterina anormal.

Criterios de exclusión.

Se establecieron como criterios de exclusión: se sabe o se sospecha de embarazo, deseo de gestación, antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria, anomalías de la morfología uterina (congénitas o adquiridas), fibromas mayores de 5 cm², citología cervicovaginal patológica, tromboembolismo, enfermedades asociadas (enfermedad renal, cardíaca o hepática, coagulopatías, epilepsia) uso de cualquier píldora y progestágenos orales durante 3 meses previos.

A raíz de una Historia clínica y examen ginecológico, se combinó los siguientes métodos para descartar la estructura o lesión intracavitaria: ecografía transvaginal, legrado uterino biopsia, biopsia endometrial.

RESULTADOS. ANALISIS, DISCUSION.

De las 35 pacientes incluidas inicialmente en el estudio 3 abandonaron el protocolo de seguimiento, 1 paciente presento expulsión del dispositivo al mes de insertado y otra se le retiro el dispositivo por encontrarse en canal cervical, por tanto nuestra muestra final quedó conformada por 30 pacientes

Como se muestra en la **Tabla 1**, el universo de nuestras pacientes estuvo enmarcado en las edades comprendidas entre los 20 y 50 años, con un marcado predominio, como era de esperar, de las que se encontraban en edad perimenopáusicas, pues 14 de las 30 usuarias de Mirena se encontraban en el rango de edad de 40 a 49 años para (47 %).

Tabla 1. Distribución por grupos de edades.

GRUPO DE EDADES	No. DE CASOS	PORCENTAJE
20 – 29 años	6	20
30 – 39 años	10	33
40 – 49 años	14	47
TOTAL	30	100

