

ORIGINALES

## Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional

J. Lázaro, D. Rubio, J.J. Paniagua y L. Montoya

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

### SUMMARY

**Introduction:** Dysfunctional uterine bleeding is a common gynaecological condition for which medical treatment is often ineffective, and a large number of women undergo surgery.

**Objective:** To assess the effect of a levonorgestrel releasing intrauterine device in the management of menorrhagia.

**Material and methods:** The study included 47 premenopausal women with menorrhagia. Menstrual loss was estimated with a pictographic chart and the measurement of serum haemoglobin and ferritin levels preinsertion and at six and twelve months postinsertion. We also evaluated the degree of satisfaction with the treatment.

**Results:** Menstrual blood loss was significantly reduced after six months (70%) and after twelve months the reduction was 78%. There was a significant increase in serum ferritin during the first year. The degree of satisfaction was high.

**Conclusion:** The levonorgestrel releasing intrauterine device is an effective nonsurgical treatment for the management of dysfunctional uterine bleeding and seems to be an important alternative to oral medication.

### INTRODUCCIÓN

La hemorragia uterina disfuncional (HUD) puede definirse como una hemorragia excesiva (en intensidad o duración) de origen uterino, no debida a patología pélvica orgánica o alteración sistémica<sup>1</sup>. Es una de las causas más frecuentes de consulta ginecológica y, a pesar de tratarse de una afección benigna, conlleva

importantes repercusiones sanitarias y sociales, produciendo cierta ansiedad y una pérdida de la calidad de vida<sup>2</sup>.

El tratamiento inicial suele ser médico, mediante el empleo de agentes hormonales como los gestágenos<sup>3</sup> y los anticonceptivos hormonales combinados, reservando los agonistas del factor liberador de gonadotropinas (GnRH)<sup>4</sup> en pacientes próximas a la menopausia. Como tratamiento no hormonal se emplean los preparados de acción pretendidamente hemostática, como el ácido tranexámico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>5</sup>.

Los tratamientos farmacológicos presentan un bajo índice de éxito en los casos agudos, con una eficacia no demasiado elevada y un alto índice de recidivas. La necesidad de emplear tratamientos de larga duración, con sus consiguientes efectos secundarios y el incumplimiento generado, ha fomentado el desarrollo de la cirugía endometrial mediante técnicas endoscópicas<sup>6,7</sup>.

Actualmente disponemos de un nuevo tratamiento hormonal denominado genéricamente sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIL-LNG), que constituye una nueva alternativa a los tratamientos mencionados<sup>8</sup>. La liberación intrauterina de levonorgestrel suprime el crecimiento del endometrio<sup>9</sup>. Las glándulas endometriales se atrofian, la mucosa se adelgaza y el epitelio se vuelve inactivo<sup>9,10</sup>. La hemorragia producida por la descamación de este endometrio será menor de lo habitual. Andersson y Rybo fueron los primeros en comunicar una disminución de la cantidad y duración de los sangrados menstruales<sup>11</sup>. El objetivo de nuestro trabajo es valorar la efectividad de este tratamiento en la HUD.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se diseñó con carácter prospectivo en mujeres premenopáusicas con diagnóstico de HUD

Aceptado para su publicación el 7 de marzo de 2003.

remitidas para valoración de la ablación endometrial o histerectomía. A todas las pacientes se les realizó una historia clínica detallada, con exploración física y ginecológica, citología cervicovaginal, ecografía transvaginal, biopsia de endometrio e histeroscopia diagnóstica. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) y se calculó el volumen uterino. Realizamos determinaciones analíticas de hemoglobina, ferritina, estradiol y hormona foliculostimulante.

A las pacientes se les enseñó a valorar la pérdida sanguínea mediante la tabla pictográfica diseñada por Higham<sup>12</sup>, y se les entregaron las fichas gráficas y el material higiénico estándar a utilizar. La tabla pictográfica consiste en diagramas que representan impregnaciones de tres grados (ligero, moderado y grave) del material higiénico utilizado. Se asigna una puntuación de 1 para cada compresa ligeramente impregnada, 5 si la impregnación es moderada y 20 si está completamente impregnada. Para los tampones se asigna una puntuación de 1, 5 y 10. Una puntuación superior a 100 se considera diagnóstica de menorragia.

Se consideraron criterios de exclusión las anomalías de la morfología uterina (congénitas o adquiridas), la presencia de formaciones anexiales, la citología cervicovaginal patológica, la hiperplasia de endometrio, el diagnóstico de pólipos endometriales y el mioma uterino. También se excluyeron las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, antecedentes de trombosis, deseo de gestación y determinadas enfermedades asociadas (enfermedad renal o hepática, coagulopatías, epilepsia). Con estos criterios se incluyeron en el estudio 45 pacientes, de las cuales ninguna había recibido tratamiento hormonal en los 6 meses previos.

