



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**División de Estudios de postgrado
e Investigación**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE
LEVONORGESTREL: ALTERNATIVA TERAPEUTICA PARA LA
MENORRAGIA EN PACIENTES PERIMENOPAUSICAS EN EL
HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LOPEZ MATEOS.
ENSAYO CLINICO ALEATORIO.”**

Trabajo de Investigación que presenta :

DR. OMAR ESPINOSA SAAVEDRA

Para obtener el Diploma de la Especialidad en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Asesor de Tesis:

DR. JOSE ADRIAN TOLENTINO LOPEZ

No. De Registro de Protocolo:

146.2013

2013





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. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLOZANO
PROFESOR TITULAR

DR. ADRIAN TOLENTINO LOPEZ
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

“A DIOS POR HABERME COLOCADO EN ESTA ESPECIALIDAD, POR ACOMPAÑARME Y GUIARME A LO LARGO DE ESTOS CUATRO AÑOS, POR SER MI FORTALEZA EN LOS MOMENTOS DE DEBILIDAD Y POR BRINDARME LA OPORTUNIDAD DE SEGUIR CRECIENDO COMO MEDICO Y COMO PERSONA.”

“A MI ESPOSA ALICIA, POR SU APOYO INCONDICIONAL, POR ROBARTE ESTOS CUATRO AÑOS DE ESFUERZO, SACRIFICIO Y PACIENCIA. POR DARME LO MAS PRECIADO DE MI VIDA A MI BEBE, POR GUIARME EN LOS MOMENTOS MAS OSCUROS Y POR HACERME EL HOMBRE MAS DICHOSO DE ESTE MUNDO. TE AMO HERMOSA”

A EMILIANO MI HIJO, POR TODAS LAS OCASIONES EN LAS QUE NO PUDE ACOMPAÑARTE, PORQUE SIEMPRE SERAS MI INSPIRACION PARA SEGUIR CRECIENDO Y PORQUE ERES LA MEJOR PARTE DE MI.

A DAVID Y ELENA MIS PADRES, POR SU APOYO EN MI FORMACION ACADEMICA, POR DARME LA VIDA Y LA DICHA DE TENER UNA FAMILIA, POR SU AMOR, COMPRENSION Y POR SER MI EJEMPLO DE VIDA A SEGUIR.

A DAVID Y DARIO MIS HERMANOS, POR TANTOS MOMENTOS DE FELICIDAD A SU LADO POR COMPARTIR LO MEJOR DE USTEDES CONMIGO.

A TODA LA GRAN FAMILIA POR TENER FE EN MI Y AYUDARME EN LOS MOMENTOS EN QUE LOS NECESITE.

A ISAAC Y LUIS, MIS GUIAS EN EL MAGICO MUNDO DE LA GINECOLOGIA Y LA OBSTETRICIA, GRACIAS POR SER MIS MEJORES MAESTROS PERO SOBRE TODO POR SER MIS AMIGOS.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES POR CADA UNA DE ESAS GUARDIAS DONDE DEJAMOS CADO UNO LO MEJOR DE NOSOTROS, POR LOS MOMENTOS DE FELICIDAD Y TRISTEZA QUE NOS TOCO VIVIR JUNTOS EN LA UNIDAD TOCOQUIRURGICA DEL HRLALM.

A MIS PROFESORES DRA MARIA DEL CARMEN , DR JOSE ADRIAN Y DR OSCAR AUGUSTO, POR TENER CONFIANZA EN MI, PERO SOBRE TODO POR REGALARME LO MAS PRECIADO QUE HAY: SU TIEMPO.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
ANTECEDENTES.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	10
MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	23
ANEXOS.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	29

RESUMEN

Antecedentes: Actualmente la menorragia es la indicación más común para la realización de histerectomía, observándose un incremento en el periodo perimenopáusico; y siendo causa frecuente de anemia por deficiencia de hierro. (10,11,12,13,14)

El dispositivo de tipo NOVA T, liberador de levonorgestrel inserto en el útero libera 20 microgramos/24 horas por un periodo de 5 años(20), ha sido evaluado en el tratamiento de la menorragia en otros países (Finlandia, Suecia, Escocia, EUA, China)(1,2,3,5,6,7,8,12,14). De forma simultánea, con la reducción del sangrado menstrual se observa un incremento en los niveles de hemoglobina y reducción del grosor endometrial (4,7,10,11,13,16,19). Además este dispositivo ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la menorragia asociado a otros desórdenes hematológicos(14,15,16,17,18,19).

Objetivo: Demostrar y establecer el uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel como tratamiento de elección para disminuir el sangrado menstrual en pacientes perimenopausicas del HRLALM con alteraciones del patrón menstrual del tipo menorragia en un lapso de 12 meses.

Materiales y Métodos: Se desarrollo un estudio observacional, longitudinal y prospectivo en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", realizado a mujeres con antecedentes de alteración en su patrón menstrual de tipo menorragia perimenopáusicas, 30 bajo el protocolo terapéutico con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel y 30 con terapia convencional en el periodo de 1 año. Valorando sus niveles de hemoglobina, hematocrito y VCM de forma trimestral, así mismo se valoró el eco endometrial de forma semestral.

Resultados: La edad promedio de las pacientes del grupo de intervención fue de 43 años (\pm 4 años), mientras que en el grupo control la edad promedio fue de 45 años (\pm 3 años).

Con respecto al número de toallas empleadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas a partir del inicio del tratamiento hasta el 3er trimestre y en el caso de los días promedio de sangrado, sólo en el 2do y 3er trimestre se identificaron diferencias estadísticamente significativas; siendo menor el número de días de sangrado para las pacientes en tratamiento con Mirena que en las del grupo control. Para el 4to trimestre las diferencias se vuelven similares debido a que el 66% de las pacientes del grupo control ya se les había practicado una HTA.

La hemoglobina promedio al inicio del estudio se ubicó entre 11.75 y 11.91 en ambos grupos, incrementándose progresivamente los valores de hemoglobina en las pacientes en tratamiento con Mirena hasta alcanzar en promedio 13.48, siendo significativamente mayores al grupo control a partir del 2do trimestre.

El hematocrito promedio presentó, un comportamiento similar al de la hemoglobina, donde a partir del 2do trimestre se identifican diferencias estadísticamente significativas. Las pacientes en el grupo que recibieron Mirena alcanzaron valores de hasta 40.41 en promedio.

Respecto al eco endometrial se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tres momentos de medición, manteniendo las pacientes que recibían Mirena una medición promedio menor que los pacientes del grupo control. Teniendo para el 4to trimestre del estudio una medición promedio de 3.5.

Conclusiones El uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel disminuyó el sangrado menstrual en pacientes perimenopausicas con alteraciones en su patrón menstrual del tipo menorragia en un lapso de 12 meses, mejorando sus niveles de hemoglobina, hematocrito y VCM, secundario a la disminución en el grosor endometrial.

Palabras clave: Dispositivo intrauterino liberador de Levonorgestrel, menorragia, perimenopausia.

ABSTRACT

Background:Currently menorrhagia is the most common indication for performing hysterectomy, with an increase in the perimenopausal period, and be a frequent cause of iron-deficiency anemia. (10,11,12,13,14)

The NOVA T-type device, insert levonorgestrel into the uterus delivers 20 microgram in 24 hours for a period of 5 years (20), has been evaluated in the treatment of menorrhagia in other countries (Finland, Sweden, Scotland, USA , China) (1,2,3,5,6,7,8,12,14). Simultaneously, with the reduction of menstrual bleeding is an increase in hemoglobin levels and endometrial thickness reduction (4,7,10,11,13,16,19). Also this device has proven effective in the treatment of menorrhagia associated with other hematological disorders (14,15,16,17,18,19).