Frecuencias

Level	Count	Prob
1	6	0.20000
2	10	0.33333
3	14	0.46667
Total	30	1.00000

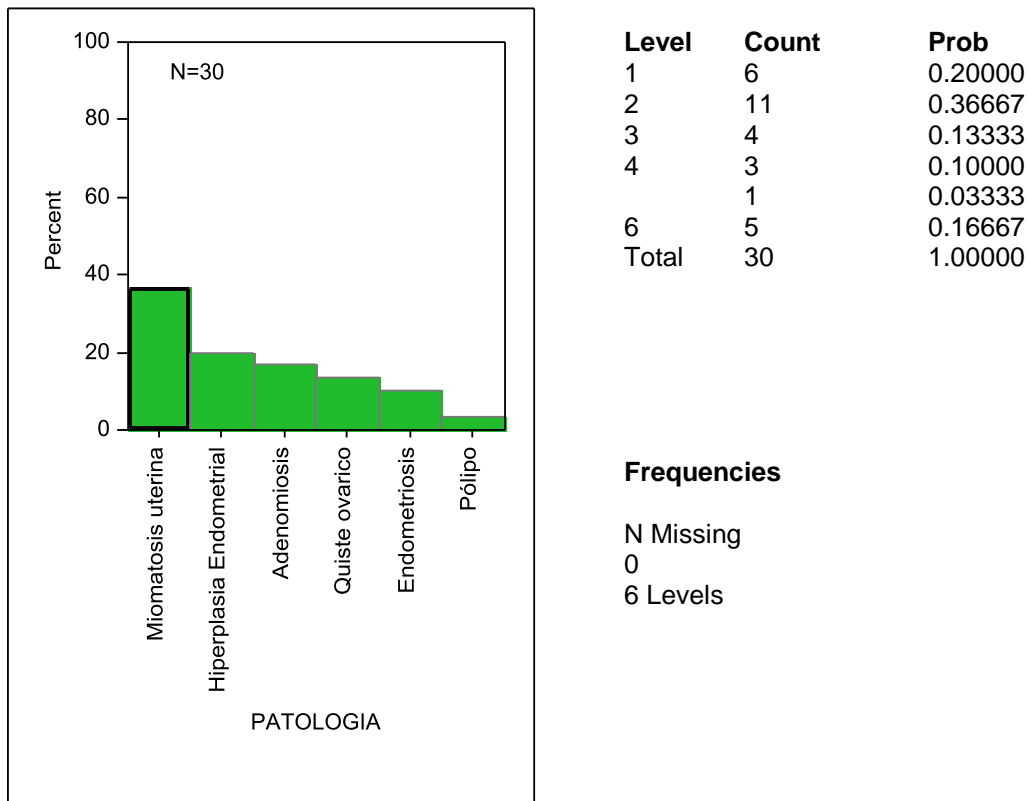
N Missing

0

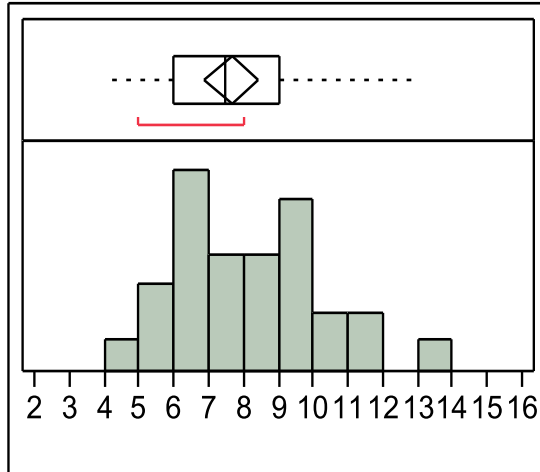
3 Levels

Al analizar las indicaciones para la inserción de Mirena, **tabla 2**, vemos que hubo un predominio de pacientes donde la indicación estuvo relacionada con metrorragia secundaria a la presencia de miomatosis uterina, 11 casos (37%) de 30 pacientes, Las otras indicaciones fueron 6 casos (20%) con hiperplasia endometrial, 5 casos (17%) con adenomiosis, 4 pacientes con quiste anexial (13%), 3 pacientes con endometriosis (10%), y un caso de pólipo endometrial (3%).

Tabla 2. Principales indicaciones



Días de sangrado menstrual previo a la inserción del SIU-LNG

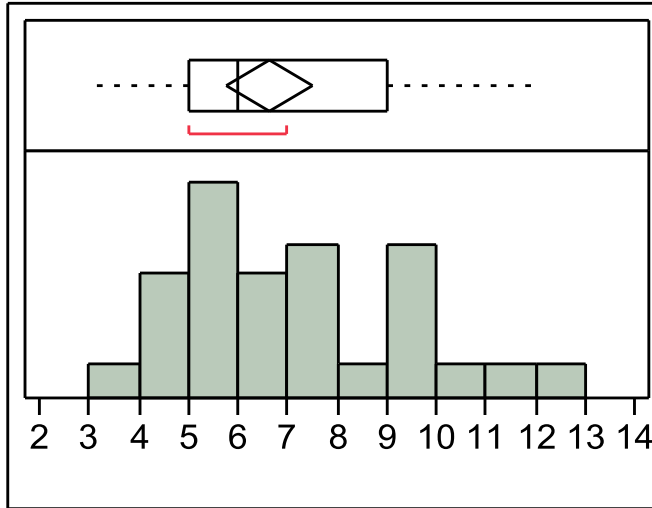


Quantiles Moments

Mean	7.666667	100.0%	Máximum	13.000
Std Dev	2.1063669	99.5%		13.000
Std Err Mean	0.3845682	97.5%		13.000
Upper 95% Mean	8.453197	90.0%		10.900
Lower 95% Mean	6.8801363	75.0%	Quartile	9.000
N	30	50.0%	Median	7.500
		25.0%	Quartile	6.000
		10.0%		5.000
		2.5%		4.000
		0.5%		4.000
		0.0%	Mínimum	4.000

El número de días de sangrado menstrual en mujeres con hemorragia previa anormal, se encontraba en el 13 día, como rango máximo y el rango mínimo era de 4 días. La media fue de 7.6 días.

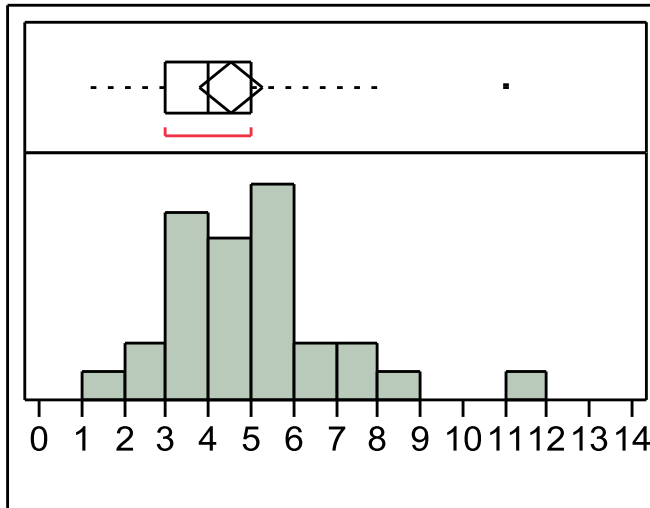
Cambio en la pérdida sanguínea menstrual, al mes de insertado el SIU-LNG



Quantiles		100.0%	Máximo	12.000
Moments		99.5%		12.000
		97.5%		12.000
		90.0%		9.900
Mean	6.6333333	75.0%	Quartile	9.000
Std Dev	2.2816106	50.0%	Median	6.000
Std Err Mean	0.4165632	25.0%	Quartile	5.000
Upper 95% Mean	7.4853007	10.0%		4.000
Lower 95% Mean	5.7813659	2.5%		3.000
N	30	0.5%		3.000
		0.0%	Mínimum	3.000

En número de días de sangrado menstrual al primer mes de inserción del *SIU-LNG*, tiene en el rango máximo de 12 días y el mínimo de 3 días, con una media de 6.6 días.

