

ARTICULO ORIGINAL

5 años de Experiencia en la Utilización del Dispositivo Intrauterino liberador de Levonorgestrel.

5 years of experience in the use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device.
Rodrigo Arturo Berni Clebsch, Daniel Wilfrido Taboada Wagener, Walter Eberth Gibert, Zully Benitez Roa.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el índice de éxito y los factores asociados en el uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LVN).

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo, analítico experimental. Se recogieron datos de las pacientes ingresadas en el Servicio de Ginecología del HCIPS de febrero del 2007 a febrero del 2012 que se colocaron DIU-LVN y se realizó seguimiento a través de consultas ambulatorias.

Resultados: Un total de 190 casos fueron seleccionados de forma aleatoria de 440. 60 casos fueron realizados en los años 2007 y 2008 sin evaluación histeroscópica de la cavidad endometrial 380 casos en los años 2009, 2010 y 2011 con evaluación histeroscópica, no considerando aptas para colocación pacientes con miomas submucosos irresecables. Edad de colocación: media de 42,9 años. Motivos: 92,6% HUA (61,6% miomas, 9,5% submucosos). Patologías asociadas: 31,1% HTA, 23,7% Diabetes Mellitus (DM), 34,2% Hipotiroidismo, 7,9% Hipotiroidismo y DM asociados 2,6% Anticoaguladas, 2,6% Endometriosis. Considerando la posición del útero, la situación de RVF resulto en un RR de 0,75, (IC: 0,41-1,38) y P: 0,33. La presencia de miomas en las pacientes que mantienen su SIU-LVN registró un RR de 1,26 (IC: 0,82-2,95) y una P: 0,28; comparando el IMC, las que presentaron IMC mayor a 25 obtuvo un RR 1,6 (IC: 0, 72-1,87) con P: 0,5. La presencia de hipertensión resulto un RR 1,14 (IC: 0,74-1,74) con P: 0,55. 37,4% con HSC previa. Hallazgos: 8,4% miomas submucosos y 3,7% pólipos endometriales. 76,8% tenían biopsia endometrial previa: 12,1% con hiperplasia endometrial simple sin atipias, 4,2% pólipo endometrial y el 60,5% normal. La histerometría a la colocación: promedio 9 cm. 70,6% mantienen su dispositivo, 3,2% con descenso y recolocación del mismo dispositivo por histeroscopia, 19,4% expulsó el dispositivo y 10% se retiró voluntariamente. De las que no mantienen su SIU-LVN 15,8% tuvieron una histerectomía, 2,6% se recoloco por segunda vez luego de una expulsión (todas mantienen su dispositivo), 2,6% fueron sometidas a una miomectomía por histeroscopia, 4,2% cambiaron a ACO, 3,7% entraron en menopausia, y 68,9% abandonaron tratamiento. Una tasa de éxito total del 76,3%, desglosada por año, éxito: 2007-2008 del 25%, 2009 del 69,5%, 2010 del 72% y 2011 Conclusión: Consideramos que estos dispositivos constituyen una opción más segura y de menor costo, con un buen índice de éxito, y una gran aceptación por parte de las pacientes y evita someterlas a procedimientos quirúrgicos mayores. Una evaluación histeroscópica previa a la colocación del dispositivo permite una mejor selección de las pacientes para colocación del dispositivo mejorando su tasa de éxito global. Aunque el dispositivo haya sido expulsado espontáneamente o se encuentre descendido, una segunda colocación o una reubicación por histeroscopia ha demostrado excelentes resultados.

Palabras Claves: Dispositivo intrauterino, levonorgestrel, Mirena

ABSTRACT

Objective: To determine the success rate and associated factors in the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LVN-RIS).

Materials and Methods: Prospective study. 190 cases were selected at random for study from 440 to who the SIU-LVN where applied in the Gynecology Service of the HCIPS from February 2007 to February. Two groups where created: one with supposed high risk of failure of the treatment and one group with

* Departamento de Ginecología y Obstetricia. Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Raúl Cubas". Instituto de Previsión Social. Asunción – Paraguay.

supposed high chances of success. The monitoring was done through the outpatient visits.