Objective:

Demonstrate and establish the use of levonorgestrel-releasing intrauterine device as a treatment of choice to reduce menstrual bleeding in the perimenopausal patients with abnormal menstrual bleeding the type menorrhagia in a span of 12 months.

Materials and Methods:

We developed an observational, prospective longitudinal in Service Gynaecology and Obstetrics of the Regional Hospital "Mr. Adolfo Lopez Mateos ", made for perimenopausal women with a history of abnormal menstrual pattern type your menorrhagia, 30 under the treatment protocol with levonorgestrel releasing intrauterine device and 30 with conventional therapy in the period of 1 year. Assessing the levels of hemoglobin, hematocrit and MCV quarterly, also was assessed semiannually endometrial ECO

Results:

The average age of patients in the intervention group was 43 years (\pm 4 years), whereas in the control group the average age was 45 years (\pm 3 years).

Regarding the number of towels used are statistically significant differences from the start of treatment until the 3rd quarter and in the case of average days of bleeding, only in the 2nd and 3rd quarter statistically significant differences were identified, being fewer of days of bleeding for patients treated with levonorgestrel-releasing intrauterine than in the control group. For the 4th quarter the differences become similar because the 66% of patients in the control group and had undergone an HTA.

The average hemoglobin at baseline was between 11.75 and 11.91 in both groups progressively increased hemoglobin values in patients treated with levonorgestrel-releasing intrauterine on average, reaching 13.48, being significantly higher than the control group from the 2nd quarter.

The average hematocrit showed a behavior similar to hemoglobin, where from the 2nd quarter identify statistically significant differences. Patients in the group that received values up levonorgestrel-releasing intrauterine 40.41 reached on average.

Regarding endometrial echo statistically significant differences were found in the three times of measurement, keeping the patients receiving an average measurement levonorgestrel-releasing intrauterine lower than the control patients. Taking for the 4th quarter of the study an average measurement of 3.5.

Conclusions

The use of levonorgestrel-releasing intrauterine device decreased menstrual bleeding in perimenopausal patients with alterations in your menstrual pattern menorrhagia type in a span of 12 months, improving their levels of hemoglobin, hematocrit and MCV, secondary to a decrease in endometrial thickness.

Keywords: Levonorgestrel-releasing intrauterine device, menorrhagia, perimenopause.

ANTECEDENTES.

La menorragia o hipermenorrea es definida como la pérdida sanguínea superior a 80 mL.^{2,3,4,5} Las causas son numerosas agrupándose en dos grandes grupos: sangrado uterino anormal y sangrado uterino disfuncional. (4,5,12,14) Actualmente la menorragia es la indicación más común para la realización de histerectomía, observándose un incremento en el periodo perimenopausico; y siendo causa frecuente de anemia por deficiencia de hierro. (10,11,12,13,14) A las pacientes en quienes se realiza histerectomía como tratamiento quirúrgico definitivo para el control de la menorragia se incrementa el riesgo de morbi-mortalidad trans y pos operatorio; es por eso que se han desarrollado tratamientos de primera línea los cuales consisten en: agentes antifibrinolíticos, inhibidores de prostaglandina sintasa, anticonceptivos orales y la liberación intrauterina de progestinas. (3,4,5,6,7,8,14,15,16,19) Numerosos estudios se han realizado en otros países para valorar la eficacia del tratamiento médico de la menorragia como: los inhibidores de las prostaglandinas sintasa, que disminuyen el sangrado menstrual en un 20-25%, los agentes antifibrinolíticos y los anticonceptivos orales en un 40-50%, y los dispositivos intrauterinos liberadores de progestinas en un 86-97% (11,14,16,17,18,19).

El desarrollo de sistemas de anticoncepción que entregan esteroides hormonales en forma regulada ha llevado a la creación de un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. Este dispositivo de tipo NOVA T, tiene una barra de levonorgestrel que se ubica alrededor de su brazo vertical cubierto por una membrana de polidimetilsiloxano, que regula la liberación de levonorgestrel. El dispositivo inserto en el útero libera 20 microgramos/24 horas por un periodo de 5 años(20).

La ventaja del dispositivo liberador de levonorgestrel no sólo ha sido su efecto anticonceptivo de alta eficacia, sino también la menor pérdida de sangre menstrual y la presencia de amenorrea en un alto porcentaje de las usuarias del método. Este efecto colateral determina beneficios como es el control de sangrado uterino para mujeres que presentan tendencia a la hipermenorrea en forma espontánea o por otros métodos anticonceptivos como los dispositivos intrauterinos medicados con cobre y aquellos casos de sangrado uterino anormal como consecuencia de enfermedades orgánicas con indicación quirúrgica(20).

El dispositivo liberador de levonorgestrel libera 20 microgramos de levonorgestrel diariamente y tiene una vida útil de 5 años y ha sido evaluado en el tratamiento de la menorragia en otros países (Finlandia, Suecia, Escocia, EUA, China)(1,2,3,5,6,7,8,12,14). De forma simultánea, con la reducción del sangrado menstrual se observa un incremento en los niveles de hemoglobina y otros indicadores del balance de hierro como la ferritina (4,7,10,11,13,16,19). Además este dispositivo ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la menorragia asociado a otros desórdenes hematológicos(14,15,16,17,18,19).

Dado que la menorragia es un importante problema de salud en las mujeres mexicanas es importante establecer un nuevo tratamiento que ofrezca mejores resultados, disminuyendo la pérdida sanguínea transvaginal, y por ende la anemia por deficiencia de hierro y evitando de esta manera un tratamiento quirúrgico prematuro, que exponga a la paciente a un riesgo quirúrgico innecesario y que todo eso se vea reflejado en una disminución de los costos destinados a este tipo de pacientes.

En el Servicio de Ginecología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos el tratamiento de primera línea para la menorragia es a base de progestinas vía oral, iniciando en dosis hemostáticas y posteriormente con dosis de mantenimiento por un tiempo aproximado de tres a seis meses y al no tener una respuesta favorable se continúa con tratamientos farmacológicos como los análogos de GNRH que tienen una vida media entre 30 - 180 días, presentado efectos secundarios de gran relevancia con el uso crónico.

A no responder de forma satisfactoria finalmente se opta por el tratamiento quirúrgico.

Las mujeres pasan normalmente por la menopausia entre las edades de 45 y 55 años. Muchas mujeres experimentan la menopausia alrededor de los 51 años. Sin embargo, la perimenopausia

puede comenzar incluso desde los 35 años de edad. Puede durar unos cuantos meses o varios años. No hay manera de saber por adelantado cuánto tiempo durará.

La menorragia es la principal causa de consulta ginecológica en mujeres mayores de 30 años, representando un grave problema de salud y por lo tanto un mayor consumo de recursos, ya que muchos de estos casos se resuelven con histerectomía.

Se propone una alternativa terapéutica con el uso del dispositivo liberador de levonorgestrel para el control de la menorragia, el cual es de bajo costo, alta disponibilidad y efectividad.

Se pretende implementar el uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel como tratamiento de primera línea para el control de la menorragia en el servicio de ginecología y obstetricia del HRLALM, por su mecanismo de acción permitiría en un lapso de tres meses mejorar el patrón menstrual de las usuarias, y monitorizarlo hasta doce meses para evaluar las características de la cantidad de sangrado, de forma sincrónica valorar niveles de hemoglobina y hematocrito.

Siendo este dispositivo de costo menor, que la serie de tratamiento con progestinas y la aplicación de análogos de GnRH, se espera un gran impacto económico en los recursos a mediano y largo plazo para ISSSTE.