En la consulta se insertó un dispositivo intrauterino de liberación continua de 20 µg diarios de levonorgestrel (Mirena, Schering, Cicsa, España) en el plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación, sin profilaxis antibiótica y sin necesidad de anestesia. Se programó una revisión a las 6 semanas para comprobar la normoinscripción del dispositivo mediante la visualización de los hilos y el control ecográfico.

A los 6 y 12 meses se realizaron determinaciones analíticas de hemoglobina y ferritina, así como una nueva valoración de la pérdida sanguínea menstrual mediante la puntuación de la tabla pictográfica. Realizamos una encuesta para conocer el grado de satisfacción con el procedimiento.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows 10.0. La prueba de la t de Student se utilizó para valorar la asociación entre variables dicotómicas y cuantitativas. La prueba de U de Mann-Whitney se utilizó para muestras independientes.

TABLA I. Características clínicas

Edad <sup>a</sup> (años)	42 ± 3
Paridad <sup>a</sup> (número)	2 ± 1
Volumen uterino <sup>b</sup>	20 ± 15
IMC	27,1 ± 1,8

<sup>a</sup>media ± desviación estándar (DE); <sup>b</sup>volumen uterino: 0,5236 × diámetro longitudinal × transverso × anteroposterior; IMC: índice de masa corporal: peso (kg)/altura (m)<sup>2</sup>.

TABLA II. Determinaciones analíticas y tabla pictográfica

	ANTES DE LA INSERCIÓN	6 MESES	12 MESES
Hemoglobina (g/dl)	10,8 ± 0,7 (n = 47)	12,7 ± 0,9* (n = 43)	13,1 ± 0,8 (n = 43)
Ferritina (ng/dl)	22,3 ± 5,8 (n = 47)	27,2 ± 9,6* (n = 43)	38,4 ± 8,5 (n = 43)
Tabla pictográfica <sup>a</sup>	192 ± 41 (n = 47)	59 ± 31* (n = 41)	42 ± 23 (n = 40)

<sup>a</sup>Puntuación de la tabla pictográfica según Higham et al<sup>12</sup>. Datos presentados como media ± desviación estándar (DE). Comparación con valores preinserción: \*p < 0,01.

tes. La prueba de  $\chi^2$  fue utilizada para valorar la asociación entre variables cualitativas. Se fijó como grado de significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La distribución de las variables relativas a las características clínicas se expone en la tabla I, en la que destaca el IMC dentro de un rango de exceso de peso. En la tabla II se exponen las determinaciones analíticas de hemoglobina y ferritina, así como la puntuación de la tabla pictográfica. Se puede observar un incremento de 1,9 g/dl en la cifra de hemoglobina a los 6 meses y de 2,3 g/dl a los 12 meses. El incremento en los niveles de ferritina fue de 5,1 ng/ml a los 6 meses y de 16,1 ng/ml a los 12 meses. Se aprecia una disminución en la puntuación de la tabla pictográfica de 133 (70%) a los 6 meses y de 150 (78%) al año.

A los 6 meses, 4 pacientes no continuaron en el estudio: en dos casos por presentar sangrado intermenstrual, en un caso por dolor abdominal inespecífico y en otro caso por expulsión del dispositivo. En una paciente se le retiró el dispositivo a los 12 meses por deseo de gestación.

El éxito terapéutico (amenorrea, hipomenorrea y eumenorrea) se obtuvo en 37 pacientes (tabla III), y 6 pacientes presentaron hipermenorrea que requirió ablación endometrial. Un 72% de pacientes consideró que el método era bueno o muy bueno (tabla III).

**TABLA III. Patrón menstrual obtenido y grado de satisfacción**

PATRÓN MENSTRUAL	(N = 43)	GRADO DE SATISFACCIÓN	(N = 47)
Amenorrea	7 (16)	Muy bueno	9 (19)
Hipomenorrea	20 (46)	Bueno	25 (53)
Eumenorrea	10 (23)	Regular	5 (10)
Hipermenorrea	6 (14)	Malo	8 (17)

Valores en números absolutos, con porcentajes entre paréntesis.

## DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico de la HUD evita la cirugía, pero tiene efectos secundarios y, generalmente, sólo es eficaz durante la medicación. Existen distintas opciones terapéuticas, y en su elección se deben considerar distintos factores como la edad, la conveniencia de anticoncepción, las posibles contraindicaciones y la presencia de ciclos anovulatorios.

El SIL-LNG es un método anticonceptivo hormonal intrauterino con acción terapéutica en mujeres con menorragia<sup>8</sup>. La reducción del sangrado objetivado en nuestro estudio con este procedimiento fue del 70% a los 6 meses y del 78% a los 12 meses, cifras inferiores a las comunicadas por otros autores<sup>13,14,15</sup>. A los 6 meses observamos una recuperación de las cifras de hemoglobina con supresión del estado de anemia, y a los 12 meses observamos un incremento del 42% en las cifras de ferritina, traduciendo una recuperación en los depósitos de hierro.