Results: A total of 190 cases were selected at random from 440. 60 cases were performed in 2007 and 2008 without hysteroscopic evaluation of the endometrial cavity 380 cases in 2009, 2010 and 2011 with hysteroscopic evaluation, considered not suitable for LVN-RIS patients with unresectable submucosal fibroids. Placement age: mean 42.9 years. Diagnosis: HUA 92.6% (61.6% fibroids, submucosal 9.5%).

Associated diseases: hypertension 31.1%, 23.7% diabetes mellitus (DM), hypothyroidism 34.2%, 7.9% hypothyroidism and 2.6% associated DM anticoagulated, 2.6% endometriosis. Considering the position of the uterus, the situation of RVF resulted in an RR of 0.75 (CI: 0.41 to 1.38) and P: 0.33. The presence of fibroids in patients who maintain their LVN-IUS showed a RR of 1.26 (CI: 0.82 to 2.95) and P: 0.28, comparing BMI, who had BMI greater than 25 RR was 1.6 (CI: 0.72 to 1.87) with Q: 0.5. The presence of hypertension resulted RR 1.14 (CI: 0.74 to 1.74) with P = 0.55. 37.4% with previous HSC. Findings: 8.4% and 3.7% submucosal fibroids endometrial polyps. 76.8% had prior endometrial biopsy: 12.1% with simple endometrial hyperplasia without atypia, endometrial polyp 4.2% and 60.5% normal results.

Hysterometry: mean of 9 cm. Patients who maintain their LVN-RIS: 70.6%, 3.2% with descended device and repositioning of the same by hysteroscopy, 19.4% expelled the device and 10% withdrew voluntarily. Of those who do not maintain their LVN-RIS 15.8% had a hysterectomy, 2.6% was repositioned for the second time after an expulsion (all keep their device), 2.6% underwent a myomectomy by hysteroscopy, 2% moved to oral contraceptives, 3.7% entered menopause, and 68.9% abandoned treatment. A total success rate of 76.3%. Success by year: 2007-2008: 25%; 2009: 69.5%; 2010: 72% and 2011: 83%.

Conclusion: We believe that these devices are a safe and cheap treatment option, with a good success rate, and a high acceptance by patients, and avoid subjecting them to major surgical procedures. Hysteroscopic evaluation prior the placement of the device allows a better patient selection and improves its overall success rate. Even is this device descend or is expelled spontaneously, a second placement or relocation by hysteroscopy shows excellent results.

Keywords: levonorgestrel releasing intrauterine system, Mirena

INTRODUCCION

El dispositivo intrauterino liberador de la hormona levonorgestrel (DIU-LVN) en un sistema relativamente nuevo en la práctica médica, cuyo fin inicial ha sido su utilización como método anticonceptivo, y que actualmente se ha expandido más su utilización como tratamiento de las alteraciones del ciclo menstrual sobre todo para las hipermenorreas. Aunque con un costo más elevado que otros métodos hormonales, el SIU-LVN ha tenido una gran aceptación por las pacientes, aun más que otros métodos similares como son los implantes subdérmicos. Este método anticonceptivo y de regulación del sangrado menstrual cuantioso o muy frecuente cuenta con los beneficios de ser un método que brinda protección por largo plazo (aproximadamente 5 años), que no depende de la usuaria para el éxito del mismo, y de presentar un bajo índice de complicaciones durante su utilización.

La implementación de este dispositivo en el sistema público de salud es algo relativamente nuevo ya que anteriormente su aplicación estaba limitada al sector privado debido al costo elevado que lo tornaba poco accesible.

El uso de este dispositivo en el tratamiento de las hemorragias uterinas anormales reviste gran utilidad al evitar los tratamientos quirúrgicos mayores de gran complejidad como la histerectomía, que además de significar riesgos incluso vitales para la paciente, o los que sobrevienen por tratarse de una cirugía mayor, también implica un gasto mayor al sistema público.