Cambio en la pérdida sanguínea menstrual, al tercer mes de insertado el SIU-LNG

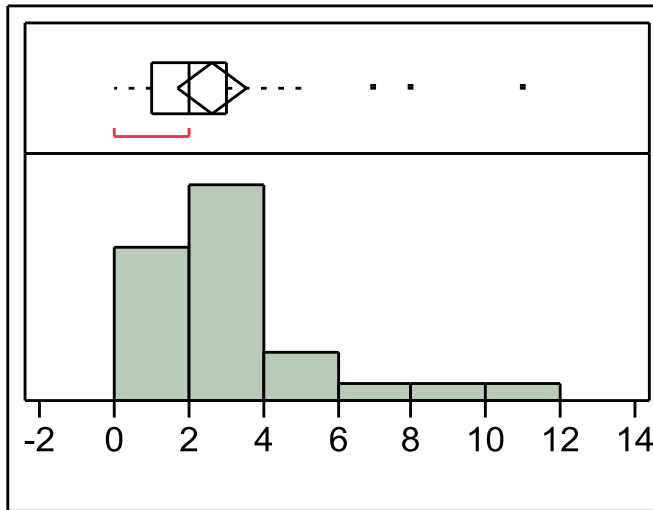


Quantiles Moments

Mean	4.5	100.0%	Máximo	11.000
Std Dev	1.995685	99.5%		11.000
Std Err Mean	0.3643606	97.5%		11.000
Upper 95% Mean	5.245201	90.0%		7.000
Lower 95% Mean	3.754799	75.0%	Quartile	5.000
N	30	50.0%	Median	4.000
		25.0%	Quartile	3.000
		10.0%		2.100
		2.5%		1.000
		0.5%		1.000
		0.0%	Mínimo	1.000

El número de días de sangrado menstrual al tercer mes de inserción se presenta cambios en el sangrado menstrual, teniendo rango máximo 11 días, y mínimo 1 día, con media de 4.5 días.

Cambio en la perdida sanguínea menstrual a los 6 meses de insertado el SIU-LNG.

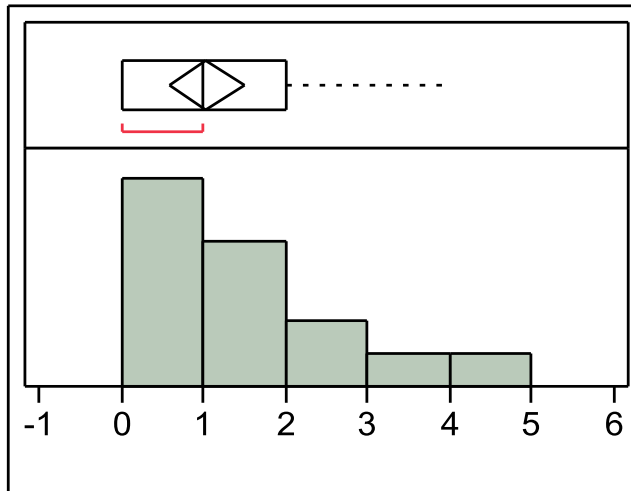


**Quantiles
Moments**

Mean	2.6333333	100.0%	Máximum	11.000
Std Dev	2.4562845	99.5%		11.000
Std Err Mean	0.4484541	97.5%		11.000
Upper 95% Mean	3.550525	90.0%		6.800
Lower 95% Mean	1.7161416	75.0%	Quartile	3.000
N	30	50.0%	Median	2.000
		25.0%	Quartile	1.000
		10.0%		0.000
		2.5%		0.000
		0.5%		0.000
		0.0%	Mínimum	0.000

Al sexto mes de seguimiento se observa cambios en la perdida sanguínea teniendo como rango máximo de días de sangrado de 11 días, mínimo 0 días con una media de 2.6 días.

Disminución del sangrado menstrual al mes del tratamiento



Moments

Mean	1.0333333
Std Dev	1.2172137
Std Err Mean	0.2222318
Upper 95% Mean	1.4878484
Lower 95% Mean	0.5788183
N	30

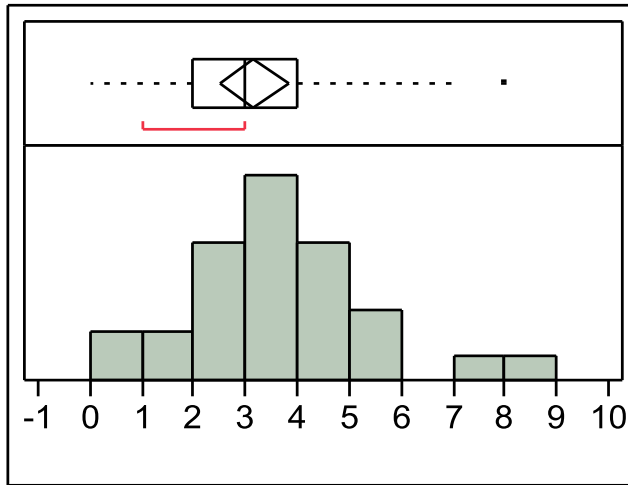
Quantiles

100.0%	Máximo	4.0000
99.5%		4.0000
97.5%		4.0000
90.0%		3.0000
75.0%	Quartile	2.0000
50.0%	Median	1.0000
25.0%	Quartile	0.0000
10.0%		0.0000
2.5%		0.0000
0.5%		0.0000
0.0%	Mínimo	0.0000

El número de días de sangrado menstrual al mes de insertado el SIU-LNG presenta una disminución máxima de 4 días, mínima de 0 días. En promedio se redujo 0.2 d. La disminución fue de 1.03 días al mes del tratamiento.