Milsom<sup>13</sup> compara el efecto terapéutico del dispositivo con un antiinflamatorio no esteroideo y con el ácido tranexámico, y concluye que el SIL-LNG es el único que reduce el sangrado por debajo de 80 ml, cifra considerada el límite de la normalidad. Los progestágenos son los productos más frecuentemente utilizados, y ello a pesar de su comprobada ineficacia cuando se utilizan exclusivamente en la fase luteínica del ciclo; sin embargo, Irvine<sup>15</sup> no encuentra diferencias estadísticamente significativas con el dispositivo si se administra durante 21 días en cada ciclo.

La reducción del sangrado menstrual con el SIL-LNG es inferior a la comunicada con la ablación endometrial<sup>16,17,18</sup>; sin embargo, el dispositivo es un método reversible con posibilidad de gestación posterior<sup>19</sup>, y puede ser una alternativa válida en mujeres más jóvenes con deseo de gestación posterior.

La inserción del dispositivo origina un patrón de sangrado predecible, pudiendo aparecer hemorragias irregulares en los tres primeros meses, con un volumen hemorrágico que disminuye gradualmente. En nuestro estudio dos pacientes decidieron abandonar el

método debido a la persistencia de sangrados intermenstruales. Hasta un 16% presentaron amenorrea, por lo que es conveniente informar a la paciente de la posibilidad de estos trastornos.

Los efectos secundarios suelen ser transitorios y aparecen en los primeros meses. Pueden referir cefalea y tensión mamaria<sup>20</sup>. Una paciente presentó dolor abdominal inespecífico que obligó a la retirada del dispositivo.

La posibilidad de expulsión es similar a la de otros dispositivos intrauterinos, aunque Barrington<sup>21</sup> comunicó que la expulsión se puede producir hasta en un 12% de mujeres. Nosotros tuvimos un caso de expulsión en una mujer con intenso sangrado, y esta apreciación ha sido comunicada por otros autores, que sugieren la utilización de análogos de GnRH preinserción en estas mujeres<sup>21</sup>. Otros consideran fundamental situar el dispositivo en posición fúndica con la finalidad de asegurar una exposición homogénea del endometrio al gestágeno, obteniendo la máxima eficacia y previniendo la expulsión.

El grado de satisfacción con el procedimiento fue elevado (72%), con una alta tasa de continuidad. Lätt-teenmäki<sup>22</sup> comunicó que hasta un 64% de mujeres cancelaron la decisión de histerectomía a los 6 meses, y en la serie de Barrington<sup>21</sup>, al cabo de un año hasta un 82% fueron borradas de la lista de espera quirúrgica para ablación endometrial o histerectomía.

Consideramos que el SIL-LNG es un procedimiento sencillo y eficaz en el tratamiento de la HUD, sus resultados son reproducibles y, por tanto, es una técnica aplicable en países con escasos medios, sin medios suficientes para cirugía endoscópica, en mujeres con contraindicación quirúrgica y en mujeres más jóvenes con deseo de conservar la fertilidad.

## RESUMEN

La hemorragia uterina disfuncional es un trastorno ginecológico frecuente en el que los tratamientos médicos son a menudo inefectivos y un gran número de mujeres se somete a cirugía. Intentamos valorar el efecto de un sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel en el tratamiento de la menorragia.

Se incluyen 47 mujeres premenopáusicas con menorragia. La pérdida menstrual fue estimada mediante una tabla pictográfica y los niveles séricos de hemoglobina y ferritina antes de la inserción y a los 6 y 12 meses postinserción. Valoramos el grado de satisfacción con el tratamiento.

La pérdida sanguínea menstrual se redujo de forma significativa después de 6 meses (70%), y a los 12 meses la reducción fue del 78%. Apreciamos un in-

creimiento significativo de la ferritina sérica durante el primer año. El grado de satisfacción fue elevado.

El sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel es un efectivo tratamiento no quirúrgico en el manejo de la hemorragia uterina disfuncional y se convierte en una alternativa importante a la medicación oral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:788-93.
- Wood C. The association of psycho-social factors and gynaecological symptoms. *Aust Fam Physician* 1978;7:471-8.
- Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestagens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- Colacurci N, De Placido G, Galasso M, Mollo A, Perino A, Cittadini E. The use of GnRH agonists depot for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Acta Eur Fertil* 1991;22:229-31.
- Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:645-8.
- Kochli OR. Endometrial ablation in the year 2000—do we have more methods than indications? *Contrib Gynecol Obstet* 2000;20:91-120.
- Lázaro J, González Bernal M, Montoya L, Repollés M. Ablación endometrial: ¿cuál es la mejor alternativa? *Cienc Ginecol* 2002; 4:208-17.
- Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:74-86.
- Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001;16:2103-8.
- Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T, et al. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:235-41.
- Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:690-4.
- Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:734-9.
- Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 879-83.
- Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995;51:231-5.
- Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:592-8.
- Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Coztesi 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.
- Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001;76:304-9.
- 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.
- Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel releasing intrauterine device and NOVA T. *Contraception* 1992;45:575-84.
- Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Annals of Medicine* 1990;22:85-90.
- Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:614-6.
- Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998;316:1122-6.