Además el uso como tratamiento de primera línea para el control de la menorragia de forma global en los diferentes centros de atención ginecológica disminuiría el índice de histerectomías a mediano y largo plazo, ofreciendo mayores beneficios a bajo costo.

HIPOTESIS

H0

El uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel no disminuirá el sangrado menstrual en pacientes perimenopausicas con alteraciones en su patrón menstrual del tipo menorragia en un lapso de 12 meses.

H1

El uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel disminuirá el sangrado menstrual en pacientes perimenopausicas con alteraciones en su patrón menstrual del tipo menorragia en un lapso de 12 meses.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar y establecer el uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel como tratamiento de elección para disminuir el sangrado menstrual en pacientes perimenopausicas del HRLALM con alteraciones del patrón menstrual del tipo menorragia en un lapso de 12 meses.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Comprobar la efectividad del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel en tratamiento de la menorragia en pacientes perimenopáusicas durante al menos 12 meses.
- 2.-Establecer el uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel como tratamiento de primera elección en pacientes con diagnóstico de menorragia en el HRLALM.
- 3.- Proponer nuevas investigaciones sobre el tema de control de menorragia para mejorar la calidad de vida de la mujer durante el periodo perimenopausico.

MATERIAL Y METODOS:

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se contemplaron 60 mujeres con antecedentes de alteración en su patrón menstrual de tipo metrorragia en una edad comprendida entre 45 a los 55 años que sean usuarias del servicio de ginecología y obstetricia.

Fue determinada de esta forma dado que solo se contó para este protocolo con 30 unidades de Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

30 de ellas tratadas bajo el protocolo de sangrado uterino anormal establecido en los servicios de ginecología subsecuente y neoplasias.

30 de ellas se colocara el Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel por el periodo de un año.

UNIDADES DE OBSERVACION

Mujeres con antecedentes de alteración en su patrón menstrual de tipo metrorragia en una edad comprendida entre 45 a los 55 años que sean usuarias del servicio de ginecología y obstetricia, bajo el protocolo terapéutico de sangrado uterino anormal que tengan dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel por el periodo de un año.

GRUPO CONTROL

Son 30 mujeres con antecedentes de alteración en su patrón menstrual de tipo metrorragia en una edad comprendida entre 45 a los 55 años que sean usuarias del servicio de ginecología y obstetricia, bajo el protocolo terapeutico institucional de sangrado uterino anormal.

CRITERIOS DE INCLUSION

Edad: 40 - 55 años, pacientes con alteraciones en su patrón menstrual de tipo hiperpolimenorrea o menorragia, las cuales serán diagnosticadas durante la consulta de ginecología primera vez, ginecología subsecuente y neoplasias, en el periodo de 2010-2011 y que acepten participar en el protocolo previo consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Embarazadas, nubles, con diagnóstico de cáncer cervicouterino, ovario y/o endometrio, hiperplasia endometria, miomatosis de grandes elementos, enfermedad pélvica inflamatoria y miomectomía, paciente que en valoración o por ultrasonido presenten utero menor de 7 cm y pacientes que cumplan con los criterios pero que no acepten participar en el protocolo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Retiro voluntario del dispositivo intrauterino, compromiso hemodinámico de la paciente, pérdida de la derechohabencia, expulsión del dispositivo de forma espontánea en más de 2 ocasiones, retiro del protocolo de forma voluntaria.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Patron menstrual: periodo comprendido en el primer día de sangrado menstrual y el día anterior a la siguiente menstruación, duración de de 22 -32 días y es la manifestación funcional del ciclo ovarico.¹

Menorragia: sangrado menstrual mayor de 80 mL cuantificado en número de toallas sanitarias. La capacidad de absorción de una toalla sanitaria nocturna equivale a 30 ml saturada. Con un número de tres toallas utilizadas al día se considera menorragia.

Eco medio: es la representación ultrasonográfica del endometrio. Se evalúa ultrasonográficamente. Valor normal de 4 - 6 mm.

Valores alterados mayores de 7 mm requieren biopsia de endometrio.

Hemoglobina: proteína que contiene hierro y que le otorga el color rojo a la sangre. Se encuentra en los glóbulos rojos y es la encargada del transporte de oxígeno por la sangre desde los pulmones a los tejidos. Hemoglobina mujer: 12-16 mg/dL.

Es evaluado con reporte de biometría hemática.

Niveles inferiores de 12 mg/dL se considera anemia.

Hematocrito: es el porcentaje de los Glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, o "Fracción celular" del volumen total de la sangre.

Los valores medios varían entre 42%-52% en los hombres, y 37%-47% en las mujeres.

Es evaluado por reporte de biometría hemática.

Niveles inferiores de 37 % se considera anemia.

Volumen corpuscular medio: Es la media del volumen individual de los eritrocitos (glóbulos rojos).¹
80-98 micromm³

Niveles inferiores de 80 micromm³ caracteriza a la anemia.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, METODOS, TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DELA INFORMACION

Las pacientes para éste estudio fueron captadas de la consulta externa de Ginecología primera vez, ginecología subsecuente y Neoplasias siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión.

La recolección de la información de cada paciente en estudio se hará por medio de un cuestionario (Anexo 1), el cual incluye las variables a estudiar.

La información recolectada de los cuestionarios será vaciada en una cedula de recolección de datos (Anexo 3), para el posterior análisis de la información.

1.- Valoración ginecológica inicial.

Se realizará en las instalaciones del HRLALM de Diciembre 2011 a Marzo del 2011 valoración realizada por médico a cargo del protocolo Dr Omar Espinosa Saavedra Residente GyO, en los servicios de Urgencias tocoquirúrgicas, ginecología primera vez, Ginecología Subsecuente y Neoplasias. Se realizará valoración ginecológica inicial bimanual y armada para determinar de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión si la paciente es candidata para incluirse en el protocolo.

2.- Protocolo de sangrado uterino anormal con aplicación de DIU liberador de Levonorgestrel.

Inicialmente se realiza un interrogatorio acerca del patron menstrual, haciendo incapie en el número de días de sangrado, frecuencia del mismo y número de toallas sanitarias usadas por día, para poder clasificarlo de acuerdo a estas características.

Alteraciones en la frecuencia.

1. Amenorrea: ausencia de 2 o mas ciclos menstruales de forma consecutiva.
2. Proiomenorrea: ciclos de menos de 25 días o adelanto de 5 días en el inicio de la menstruación.
3. Opsomenorrea ciclos de 35 días o retraso de mas de 5 días en el inicio de la menstruación.

Alteraciones en la duración.

1. Polimenorrea: sangrado menstrual mayor a 8 días de duración.

2. Oligomenorrea sangrado menstrual menor de 3 días de duración.

Alteraciones en la cantidad

Menorragia o hipermenorrea : sangrado mayor a 80 ml, la forma de conocer el volumen sanguíneo eliminado es por medio de toallas sanitarias. Cada toalla nocturna equivale a 30 ml, sangrado moderado 20 ml, escaso menos de 10 ml.

Hipomenorrea : disminución marcada de la cantidad de sangrado menstrual.

Pacientes candidatas para el manejo de con DIU liberador de levonorgestrel son aquellas que presenten alteración en su patrón menstrual de tipo:

Hipermenorrea, polimenorrea, proiomenorrea o sus combinaciones (hiperpolimenorrea, hiperproiomenorrea, hiperpoliproiomenorrea)

Secundariamente se solicita valoración ultrasonográfica para evaluar morfología de miometrio, endometrio y ovarios.

Miometrio: es la capa muscular uterina, en la cual se pueden presentar tumoraciones dependientes de este tejido conocidos como miomas. Al ser tumores de características benignas se expresan de forma clínica alterando el patrón menstrual, con incremento en volumen sanguíneo eliminado, aumento en días de sangrado, o presentado sangrado de forma continua con lapsos de ausencia de sangrado muy cortos. Se clasifican de acuerdo a su tamaño expresado en milímetros y a su ubicación en relación a la capa comprometida y su relación con las capas supra y subyacentes.