Uno de los dispositivos mas comercializados y el único accesible en nuestro país es el Mirena® (nombre comercial), producto de los laboratorios BAYER® es un sistema intrauterino liberador de hormonas que fue creado como un método anticonceptivo de larga duración. Se compone de un pequeño plástico flexible en forma de T con unas placas de polimetilsiloxano que contienen levonorgestrel (LNG). Después de la inserción en el útero, el sistema intrauterino libera levonorgestrel a la velocidad inicial de 20 mg / día en la cavidad uterina hasta los primeros 5 años⁽¹⁾.

El concepto de la administración intra-uterina de la progesterona para la anticoncepción fue introducido en los EE.UU. en la década de 1970. Posteriormente, el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel fue también ideado en Finlandia para la anticoncepción en 1990 y actualmente es comercializado en la mayoría de los países europeos desde mayo de 1995⁽²⁾. Actualmente es ampliamente utilizado en el mundo por sus excelentes beneficios anticonceptivos. Con el tiempo, beneficios para la salud no relacionados con su acción de anticonceptivos, secundarios al efecto de la acción local de la progesterona sobre el endometrio han sido observados e investigados, lo que ha apoyado el uso del sistema liberador de levonorgestrel para la menorragia, especialmente menorragia idiopática ⁽³⁾ y el tratamiento de otras patologías endometriales.

Actualmente existen cuatro tipos de sistemas intrauterinos: Progestasert®, Mirena®, Mirena(ML)® y FibroPlant®. Los dos últimos se encuentran aún en fase de pruebas clínicas. El sistema Mirena® (DIU-LNG) tiene un marco en forma de T (basado en el DIU Nova T) de 32 mm por 32 mm de polietileno rodeado por un manguito de elastómero en su parte vertical. Este manguito es una mezcla 1:1 de 52 mg de levonorgestrel y polimetilsiloxano. La membrana (también hecho de polimetilsiloxano) permite una liberación controlada de 20 mcg de levonorgestrel diariamente a una velocidad constante durante 5 años ⁽⁴⁾. La tasa disminuye lentamente a 15 mcg por día después de los 5 años y luego a menos de 12 mcg por día después de los 7 años. Tanto los niveles séricos e intra-uterinos permanecen constantes durante la vida útil del dispositivo en un individuo. Los niveles séricos varían de 0,3 a 0.6mmol / l.

La alta concentración de levonorgestrel (LNG) en el endometrio regula los estrógenos y los receptores de progesterona del endometrio, lo que hace que el endometrio quede insensible al E2 en la circulación (suprimiendo de este modo el crecimiento del endometrio). Después de sólo un par de meses de uso de Mirena®, las glándulas del endometrio sufren atrofia, el estroma se decidualiza, la mucosa se adelgaza y el epitelio se vuelve inactivo.

Los cambios vasculares son el engrosamiento de las paredes arteriales, la supresión de las arteriolas espirales y trombosis capilar mediante su interacción con numerosos factores angiogénicos ⁽⁵⁾. Los cambios endometriales son uniformes dentro de 3 ciclos después de la inserción del sistema y no hay cambios histológicos a más largo plazo. Los moduladores bioquímicos muestran una reducción de la proliferación celular y un aumento en la muerte celular programada lo que resulta en una reducción en el espesor del endometrio. Estos cambios son reversibles aún después del uso a largo plazo; la menstruación normal se restaura un mes después de la eliminación del sistema, también se recupera la fertilidad normal ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾.

El principio fundamental de los beneficios para la salud no anticonceptivos de la SIU-LNG se basa en esta supresión del endometrio y éstos incluyen efectos beneficiosos sobre la menorragia, en el tratamiento de la hiperplasia endometrial, de la endometriosis, los miomas y sus síntomas. Otros de los beneficios de salud incluyen una reducción en la enfermedad inflamatoria pélvica y el embarazo ectópico y una posible aplicación en el tratamiento de los síndromes premenstruales ⁽⁴⁾. Se ha hallado un mejoramiento de la calidad de vida mayor que frente a los procedimientos quirúrgicos ⁽⁹⁾.