Desviación estándar 1.2 d.

Disminución del sangrado menstrual a los 3 meses de insertado el SIU-LNG



Quantiles

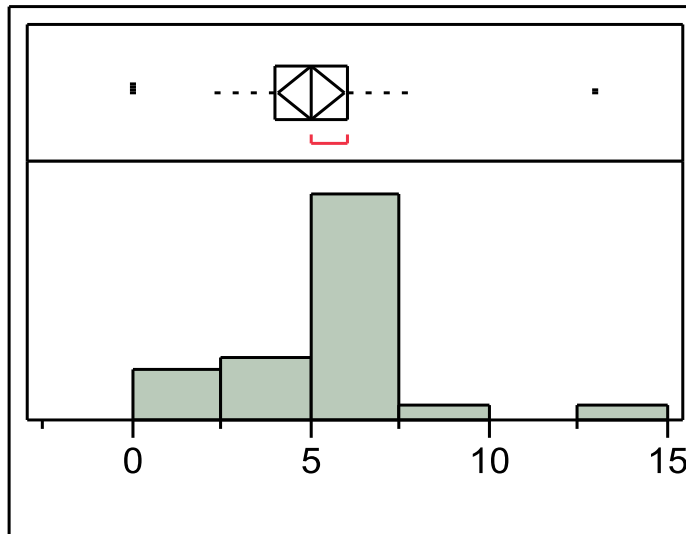
100.0%	Máximo	8.0000
99.5%		8.0000
97.5%		8.0000
90.0%		5.0000
75.0%	Quartile	4.0000
50.0%	Median	3.0000
25.0%	Quartile	2.0000
10.0%		1.0000
2.5%		0.0000
0.5%		0.0000
0.0%	Mínimo	0.0000

Mean	3.1666667
Std Dev	1.7632911
Std Err Mean	0.3219314
Upper 95% Mean	3.8250904
Lower 95% Mean	2.508243
N	30

Moments

A los tres meses después de su inserción, el número de días de sangrado menstrual se redujo comparado con el patrón menstrual antes del tratamiento. Se encontró como disminución máxima de 8 días, y mínima de 0 días. La disminución media fue de 3,1 días de sangrado menstrual a los 3 meses de tratamiento.

Disminución del sangrado menstrual a los 6 meses de tratamiento



Quantiles

100.0%	Máximum	13.000
99.5%		13.000
97.5%		13.000
90.0%		7.000
75.0%	Quartile	6.000
50.0%	Median	5.000
25.0%	Quartile	4.000
10.0%		2.000
2.5%		0.000
0.5%		0.000
0.0%	Mínimum	0.000

Mean	5.0333333
Std Dev	2.428045
Std Err Mean	0.4432983
Upper 95% Mean	5.9399802
Lower 95% Mean	4.1266864
N	30

Moments

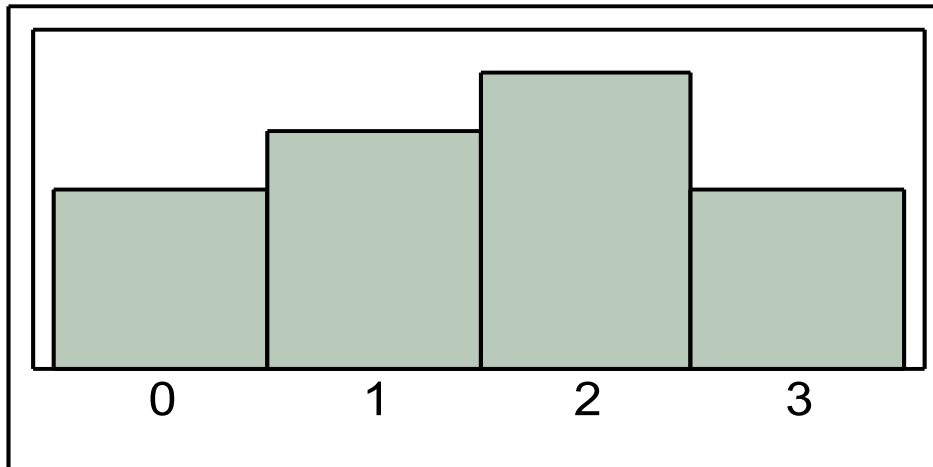
La reducción en la pérdida sanguínea menstrual después de 6 ciclos en mujeres usando Mirena fue: mostrando una disminución máxima de 13 días, y mínima de 0 días. La disminución media fue de 5 días de sangrado menstrual al finalizar el estudio. El 2.5% de las pacientes no mostraron cambios en el patrón menstrual después de insertado el dispositivo (2 pacientes).