Miomatosis de grandes elementos: mayores de 50 mm

Miomatosis de medianos elementos: de 30 mm y menor de 50 mm

Miomatosis uterina de pequeños elementos : menores de 30 mm

Miomatosis submucosa: localización más próxima a la capa subyacente del miometrio (endometrio) ocupando la parte de la cavidad uterina alterando su morfología.

Miomatosis uterina intramural: Localización de los miomas en el espesor de l tejido miometrial

Miomatosis uterina subserosa: Localización más próxima a la capa suprayacente del miometrio (serosa) proyectándose al interior de la cavidad abdominal alterando la superficie uterina, condicionando en ocasiones sintomatología de compresión a órganos vecinos (vejiga y recto).

La valoración del eco endometrial se realiza mediante ultrasonografía.

El eco medio es la representación ultrasonográfica de la capa interna del útero conocida como endometrio. Su valor se expresa en mm. El valor normal del eco endometrial en pacientes perimenopausicas es inferior o igual a 4 mm. Por lo que se incremento en esta etapa de la vida es indicativo de realizar biopsia de endometrial para descartar patología maligna como hiperplasia endometrial con atipia o carcinoma endometrial. En caso de presentar este tipo de patología se deriva de forma inmediata al servicio de Oncología.

Valoración de niveles de hemoglobina y hematocrito.

La anemia por deficiencia de hierro es la más frecuentemente observada en pacientes perimenopausicas con alteraciones del patrón menstrual, manifestándose con astenia, adinamia, palpitaciones y disnea progresiva. Es uno de los principales diagnósticos de ingreso de carácter ginecológico observados en el servicio de urgencias tococirugía, además de llegar en ocasiones a requerir hemotransfusiones para mantener a la paciente hemodinámicamente estable.

Es el tipo de anemia más frecuente en la población general. Se trata de una anemia caracterizada por la disminución o ausencia de los depósitos de hierro, baja concentración de hierro sérico, baja saturación de transferrina y baja concentración de la Hb o del hematocrito.

La ferropenia se manifiesta con un síndrome característico:

- SNC: irritabilidad, labilidad emocional, disminución de la concentración y la memoria, cefalea, ataxia, parestesias, trastornos del sueño y la alimentación (PICA: apetencia desmedida por sustancias poco habituales. Es muy característica la pica de hielo o pagofagia), aumento de la sensibilidad al frío, síndrome de piernas inquietas...
- Piel y mucosas: coloración azulada de la esclerótica, fragilidad de uñas y cabello, coiloniquia o aspecto cóncavo de las uñas, glositis, queilitis angular o rágades, atrofia gástrica, en casos graves producción de membranas esofágicas.

Para el diagnóstico de *anemia* seguiremos los criterios antes establecidos, hemograma con una hemoglobina menor de 12 y 14 g/dL en mujeres y varones respectivamente. Además en esta anemia se produce un dato muy característico en el hemograma y es que el tamaño de los

hematíes es menor de lo normal, por lo que observamos un VCM o volumen corpuscular medio de los hematíes inferior a lo normal (menos de 80 fL). Este fenómeno se denomina *microcitosis* y es típico de la anemia ferropénica.

3.- Consentimiento informado

Se entrego una asesoria personal a cada una de las pacientes sobre el uso de DIU liberador de levonorgestrel, así como la forma de aplicación, beneficios, efectos secundarios y complicaciones, tambien se entrego un resumen por escrito acerca de los aspectos principales del uso de DIU liberador de levonorgestrel a cada una de las pacientes incluidas en el protocolo.

Dicho consentimiento debe ser firmado por la paciente asi como el médico a cargo de la aplicación de DIU. Se anexa formato de consentimiento informado. (Anexo 2)

4.- Colocación del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Previa consulta ginecológica para determinar si la paciente cumple con cada uno de los criterios de inclusión y exclusión que se enlistan en el protocolo, además de contar con consentimiento informado (Anexo 2) firmado por escrito de las pacientes se indicará acudir a la consulta de ginecología en el 2º día de Sangrado menstrual para la colocación de DIU liberador de levonorgestrel.

5.- Seguimiento mensual por valoración clínica.

Una vez colocado el DIU liberador de levonorgestrel se realizo un seguimiento mensual, valorando la adecuada colocación del DIU, el efecto que puede presentar en el primer mes de uso y se solicito rastreo ultrasonográfico para determinar la adecuada situación del DIU en cavidad uterina. La paciente llevo un registro de los días de sangrado a partir del día de colocación de DIU liberador de levonorgestrel y estos se compararán mes con mes, anotando en su registro inicio y finalización de los días de sangrado, número de toallas sanitarias usadas haciendo énfasis sí solo se presenta manchado, sangrado moderado o saturación completa de aposito sanitario y por último sí se presentó algún efecto atribuible a la aplicación de DIU liberador de levonorgestrel.

6.- Valoración ultrasonográfica semestral.

Se realizará un ultrasonido de control para valorar el eco medio, miometrio y características de los ovarios de las pacientes usuarias de DIU liberador de levonorgestrel, el cual se solicitará al servicio de Radiología o Perinatología, los cuales emitirán un reporte por escrito sobre las características mencionadas.

7.- Valoración de los parámetros de las biometría hemática de forma semestral

La valoración de la concentración de hemoglobina de cada una de las pacientes es importante en la primera cita ya que se tomará como referencia para el adecuado funcionamiento del DIU liberador de levonorgestrel ya que si se disminuye de forma importante las pérdidas hemáticas en cada ciclo menstrual, la concentración de hemoglobina y el VCM también aumentarán de forma exponencial. Este estudio se realizará de forma semestral.

8.- Recolección de datos en Tablas de excel.

9.- Análisis estadísticos con SPSS statistical package for the social sciences version 15. y el paquete estadístico graphpad instat para analisis biomedico.

Para el cruce de variables se utilizara t student

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se ajusto a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y por el hospital Regional ISSSTE "Lic. Adolfo López Mateos" en materia de investigación clínica.
"Lic. Adolfo López Mateos" en materia de investigación clínica, pasando por la supervisión y lineamientos del comité de ética de dicha unidad.

En relación al riesgo para el sujeto de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud es: Investigación sin riesgo para el sujeto de estudio.

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos por la secretaria de Salud y por el Hospital Regional ISSSTE "Lic Adolfo López Mateos" en materia de manejo de la información del expediente clínico

Se explicaron a las pacientes participantes los objetivos de la investigación, una explicación de tallada acerca de misma y se solicito su consentimiento por escrito.