OBJETIVOS

- Determinar el índice de éxito y fracaso del SIU-LVN comparando la población con evaluación y sin evaluación histeroscópica previa de la cavidad uterina.
- Identificar factores relacionados con el éxito o el fracaso del SIU-LVN.
- Evaluar la evolución de las pacientes post expulsión o retiro del dispositivo.

MATERIALES Y METODOS

Estudio de diseño prospectivo, experimental analítico. Se realizó un muestreo aleatorio de las pacientes que se hayan colocado un DIU-LVN en el Servicio de Ginecología del Hospital Central "Dr. Emilio Cubas" del Instituto de Previsión Social en el periodo comprendido entre el 1º de febrero del 2007 al 1º de febrero del 2012 y que hayan acudido a sus consultas de control ambulatorio hasta después de enero del 2012 o hasta que se hayan realizado una histerectomía.

Se realizó un muestreo aleatorio simple de 190 casos sobre 440 presentes, con un porcentaje esperado de éxito del 85% con un mínimo aceptable de 80% alcanzando un índice de confianza del 98%.

Se ha dividido a la población en dos grupos, el 1º grupo que corresponde a la población de los años 2007 y 2008, donde se solicitó como requisitos de colocación del DIU-LVN una ecografía ginecológica transvaginal, un frotis y cultivo de secreción vaginal, un estudio del cuello uterino, en caso de una alteración ecográfica endometrial fueron sometidas a una biopsia endometrial por aspiración, vaginosis y vaginitis tratadas y estudio del cuello uterino debía ser no patológico.

En la población de los años 2009, 2010 y 2011 se solicitó como requisitos de colocación del DIU-LVN una ecografía ginecológica transvaginal, un frotis y cultivo de secreción vaginal, un estudio del cuello uterino, en caso de una alteración ecográfica endometrial las pacientes fueron sometidas a una histeroscopia diagnóstica y biopsias del endometrio según se requirieron, vaginosis y vaginitis tratadas y estudio del cuello uterino debía ser no patológico, en este grupo las pacientes con miomas submucosos irrecesables fueron consideradas no aptas para colocación del DIU-LVN.

Las variables investigadas en ambos grupos fueron edad, patologías asociadas, motivo de colocación del dispositivo, posición del útero, tamaño del útero por histerometría, tiempo de tenencia del SIU-LVN, pérdida del dispositivo ya sea por expulsión o retiro voluntario, motivo del retiro voluntario, tratamiento posterior al retiro.

Los datos obtenidos fueron almacenados en el programa Excel™ y se procesaron con el programa EPI-INFO™.

Se mantuvieron confidenciales los datos personales de todos los pacientes para respetar la privacidad de los mismos y se contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Previsión Social.

RESULTADOS

Hemos estudiado 190 casos de 440 pacientes a las que les fueron colocados el SIU-LVN. La edad de las mismas en el momento de colocarse el SIU-LVN correspondió a una media de 42,9 años en un rango entre 27 y 56 años. En los motivos de colocación del dispositivo encontramos que el 92,6% fue por hemorragia uterina anormal, de las cuales 61,6% eran portadoras de miomas, con un 9,5% de miomas de localización submucosa. De las patologías asociadas, el 31,1% de las pacientes presentaba Hipertensión crónica, 23,7% Diabetes Mellitus, 34,2% Hipotiroidismo, 7,9% Hipotiroidismo y Diabetes Mellitus asociado, 2,6% eran pacientes anticoaguladas. (Gráfico 1).