Los resultados que muestra la **tabla 3** resultan muy alentadores, pues en ella se aprecia una notable recuperación de las cifras de hemoglobina después de los 6 meses posteriores a inserción de Mirena. Como se aprecia en las 9 pacientes con cifras de hemoglobina inferiores a 9 gr/lit solo 3 se mantienen en ese rango posterior a los 6 meses de tratamiento, en tanto de las 13 pacientes con cifras iniciales entre 9 y 10 gr/dl prácticamente todas alcanzan valores superiores a los 11 gr/l. y 6 pacientes (20%) al finalizar el estudio presentar Hb mayor de 12 gr/dl.

Tabla 3. Evaluación del impacto sobre las cifras de Hb.

Rango de Hb inicial			Hb a los 6 meses de inserción	
valores	No. Casos	%	No. Casos	%
- 9	9	30	3	10
9 – 10	13	43	8	27
11 – 12	5	17	13	43
+ 12	3	10	6	20
TOTAL	30	100	30	100

Dismenorrea antes de la inserción del SIU-LNG



Frecuencias

Level	Count	Prob
0	6	0.20000 (sin dolor)
1	8	0.26667 (leve)
2	10	0.33333 (moderada)
3	6	0.20000 (severa)
Total	30	1.00000

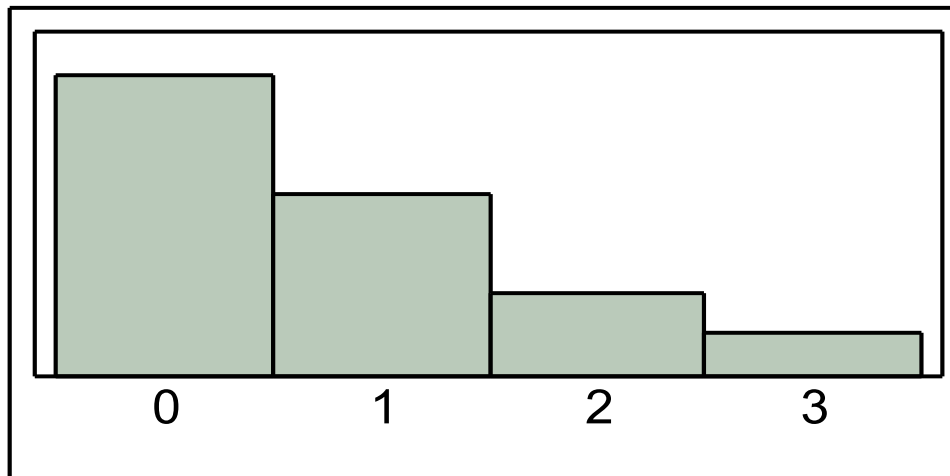
N Missing

0

4 Levels

Presencia de dismenorrea antes de la inserción del SIU-LNG: 10 pacientes presentaban dismenorrea moderada (33%), 8 pacientes dismenorrea leve (27%), 6 pacientes forma severa de dismenorrea (20%) y 20 pacientes no presentaban dolor menstrual (20%).

Dismenorrea a los 6 meses de tratamiento



Frecuencias

Level	Count	Prob
0	15	0.50000 (sin dolor)
1	9	0.30000 (leve)
2	4	0.13333 (moderada)
3	2	0.06667 (severa)
Total	30	1.00000

N Missing

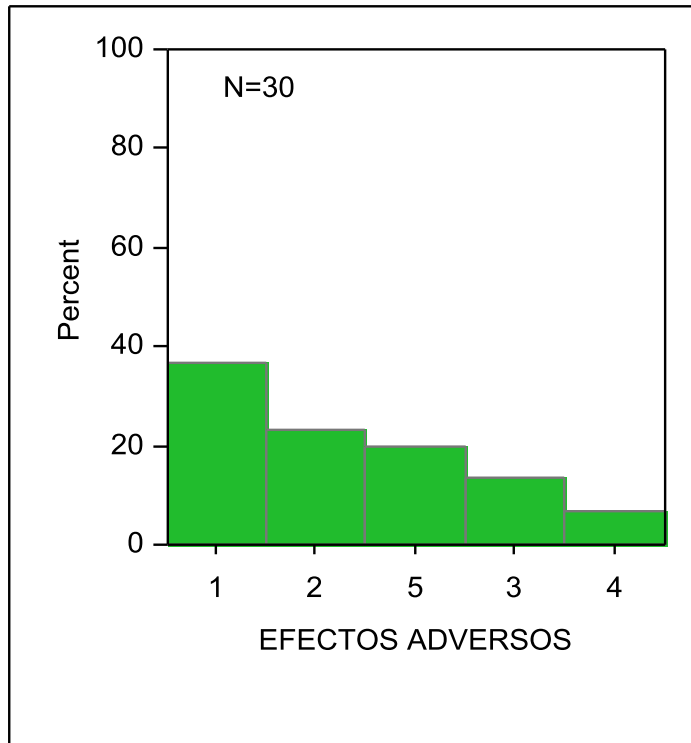
0

4 Levels

Se reporto una mejoría de la dismenorrea a los 6 meses de inserción del SIU-LNG. 15 pacientes (50%) reporto mejoría al no presentar dolor menstrual.