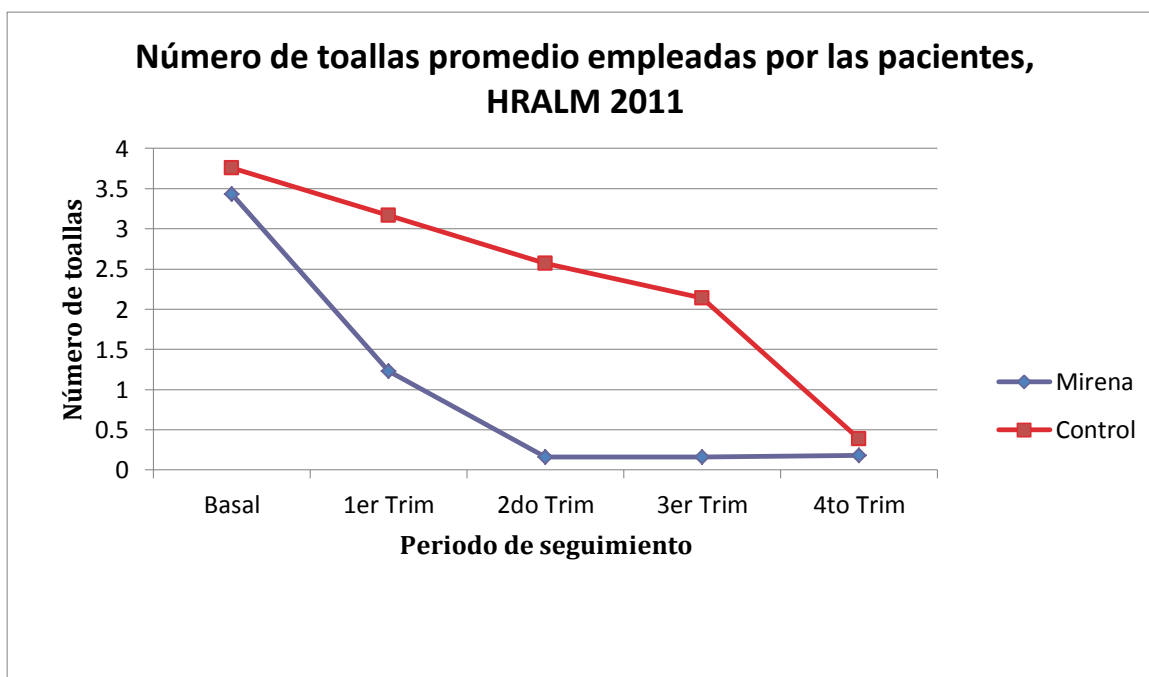
RESULTADOS

En total se incluyeron 30 pacientes en el grupo de intervención (DIU liberador de Levonorgestrel) y 30 pacientes en el grupo control (tratamiento convencional).

En promedio la edad de las pacientes del grupo de intervención fue de 43.06 años (desv. Est. 4.176 años), con un mínimo de 31 años y un máximo de 52 años; y una mediana de 43 años.

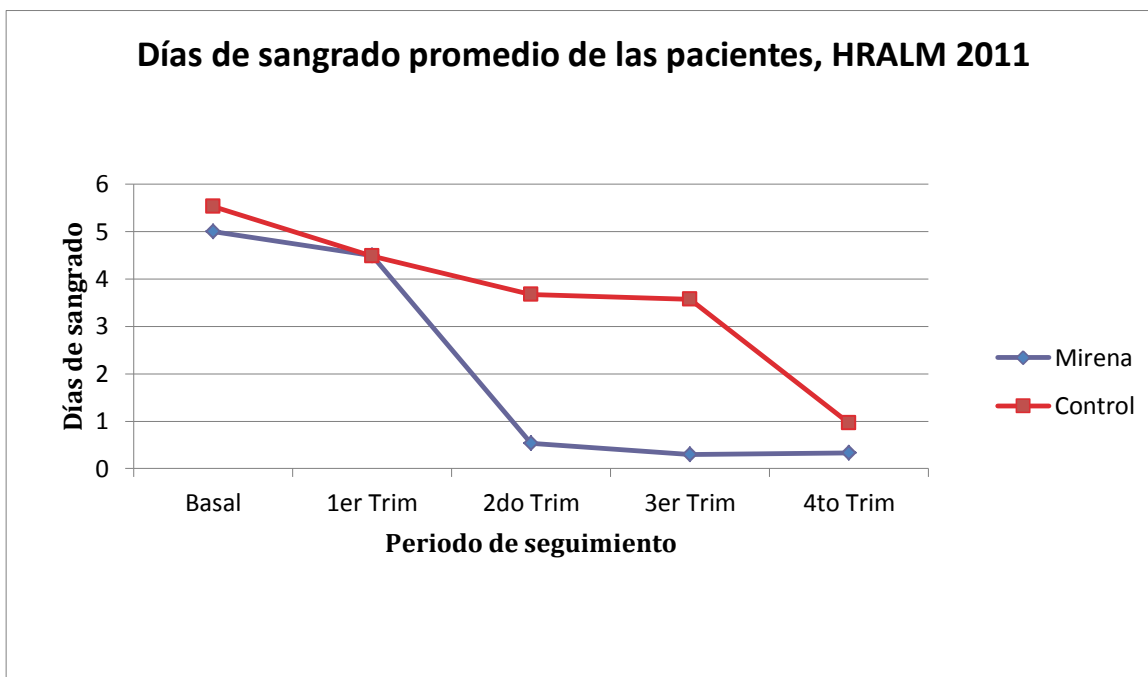
Mientras que en el grupo control en promedio la edad de las pacientes fue de 45 años (desv. Est. 3.205 años), con un mínimo de 40 años y un máximo de 52 años; y una mediana de 44 años.

TABLA 1 RESULTADOS EN NUMERO DE TOALLAS UTILIZADAS



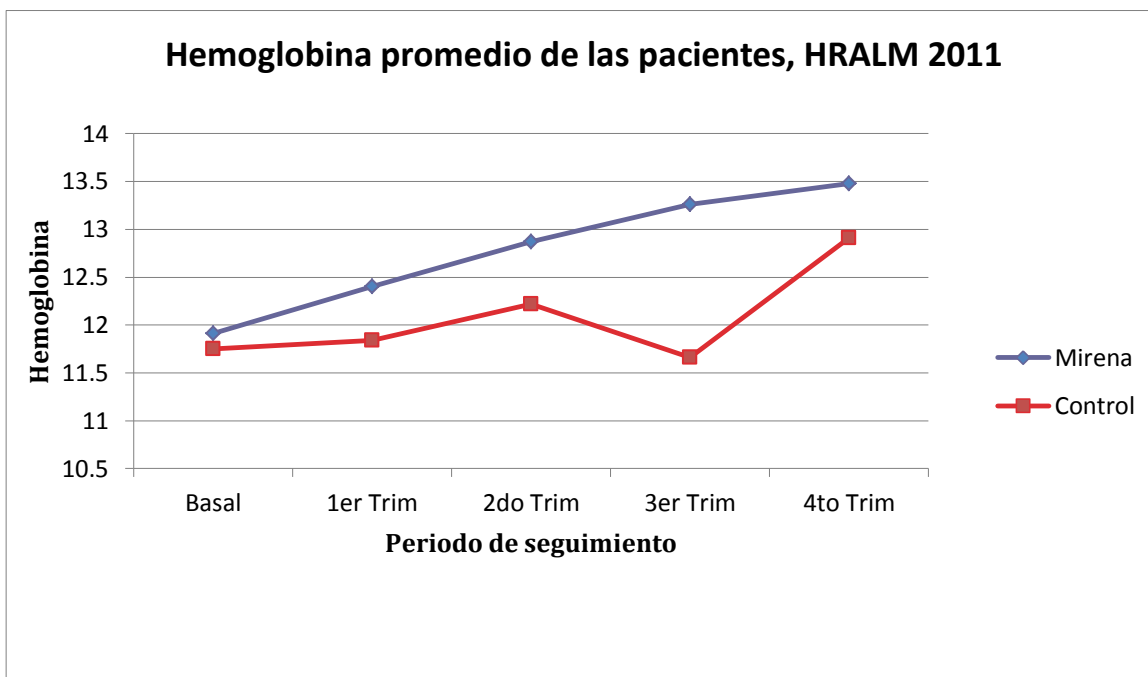
Toallas	DIU liberador de Levonorgestrel		Control		Prueba t de student Valor p
	Promedio	Desv. Est.	Promedio	Desv. Est.	
Basal	3.43	.103	3.76	.078	0.013
1er Trimestre	1.23	.078	3.17	.281	0.000
2do Trimestre	.166	.069	2.57	.346	0.000
3er Trimestre	.166	.069	2.14	.420	0.000
4to Trimestre	.185	.076	.392	.180	0.300