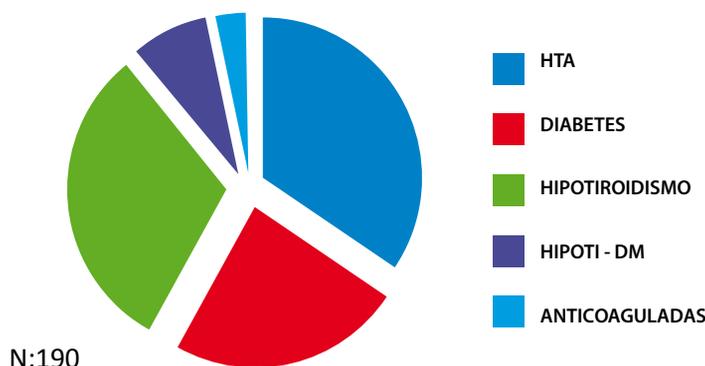


Gráfico 1. Patologías asociadas presentes en las pacientes.

Considerando el índice de masa corporal (IMC) se vio que el 28,9% de las pacientes presentaban un IMC menor a 25, y el 53,6% IMC menor a 30. Un total de 71 pacientes 37,4% fueron sometidas a una

histeroscopia previo a la colocación del dispositivo, habiéndose encontrado en 8,4% miomas submucosos resecables y fueron resecados, y 3,7% pólipos endometriales que fueron resecados.

Fueron 146 pacientes (76,8%) las sometidas a una biopsia endometrial previa a la colocación del SIU-LVN donde en el 12,1% fueron diagnosticadas de hiperplasia simple sin atipias, 4,2% pólipo endometrial y el 60,5% con resultado normal. (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de biopsias endometriales previa a la colocación del SIU-LVN.

Resultados de Biopsias	Hiperplasia Endometrial Simple sin Atipias	Pólipo Endometrial Benigno	Resultado no Patológico	Sin Biopsia
Número de Pacientes	23	8	115	44

N:190

La posición del útero en el momento de la colocación correspondía en el 81% a antero verso flexión (AVF) y 18,4% a retro verso flexión (RVF). La histerometría practicada reveló un promedio de 9 cm.

Al evaluar el éxito del dispositivo, encontramos que 70,5% de las pacientes mantenían su dispositivo después de la colocación, de las cuales 3,2% necesito una recolocación del mismo por histeroscopia por descenso del SIU-LVN; el 19,4% expulsó el dispositivo y 10% se retiró voluntariamente.

De las pacientes que no mantuvieron su SIU-LVN, 16,8% fueron sometidas a una histerectomía, 2,1% se recoloco por segunda vez luego de una expulsión y todas mantenían su dispositivo hasta el día de la fecha. Se vio además que el 2,1% fueron sometidas a una miomectomía por histeroscopia, 4,2% cambiaron a anticonceptivos orales, 2,1% entraron en la menopausia, y 72,7% abandonaron tratamiento. (Grafico 2).

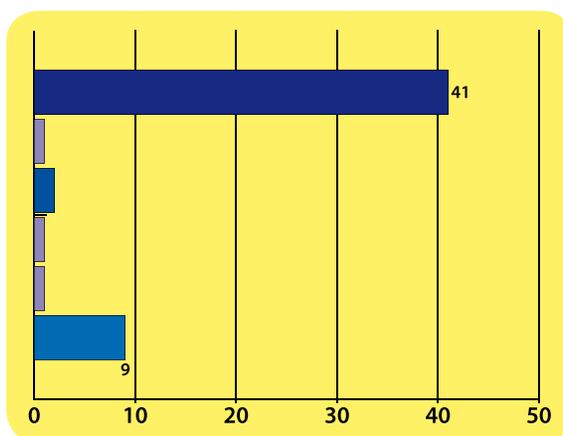


Grafico 2. Manejo post expulsión o retiro voluntario del SIU-LVN

Los resultados encontrados dan una tasa de éxito total del SIU-LVN de 76,3%; sobre este resultado cabe resaltar que la tasa de éxito por año fue en aumento ya que al desglosar los resultados por año se ve que en el 2007 y 2008 el éxito fue del 25%, en el 2009 del 69,5%, en el 2010 del 72% y del 2011 del 83%, lo que demuestra que una evaluación de la cavidad en caso necesario para realizar una mejor selección de las pacientes disminuye el riesgo de expulsión o de retiro por insatisfacción del método. (Grafico 3)