9 pacientes (30%), refería dolor leve, 4 (13%) presentaba dolor moderado y solo 2 pacientes (7%) persistió con dismenorrea severa.

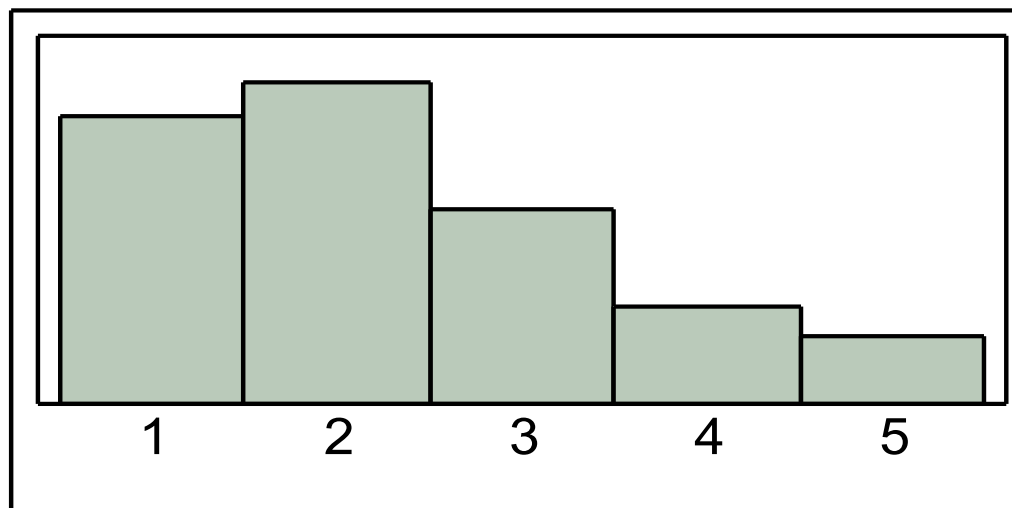
Efectos adversos



Frecuencias		
Level	Count	Prob
1	11	0.36667 (spotting)
2	7	0.23333 (sangrado irregular)
3	4	0.13333 (dolor mamario)
4	2	0.06667 (dolor pélvico)
5	6	0.20000 (no presentaron)
Total	30	1.00000

Al analizar el comportamiento de los efectos adversos, se observa que prácticamente todos están relacionados a la acción local sobre el endometrio: en 11 pacientes (36%) presentaron spotting o manchado, 7 pacientes (23%) sangrado irregular, 6 (20%) no refirieron efectos adversos, en 4 pacientes (13%) presentaron dolor mamario y 2 pacientes dolor pélvico (7%).

Satisfacción con el SIU-LNG al término del estudio



Frecuencias		
Level	Count	Prob
1	9	0.30000 (excelente)
2	10	0.33333 (muy bueno)
3	6	0.20000 (bueno)
4	3	0.10000 (regular)
5	2	0.06667 (malo)
Total	30	1.00000

N Missing
0
5 Levels

El grado de satisfacción en las usuarias de *SIU-LNG* fue alto, 10 (33%) de las 30 pacientes, lo consideraron muy bueno, 9 pacientes (30%) excelente, y solo 2 pacientes (7%) lo consideraron malo.

DISCUSION

Casi todos los trabajos que abordan la temática del uso terapéutico del *SIU* liberador de levonorgestrel, se limitan a su uso en mujeres en edades peri climatéricas, existiendo pocas evidencias de su utilización en otros rangos de edades.^{5,7,8,10} Es precisamente por ello, que nos limitamos en el presente estudio y decidimos no utilizar Mirena en pacientes adolescentes y jóvenes, no obstante han comenzado a aparecer crecientes reportes en la literatura internacional en fecha reciente que abogan por una reivindicación del uso de los dispositivos intrauterinos en estas edades,^{14,15} llega a plantearse que muchas adolescentes podrían beneficiarse del uso de los DIU, lo cual evidentemente incluye a Mirena, se recomienda la realización de un ensayo aleatorio controlado que compare el uso de los DIU y los anticonceptivos orales en una población adolescente.