TABLA 2. RESULTADOS EN RELACION A DIAS DE SANGRADO



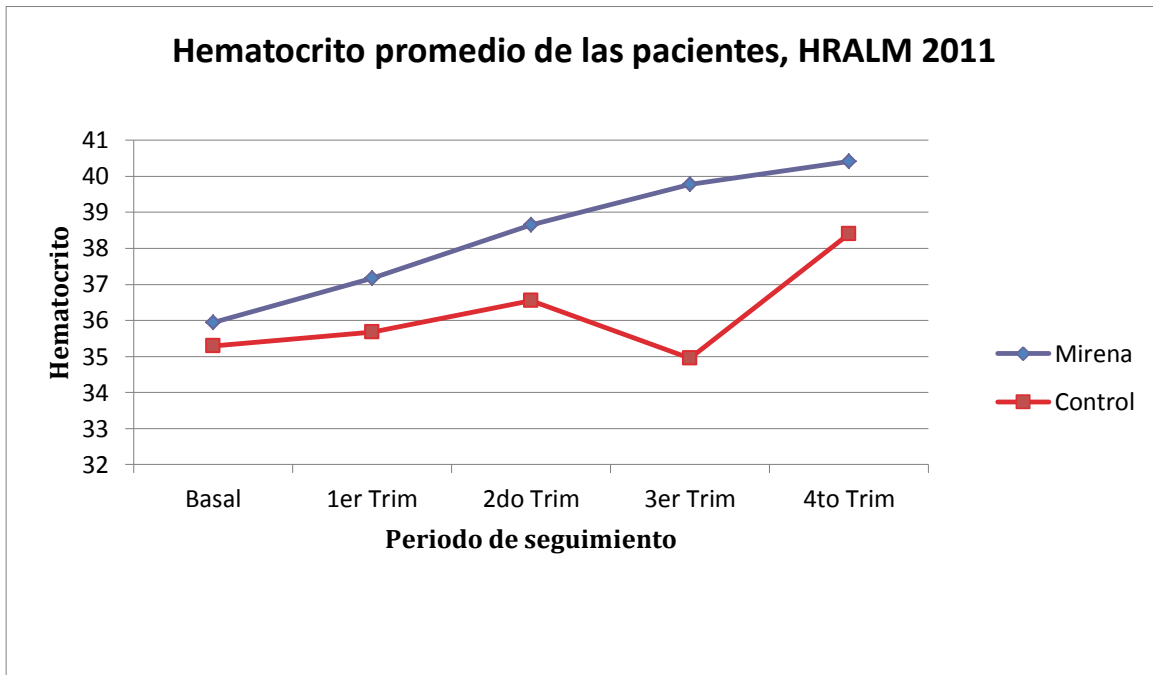
Días de sangrado	DIU liberador de Levonorgestrel		Control		Prueba t de student Valor p
	Promedio	Desv. Est.	Promedio	Desv. Est.	
Basal	5	1.965	5.53	2.096	0.313
1er Trimestre	4.5	1.570	4.48	2.707	0.976
2do Trimestre	.53	1.195	3.67	3.04	0.000
3er Trimestre	.3	.702	3.57	3.966	0.000
4to Trimestre	.33	.733	.96	2.168	0.157

TABLA 3. RESULTADOS EN NIVELES DE HEMOGLOBINA



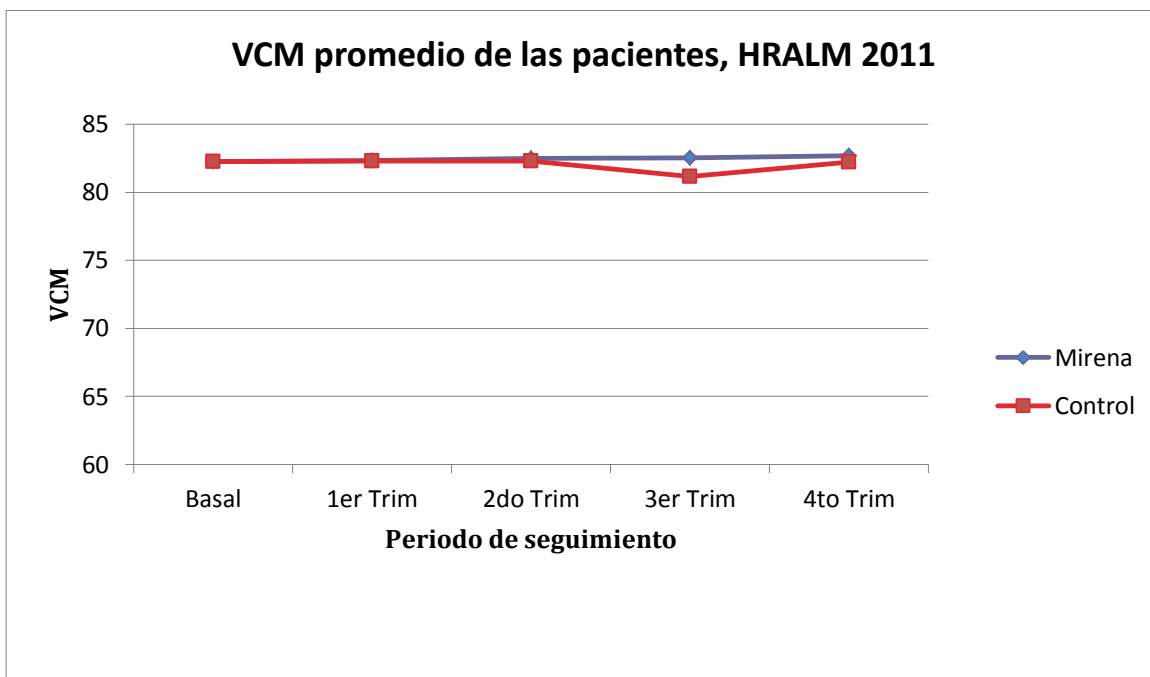
Hemoglobina	DIU liberador de Levonorgestrel		Control		Prueba t de student Valor p
	Promedio	Desv. Est.	Promedio	Desv. Est.	
Basal	11.91	1.230	11.75	1.190	0.610
1er Trimestre	12.4	1.206	11.84	1.182	0.081
2do Trimestre	12.87	.804	12.22	1.286	0.026
3er Trimestre	13.26	.713	11.66	1.475	0.000
4to Trimestre	13.48	.540	12.91	.914	0.023