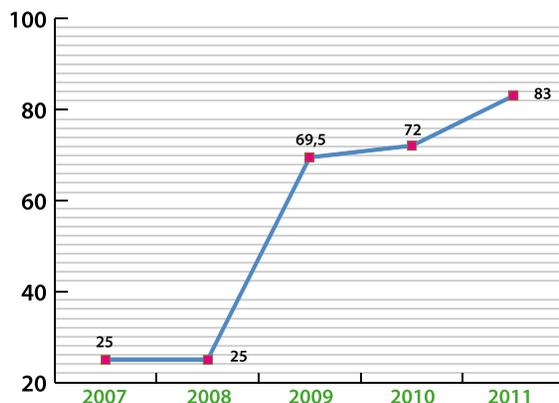


Grafico 3. Tasa de éxito del SIU-LVN por año.

El tiempo de tenencia del SIU-LVN fue en promedio para el año 2007 de 3,8 meses; para el año 2008 de 14,4 meses; para el año 2009 de 29,6 meses en 36 meses de evaluación; para el año 2010 de 19,5 meses en 24 meses de evaluación y para el año 2011 un promedio de 6,3 meses en 12 meses de evaluación.

Considerando la posición del útero en AVF o RVF, la situación en RVF resulto en un RR de 0,75, (IC: 0,41-1,38) y P: 0,33. De las pacientes que mantienen su SIU-LVN, comparando la presencia de miomas o no, obtuvo un RR de 1,26 (IC: 0,82-2,95) y una P: 0,28. Comparando el IMC, las pacientes que presentaron un IMC mayor a 25 registraron un RR 1,6 (IC: 0, 72-1,87) con P: 0,5. La presencia de hipertensión resulto en un RR 1,14 (IC: 0,74-1,74) con P: 0,55. (Grafico 4)

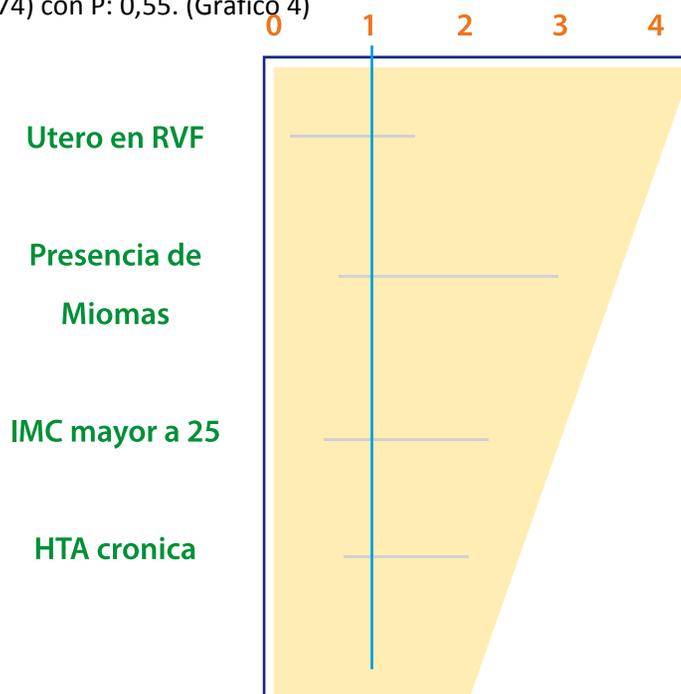


Grafico 4. Riesgo relativo de expulsión del SIU-LVN de cada una de las variables.

DISCUSIÓN

El rango etario de colocación del sistema liberador de levonorgestrel (SIU-LVN) encontrado en este estudio es similar al de pocos trabajos realizados^[13], destacando que 22 de nuestras 190 pacientes (11%) tenían

más de 50 años al momento de su colocación. 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 [16, 18, 19, 21]. No obstante han comenzado a aparecer crecientes reportes en la literatura internacional en fecha reciente que abogan por plantearse que muchas adolescentes podrían beneficiarse del uso de los DIU, incluyendo el Mirena [25,26].