De igual forma resulta interesante la tendencia a ampliar el abanico terapéutico del *SIU-LNG*, pues han aparecido en fecha reciente diversas publicaciones que recomiendan su uso en pacientes que se hallan en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, así como en mujeres que padecen algunas enfermedades sistémicas como el lupus, y en ciertos trastornos de la hemostasia,⁸⁻¹⁸ se llega inclusive a evaluar su rol no solo en la profilaxis y tratamiento de la hiperplasia endometrial sino también en los estadios tempranos del cáncer endometrial,¹³ por lo que podemos afirmar que aún queda mucho por estudiar e investigar respecto a las

perspectivas terapéuticas de este anticonceptivo, lo cual pudiera justificar incluso una recomendación oficial para su masiva adquisición por parte de nuestro Hospital a pesar de su elevado costo.

Finalmente la relativamente rápida recuperación de los valores normales en las cifras de hemoglobina, la regresión de los síntomas en pacientes con endometriosis y su utilidad para prevenir la hiperplasia endometrial en pacientes sometidas a TRH, hablan por sí solos de las bondades de su uso, a lo cual deben sumársele los escasos síntomas secundarios asociados. Lamentablemente debido al alto costo de Mirena y las limitaciones en su adquisición, la serie que se estudió resultó ser muy corta, a lo cual se le añadió el hecho de que por estas mismas razones nos vimos impedidos de continuar insertando Mirena en fecha reciente, cuestión esta que se hace evidente al analizar los años de uso.

CONCLUSIONES

No obstante a lo antes mencionado creemos contar con suficientes elementos como para concluir que el uso de Mirena con fines terapéuticos resulta muy prometedor, pues estos hallazgos avalan la disminución del sangrado menstrual, que se logra un control efectivo de las metrorragias, sobre todo en el periclimaterio, además de que puede constituir una alternativa válida para el tratamiento conservador de la miomatosis uterina y la endometriosis, puede ser de gran utilidad para la prevención de la hiperplasia endometrial.

Por último podemos afirmar que, los efectos secundarios detectados fueron los esperados y estos se relacionan con la acción local del progestágeno sobre el endometrio. Hasta la fecha las usuarias han demostrado satisfacción y fidelidad al método pues ninguna ha interrumpido la utilización de Mirena.

Estos resultados preliminares nos permiten sugerir que se evalúe la posibilidad de la introducción paulatina de Mirena dentro del arsenal anticonceptivo de nuestro país, así como que se eduque a los proveedores respecto a sus beneficios no anticonceptivos y sus diversas indicaciones terapéuticas.

De las 35 pacientes incluidas inicialmente en el estudio 3 abandonaron el protocolo de seguimiento, 1 paciente presentó expulsión del dispositivo al mes de insertado y otra se le retiró el dispositivo por encontrarse en canal cervical, por tanto nuestra muestra final quedó conformada por 30 pacientes.

La edad de las pacientes se mostró con un marcado predominio, como era de esperar, de las que se encontraban en edad perimenopáusicas, 47%, de las usuarias de Mirena se encontraban en el rango de edad de 40 a 49 años.

La principal indicación para la inserción del SIU-LNG estuvo relacionada con metrorragia secundaria a la presencia de miomatosis uterina 37%.

Podemos encontrar una reducción de la hemorragia menstrual después de 6 ciclos en mujeres usando Mirena: disminución máxima de 13 días, y mínima de 0 días, caracterizado por periodos de hipomenorrea y en 13% de las usuarias presentó periodos de amenorrea. La disminución media fue de 5 días de sangrado menstrual al finalizar el estudio. En el 2.5% de las pacientes el procedimiento no tuvo éxito al continuar con un patrón de hemorragia similar después de insertado el dispositivo.

Las cifras de hemoglobina después de los 6 meses posteriores a inserción de en un 43% alcanzan valores superiores a los 11 gr/dl. Se reportó una mejoría de la dismenorrea a los 6 meses de inserción del SIU-LNG en 50% reportó mejoría al no presentar dolor menstrual.

Los efectos adversos, se observa que prácticamente todos están relacionados a la acción local sobre el endometrio: 36% presentaron spotting o manchado.

Hubo plena satisfacción de las usuarias a la alternativa de tratamiento, con el *SIU-LNG* fue alto, 33% lo consideraron muy bueno, 30% excelente, 20% bueno, 10% regular y 7% lo consideraron malo.

SIL - LNG

ENERO 2010

Nombre de la Paciente: _____ Edad: _____

Fecha de ingreso al Protocolo: ____/____/____; Fecha final: ____/____/____;

Domicilio: _____

Teléfono: _____, No. Folio _____

Sírvase marcar el casillero ;

Cantidad de sangrado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Sin sangrado																																
Manchado																																
escaso																																
normal																																
abundante																																

DOLOR MENSTRUAL

ninguno																																
leve																																
moderado																																
severo																																