TABLA 4. RESULTADOS EN NIVELES DE HEMATOCRITO



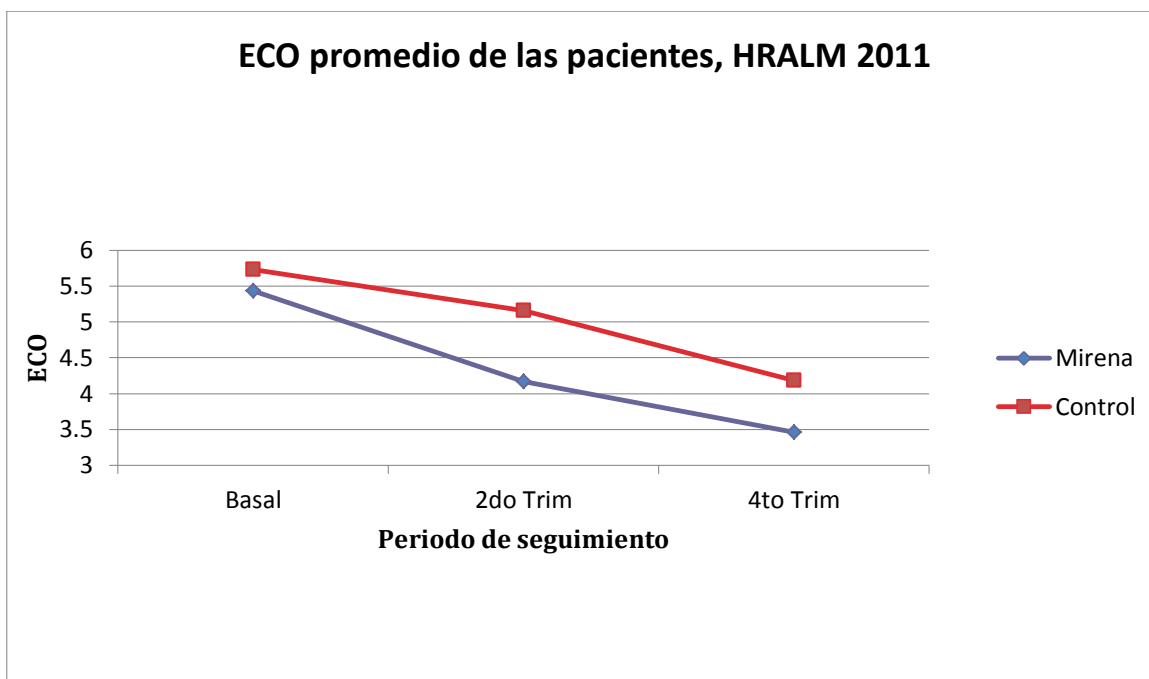
Hematocrito	DIU liberador de Levonorgestrel		Control		Prueba t de student Valor p
	Promedio	Desv. Est.	Promedio	Desv. Est.	
Basal	35.95	3.698	35.29	3.550	0.485
1er Trimestre	37.17	3.588	35.67	3.448	0.108
2do Trimestre	38.65	2.366	36.55	3.571	0.012
3er Trimestre	39.78	2.139	34.95	4.242	0.000
4to Trimestre	40.41	1.593	38.4	2.461	0.006

TABLA 5 RESULTADOS DE VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO



VCM	DIU liberador de Levonorgestrel		Control		Prueba t de student Valor p
	Promedio	Desv. Est.	Promedio	Desv. Est.	
Basal	82.27	2.906	82.27	2.906	1.000
1er Trimestre	82.34	2.823	82.28	2.957	0.9363
2do Trimestre	82.5	2.683	82.3	3.131	0.799
3er Trimestre	82.51	2.666	81.17	3.186	0.123
4to Trimestre	82.67	2.732	82.21	2.095	0.633

TABLA 6. RESULTADO DE ECO MEDIO ENDOMETRIAL



ECO	DIU liberador de Levonorgestrel		Control		Prueba t de student Valor p
	Promedio	Desv. Est.	Promedio	Desv. Est.	
Basal	5.43	.504	5.73	.449	0.018
2do Trimestre	4.166	.379	5.16	.857	0.000
4to Trimestre	3.459	.384	4.18	.752	0.000

Al finalizar el periodo de observación, del grupo tratado con el Dispositivo intrauterino liberador de levonorestel 22 de ellas cursaron con amenorrea, 5 mujeres continuaron con alteraciones en su patrón menstrual de tipo oligo menorrea y tres se retiraron del protocolo.

Mientras en el grupo control, 20 fueron sometidas a histerectomía abdominal como tratamiento definitivo para el control del sangrado uterino, 4 cursaron con amenorrea tras la aplicación de análogos de GNRH, 4 de ellas manejadas con progestinas mejoraron su patrón menstrual y dos se retiraron del protocolo.

Durante el periodo de observación comprendido, no se detectaron efectos adversos en el grupo de intervención.

Sin embargo en el grupo control, se registraron, efectos adversos en las pacientes tratadas con progestinas (incremento de peso, cefalea y náuseas) durante el tiempo en que se llevó el seguimiento. En pacientes tratadas con análogos de GNRH se documentaron efectos colaterales descritos en la literatura (síntomas vasomotores: insomnio, bochornos, labilidad emocional y resequeidad vaginal).

De las pacientes que fueron sometidas a histerectomía abdominal, 2 de ellas requirieron más de 5 días de hospitalización, las restantes únicamente 4 días, 7 de ellas fueron transfundidas en el transoperatorio o en el posoperatorio inmediato para mejorar sus condiciones hemodinámicas.

Las 20 pacientes que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, recibieron 28 días de licencia médica en promedio para recuperar condiciones aceptables para regresar a laborar.

DISCUSION

Respecto a los resultados obtenidos, las pacientes usuarias del Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, mejoraron su patron menstrual , permitiendo una recuperacion hemodinamica importante, en el periodo de tiempo establecido, sin documentarse efectos adversos derivados de su aplicación y de su uso.

Estos resultados coinciden con la literatura internacional consultada, (2,3,4,6,8,11,13,14,17,19).

Con respecto al número de toallas empleadas por las pacientes se encontraron diferencias estadísticamente significativas a partir del inicio del tratamiento hasta el 3er trimestre, dejando de ser significativas para el 4to trimestre debido al número de pacientes (66%) que requirieron como tratamiento HTA. TABLA 1.

En el caso de los días promedio de sangrado, sólo en el 2do y 3er trimestre se identificaron diferencias estadísticamente significativas. Siendo menor el número de días de sangrado para las pacientes en tratamiento con DIU liberador de Levonorgestrel que en las del grupo control. Para el 4to trimestre las diferencias se vuelven similares debido a que el 66% de las pacientes del grupo control ya se les había practicado una HTA. TABLA 2

La hemoglobina promedio de las pacientes al inicio del estudio se ubicó entre 11.75 y 11.91 en ambos grupos, incrementándose progresivamente los valores de hemoglobina en las pacientes en tratamiento con DIU liberador de Levonorgestrel hasta alcanzar en promedio 13.48, siendo significativamente mayores al grupo control a partir del 2do trimestre. TABLA 3

El hematocrito promedio de las pacientes presentó, como era de esperarse, un comportamiento similar al de la hemoglobina, donde a partir del 2do trimestre se identifican diferencias estadísticamente significativas. Las pacientes en el grupo que recibieron DIU liberador de Levonorgestrel alcanzaron valores de hasta 40.41 en promedio. TABLA 4

La VCM promedio de las pacientes no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes en ninguna de las mediciones. TABLA 5

Se le realizó ecografía a las pacientes al inicio del estudio, en el 2do y en el 4to trimestre; encontrando diferencias estadísticamente significativas en los tres momentos, manteniendo las pacientes que recibían DIU liberador de Levonorgestrel una medición promedio menor que los pacientes del grupo control. Teniendo para el 4to trimestre del estudio una medición promedio de 3.459. TABLA 6

Con estos resultados es posible rechazar la hipótesis nula en favor de la hipótesis alterna la cual establece que el uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel disminuirá el sangrado menstrual en pacientes perimenopausicas con alteraciones en su patrón menstrual del tipo menorragia en un lapso de 12 meses. Identificando la disminución del sangrado en especial a partir del 2do trimestre, con una concomitante mejoría en los valores de hemoglobina y hematocrito.

Las pacientes del grupo control lograron mejorar su grado de sangrado menstrual al someterse de manera consecutiva a HTA. Sin embargo, la realización de una HTA conlleva mayores costos a la institución de salud, así como potenciales riesgos para la salud de las pacientes; con lo cual es posible recomendar el empleo como terapéutica para tratar la menorragia en las pacientes perimenopáusicas, no sin antes ampliar el tamaño de muestra de las pacientes sometidas a este tratamiento en un estudio similar para darle mayor validez externa.