En tanto que en motivos de la colocación del sistema intrauterino, la hemorragia uterina anormal fue el principal como resultado de este trabajo. Este resultado es muy variable comparando con el de otros trabajos probablemente porque depende tanto de la época, del objetivo del trabajo y de la población enfocada. En fechas recientes se ha sumado su uso como opción al tratamiento quirúrgico mediante histerectomía en el manejo de miomatosis uterina [19,21]. Además en lo relativo al uso de Mirena para el tratamiento de la hemorragia uterina anormal en otros trabajos, se comparan sus resultados con los obtenidos con la ablación endometrial [27,28].

Si bien menos de la mitad de nuestras pacientes fueron sometidas a histeroscopia previa, sin embargo casi todas se realizaron legrado biopsico previa colocación, la mayoría de las cuales con resultado anatomopatológico normal, lo cual tiene coincidencia con otros trabajos similares [13]. En nuestra experiencia hemos utilizado el sistema liberador de levonorgestrel como tratamiento de la hiperplasia simple sin atipias, sin embargo en otros trabajos científicos, 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 [24].

En cuanto al éxito del dispositivo como tratamiento de la miomatosis uterina en la mayoría de los otros trabajos similares, si bien tuvieron resultados muy variados, se puede sospechar que su significancia estadística fue poco sostenible ya que en ningún caso la mejoría, aunque hubiera, fue importante [11,12,13]. En el presente trabajo dicha variable no fue enfocada, pero la presencia de miomatosis submucosa debe ser evaluada por histeroscopia.

Finalmente, analizando el tiempo de tenencia del SIU-LVN, fueron analizados en grupos por año de colocación, notándose que en el 2009 hubo mucho mayor promedio de tenencia que en otros años. Sin embargo debe considerarse que en los años 2010 y 11 la mayoría de las pacientes siguen portando el dispositivo, por lo que resulta inaplicable la comparación del tiempo de tenencia entre dichos años.

En otros trabajos similares pocas son las pacientes que abandonan el protocolo de seguimiento, y la mayoría de ellas continúan portando el dispositivo al momento de la presentación del trabajo, pero cabe mencionar que la mayoría de dichos trabajos siguen a la paciente por un tiempo menor.

CONCLUSION

Determinamos que los dispositivos de SIU-LVN tienen un potencial mucho mayor que solo el de anticoncepción, en nuestro hospital es mas utilizado como tratamiento a la hemorragia uterina anormal y la hiperplasia endometrial, considerando que la nuestra es una institución de seguridad social, creemos que estos dispositivos son una opción más segura y de menor costo, con un buen índice de éxito, y una gran aceptación por parte de las pacientes, es una opción para evitar someter a nuestras pacientes a procedimientos quirúrgicos mayores.

El tiempo de permanencia del SIU-LVN ha demostrado ser mayor en las pacientes que cuentan con una evaluación previa por histeroscopia en caso que la ecografía sugiera alteraciones de esta cavidad, logrando así una mejor selección de las pacientes aptas a esta opción terapéutica y mejorando el índice global de éxito en más del 40%.

La evaluación de factores que podrían estar relacionados con el éxito o fracaso del SIU-LVN tales como la posición del útero, el tamaño del mismo, el índice de masa corporal, la presencia de miomas, han demostrado no tener una significancia importante para la determinación del resultado global de esta opción terapéutica.

Aunque los costos de evaluación previa (laboratorios, cultivo de secreción vaginal, ecografía ginecológica, biopsia endometrial e histeroscopia de ser necesarios) podrían casi ser comparados a los de una evaluación previa a la histerectomía, no presenta la morbilidad a largo plazo que esta, como son las alteraciones del piso pélvico o las complicaciones intra o post operatorias inmediatas así como el mayor tiempo de hospitalización.