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anderson FD, Hait H. A multicenter randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*. 2006; 68(2):89-96.
2. ARPH: Extended-use contraception offers revolution in reproductive choices. *Contraceptive Technology Update*. 2003; 24(7):73-6.
3. ARHP: Choosing when to menstruate: the role of extended contraception. *Clinical Proceedings*. 2003 ;(Spec No):[18] p.
4. Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine device levonorgestrel delivery. *H Reprod*. 2000; 15(3):162-72.
5. Bergqvist A, Rybo G. Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone. *Br J Obstet Gynaecol*. 1983; 90(2):255-8.
6. Pozuelos JL, Zea JC. Anticonceptivos hormonales y endometrio. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 14(1).
7. Irvine GA, Campbell-Brown MB. Randomized comparative trial of the Levonorgestrel Intrauterine System and Norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988; 105(2):592-8.
8. Pisoni CN. Treatment of Menorrhagia Associated with oral Anticoagulation: Efficacy and Safety of the Levonorgestrel Releasing Intrauterine Device (MirenaCoil), *Lupus*. 2006; 15(12):877-80.
9. Xiao B. Mirena for Menorrhagia. *Fert Stert*. 2003; 79(3):966-71.
10. Yael Waknine. Levonorgestrel IUD approved to treat Heavy Menstrual Bleeding, *News. Medscape Medical News*; 2009.
11. Thao Lao Se, Yuan Lee X. The use of Levonorgestrel IUD in the treatment of uterine myoma in Taiwanese women. *J Med Assoc Thai*. 2006; 23(3):23-6.
12. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006; 33:69-84.

13. Dhar Kalyan K, Needhi Rajan T, Kolowski M, Woolas RP. Is Levonorgestrel Intrauterine System effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(4):294-7.
14. Deans EL, Grime DA. Intrauterine devices for adolescents: a systematic review. *Contraception.* 2009; 79(6):418-23.
15. Family Health International. Los Dispositivos intrauterinos son seguros para las adolescentes.
16. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and management. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:393-406.
17. Engman M, Granberg S, Williams ARW, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of Uterine Leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Human Reproduction.* 2009; 24(8):1870-9.
18. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and management. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:393-406.
19. Lukes AS. Use of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Women with Haemostatic Disorders. *Fertil Steril.* 2008; 90(3):673-7.
20. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* March 2002, Vol. 109, pp. 345–347.
21. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* January 2001, Vol. 108, pp. 74±86.
22. Gynaecological aspects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* March 1997, Vol. 104, pp. 285-289.
23. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* May 1997, Vol. 104, pp. 614-616.
24. Therapeutic use of LNG intrauterine system (Mirena) for menorrhagia due to benign lesions – An alternative to hysterectomy ? *J Obstet Gynecol India* Vol. 55, No. 6 : November/December 2005 Pg 541-543
25. Utilidad del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena) en el tratamiento de las metrorragias *Rev Cubana Obstet Ginecol* vol.36 no.2 Ciudad de la Habana Apr.-June 2010

26. Resección endometrial y sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional Lázaro J, et al. *Prog Obstet Ginecol* 2003;46(9):377-81
27. The levonorgestrel intrauterine system (Mirena1) for treatment of idiopathic menorrhagia. Assessment of quality of life and satisfaction The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care September 2008;13(3):231–237
28. Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel: Una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico. Driesvp Ocshilltli Voobs Tinet rgaintecroiln 20S0 4C;O 6N9 (1L)E: V3O5-N3O8RGESTREL
29. Efficacy of Levonorgestrel Releasing Intrauterine System in Menorrhagia: A One-Year Follow-up Study. Received 08 February 2004; received in revised form 07 March 2005; accepted 08 March 2005
30. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterona for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:592-8
31. Gupta N, Ikomi A. Randomised controlled trial exists of levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *BMJ* 1998;316:1122-6 23.Ronnerdag M, Odlind V. Health effects of long term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716-21
32. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids*, 2000;65:699-702
33. Cameron IT. The levonorgestrel intrauterine system: the benefits of reduced bleeding. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6 Suppl:27-32
34. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception* 2002;65:325-8
35. Römer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000;90:27-9
36. Istre O & Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril*, 2001;76:304-9

37. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:74-86 30. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S,
38. Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:257-63
39. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilson CG. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ*,1998;316:1122-6
40. Lethaby AE, Cooke J, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine versus placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Library*. 2002;2:1-28
41. Nagrani R, Bowen-Simpkins P, Barrington JW. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:345-7
42. Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hidalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. *Contraception* 2000;62:59-61
43. Faundes A, Alvarez F, Diaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993;25:149-53
44. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Safety* 2004;27:1185-204
45. Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years experience with two levonorgestrel-releasing and one copper-releasing intrauterine devices: a randomized comparative study. *Fertil Steril* 1983;39:187-92
46. Chi IC. An evaluation of the levonorgestrel-releasing IUD: its advantages and disadvantages when compared to the copper-releasing IUDs. *Contraception* 1991;44:573-88
47. Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod Med*. 2003; 48:637-40

48. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65

49. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;2:43-7

50. Ling F, Pelvic Pain Study Group. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999;93:51-8

50. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79:1194-8.