CONCLUSIONES:

Se comprobó de acuerdo a los resultados obtenidos la efectividad del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel en tratamiento de la menorragia en pacientes perimenopáusicas durante al menos 12 meses.

- 1) Mejora las condiciones en niveles de hemoglobina y hematocrito en pacientes con alteraciones en el patrón menstrual de tipo menorragia. Sin necesidad de aplicar hemoderivados.
- 2) No se logró establecer el uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel como tratamiento de primera elección en pacientes con diagnóstico de menorragia en el HRLALM, ya que el tamaño de la muestra aun es pequeño por la falta de disponibilidad del DIU liberador de levonorgestrel.
- 3) Se recomienda ampliar el tamaño de la muestra de las pacientes sometidas a este tratamiento para dar mayor validez externa.
- 4) No se presentaron efectos adversos durante el periodo de observación de 12 meses.
- 5) Se recomienda continuar el seguimiento en un periodo de tiempo más prolongado para evaluar efectos que pudiesen presentarse y que aun no se han documentado en la literatura.
- 6) Se propone como alternativa terapéutica en hospitales de menores recursos para el manejo de la menorragia y que no cuenten con la infraestructura para ofrecer tratamientos quirúrgicos.

ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL: ALTERNATIVA
TERAPEUTICA PARA LA MENORRAGIA EN PACIENTES PERIMENOPAUSICAS EN EL
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO.

Antecedentes hereditarios de importancia para el estudio.

Familiares con cancer cervicouterino	si	no	
Familiares con infeccion por HIV	si	no	
Familiares con problemas de cogulacion o anemia	si	no	

Antecedentes personales no patológicos de importancia para el estudio.

OCUPACION			
ESCOLARIDAD			
ESTADO CIVIL			
RESIDENTE DEL D.F	si	no	

Antecedentes personales patológicos de importancia para el estudio.

ANOMALIAS UTERINAS			
SIDA O HIV			
TRANSTORNOS DE LA COAGULACION			
ANTECEDENTE DE CANCER CERVICOUTERINO			
ANTECEDENTE DE ALGUN OTRO TIPO DE CANCER			
ANTECEDENTE DE CONSUMO DE DROGAS			
ALERGICOS (SILICONA, LEVONORGESTREL O POLIETILENO)			
CIRUGIAS ABDOMINO PELVICAS			

Antecedentes personales ginecoobstetricos de importancia para el estudio.

FLUJO MENSTRUAL ABUNDATE			
ANTECEDENTES OBSTETRICOS			
ECTOPICOS			
USO DE DIU			
MAS DE UNA PAREJA SEXUAL			
ABORTO O PERDIDA DE EMBARAZO EN LOS ULTIMOS DOS MESES			
EMBARAZO O SOSPECHA			
ENFERMEADES DE TRANSMISION SEXUAL			
ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA			
CIRUGIA UTERINA INCLUYENDO CESAREA			
PAP ANORMAL			
SANGRADO UTERINO INEXPLICABLE			

Antecedentes del padecimiento actual de importancia para el estudio.

FUM			
CICLOS			
PATRON MENSTRUAL			
NUMERO DE TOALLAS SANITARIAS			
DIAS DE SANGRADO			
DIAS ENTRE SANGRADO Y SANGRADO			
DISMENORREA			
USO DE MEDICAMENTOS PARA DISMEORREA			

Variables de la exploración física de importancia para el estudio.

ABDOMEN		
VULVA		
VAGINA		
CERVIX		
UTERO		
ANEXOS		

Variables de laboratorio y gabinete de importancia para el estudio.

BH	
PAP	
USG	

“DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL: ALTERNATIVA
TERAPEUTICA PARA LA MENORRAGIA EN PACIENTES PERIMENOPAUSICAS EN EL
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO”.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del
paciente _____

No. de expediente: _____

**POR MEDIO DE LA PRESENTE HAGO CONSTAR QUE HE RECIBIDO LA INFORMACIÓN
SOBRE LOS OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:
“DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL: ALTERNATIVA
TERAPEUTICA PARA LA MENORRAGIA EN PACIENTES PERIMENOPAUSICAS EN EL
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO”.**

Además he sido ampliamente informado de forma verbal y por escrito sobre los procedimientos que seré sometido y los riesgos eventuales que se pudieran presentar. Así mismo conozco sus ventajas y beneficios para mí en lo particular y para otros pacientes con padecimientos similares al mío.

Por otro lado, se me ha informado que la realización de los exámenes de laboratorio que se me harán no representarán en cargo económico para mí o mi familia, así mismo me queda claro que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme del mismo en el momento que yo lo juzgue conveniente.

Por lo anterior, doy mi autorización para que el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos puedan utilizar los datos incluidos en mi Historia Clínica así como los resultados de los análisis clínicos y de laboratorio que se realicen durante el estudio.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y Firma testigo

Nombre y Firma testigo

Fecha: _____

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Grimes, D, Lopez L, Carol Manion, Kenneth F. Shulz. Cocrane systematic reviews of IUD trial, USA, Contraception 75 (2007) S55 – S59.
- 2.- Milsom, I, et.al. The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in peri-menopausal women. Contraception 75 (2007), p. S152-S154.
- 3.- Kaunitz, A., et.al. Progestin releasing intrauterine system and leiomyoma. Contraception 75 (2007), p- S130-S133.
- 4.- Pakarinen, P., et.al. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. Contraception 75 (2007), p. S118-S122.
- 5.- Guttinger, A., et.al. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. Contraception 75 (2007), p. S93-S98.
- 6.- Xiao Bilian , et.al. Chinese experience with intrauterine devices. Contraception 75 (2007) p. S31-S34
- 7.- Nelson A. Contraindications to IUD and IUS use Harbor-UCLA Medical Center, USA, Contraception 75 (2007) S76 – S81
- 8.- Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects USA Contraception 75 (2007) S8 – S11
- 9.- Mansour D. Copper IUD and LNG IUS compared with tubal occlusion Newcastle Contraception and Sexual Health Services, UK Contraception 75 (2007) S144 – S151
- 10.- Takeshi Maruoa, Noriyuki Oharaa, Hiroya Matsuo, Qin Xua, Wei Chena. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas ,Japan, Contraception 75 (2007) S99 – S103
- 11.- Olav, Meirik. Intrauterine devices — Upper and lower genital tract infections Chile Contraception 75 (2007) S41 – S47
- 12.- Rezan A. Kadir, Chi C. Levonorgestrel intrauterine system: bleeding disorders and anticoagulant therapy London, UK Contraception 75 (2007) S123 – S129
- 13.- Pirjo, Inki. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, Germany Contraception 75 (2007) S161 – S166
- 14.- Kathryn M. Curtis, Polly A. Marchbanks, Herbert B. Peterson. Neoplasia with use of intrauterine devices USA, Contraception 75 (2007) S60 – S69
- 15.- Dirk Wildemeersch. New frameless and framed intrauterine devices and systems An overview Control Research, Belgium Contraception 75 (2007) S82 – S92
- 16.- John W. Townsenda, Roy Jacobstein. The changing position of IUDs in reproductive health services in developing countries: opportunities and challenges Reproductive Health, USA Contraception 75 (2007) S35 – S40
- 17.- Regine Sitruk-Ware. The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women Center for Biomedical Research Population Council, USA Contraception 75 (2007) S155 – S160
- 18.- Prager S., Philip D. Darney. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women Contraception 75 (2007) S12 – S15
- 19.- Bahamondes L, Petta A., Fernandes, Monteiro. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea Brazil Contraception 75 (2007) S134 – S139
- 20.- Váldes, Patricio, et. al. Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel: una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico. Rev. Chil. Obstet. Ginec. 2004, 69(1): 35-38