Aunque el dispositivo haya sido expulsado espontáneamente o se encuentre descendido creemos que esto no debería llevar al abandono del método, una segunda colocación o una reubicación por histeroscopia ha demostrado en nuestro servicio que tiene excelentes resultados, ya que hasta el momento no hemos tenido pacientes que presenten una segunda expulsión.

BIBLIOGRAFIA

1. Bina I. The role of mirena (intra-uterine progestogens), other than contraceptive benefits: Current concepts and practices. *Journal of Bangladesh College of Physicians & Surgeons*. 2010; 28(3):174-n/a.
2. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care (FFPRHC) The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health FFPRHC Guidance (April 2004) *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2004; 30(2): 99–109.
3. Schering Health Care Ltd. Mirena. 0053/0265, 1-8.2002. <http://www.schering.co.uk>.
4. Hockey J, Verma V, Panay N, The Wider role of intrauterine progestogens. *Progress in Obstetrics and Gynaecology*. 1st Edition, London, Elsevier, 2005.
5. Roopa BA, Loganath A, Singh K. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. *Human Reproduction*. 2003; 18(9):1809-19.
6. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: A randomised trial. *The Lancet*. 2001; 357(9252):273-7.
7. Belhadj H, Sivin I, Diaz S, et al Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or copper T 380Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34:261-7.
8. Nilsson CG. Fertility after discontinuation of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Contraception* 1982; 25:273-8.
9. Andersson K, Batour I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46:575-84 Volumen 2, Número 4 (2005), 251-254, DOI: 10.1007/s10397-005-0131-7.
11. ARPH: Extended-use contracepción offers revolución in reproductive choices. *Contraceptive Technology Update*. 2003; 24(7):73-6.
12. Anderson FD, Hait H. A multicenter randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*. 2006; 68(2):89-96.
13. Pozuelos JL, Zea JC. Anticonceptivos hormonales y endometrio. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 14(1).
14. ARHP: Choosing when to menstruate: the role of extended contracepción. *Clinical Proceedings*. 2003 ;(Spec No): [18]p.
15. Jones RL, Critchley HO. Morphological and funcional changes in human endometrium following intrauterine device levonorgestrel delivery. *H Reprod*. 2000; 15(3):162-72.
16. Bergqvist A, Rybo G. Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterona. *Br J ObstetGynaecol*. 1983; 90(2):255-Rev cubana obstetginecol v.36 n.2 ciudad de la habana abr.-jun. 2010.
18. Irvine GA, Campbell-Brown MB. Randomized comparative trial of the Levonorgestrel Intrauterine system and Norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J ObstetGynaecol*. 1988; 105(2): 592-8.

19. 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.
20. Xiao B. Mirenafor Menorrhagia. *FertStert*. 2003; 79(3): 966-71.
21. Yael Wajnine. Levonorgestrel IUD approved to treat Heavy Menstrual Bleeding, *News. Medscape Medical News*; 2009.
22. 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.
23. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *ObstetGynecolClin North Am*. 2006; 33:69-84.
24. Dharkalyan K, NeedhiRajan T, Kolowski M, Woolas RP. Is Levonorgestrel Intrauterine System effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and rebién of the literatura. *GynecolOncol*. 2005; 97(4):294-7.
25. Deans EL, Grime DA. Intrauterine devices for adolescents: a systematic rebién. *Contraception*. 2009; 79(6):418-23.
26. Family Health International. Los Dispositivos intrauterinos sonseguros para las adolescentes.
27. Engman M, Granberg S, Williams ARW, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K, Mifepristone fo treatment of Uterine Leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Human Reproduction*. 2009; 24(8):1870-9.
28. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development clinical features and Management. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:393-406.
29. Lukes AS. Use of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Women with HaemostaticDisorders. *FertilSteril*. 2008; 90(3):673-7.
30. Bonnar J, Sheppard B L. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid *BMJ* 1996; 313:579-582.