
SISTEMAS INTRAUTERINOS LIBERADORES DE HORMONAS EN EL TRATAMIENTO DE LA MENORRAGIA

María Josefa Toledo
Dra. Elena Elizabet Gomez

RESUMEN

El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel está indicado para el tratamiento de la menorragia. Esta se define como sangrado menstrual abundante mayor o igual a 80 ml de pérdida sanguínea por ciclo menstrual.

Objetivos. Evaluar la efectividad, y seguridad del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para el tratamiento de la menorragia, y compararlo con otros tratamientos médicos y/o quirúrgicos.

Material y métodos. Se utilizaron libros de ginecología y bases de datos electrónicas: Cochrane, Medline, se realizó la búsqueda de ensayos clínicos controlados randomizados realizados en mujeres en edad fértil, publicados entre enero del 2000 y abril del 2006. Las palabras claves fueron: Mirena-levonorgestrel-menorragia-hipermenorrea-sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Desarrollo. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel produjo mayores cambios en las pérdidas menstruales, en la pérdida total de líquido y en las puntuaciones gráfico de pérdida sanguínea pictorial media que el ácido mefenámico. Las pacientes tratadas con ablación endometrial tuvieron puntuaciones gráfico de pérdida sanguínea pictorial media inferiores que aquellas con dispositivo intrauterino liberador de hormonas.

Las mujeres con histerectomía no tuvieron hemorragia menstrual y en las que tenían dispositivo intrauterino con levonorgestrel la hemorragia disminuyó. Pero la histerectomía es más costosa que la inserción del dispositivo. Los eventos adversos relacionados con el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel fueron aumento de peso, acné o piel grasosa, náuseas, mastalgia.

Conclusión. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel es más efectivo que el ácido mefenámico y menos que la ablación del endometrio para el tratamiento de la menorragia. Tiene efectos adversos progestacionales, es menos costoso que la histerectomía.

ABSTRACT

Levonogestrel intrauterine system is indicated for treatment of menorrhagia. The menorrhagia is defined as greater than or equal to 80 ml of blood loss per menstrual cycle.

Objectives. To evaluate the effectiveness and security of levonogestrel intrauterine system and to compare with others medical or surgical treatments.

Material and methods. We used bibliography of gynaecology and randomized controlled clinical trials about women of reproductive age, published from January on 2000 to April on 2006 using the database Cochrane and PubMed. The key words were: Mirena- levonogestrel-menorrhagia-hypermenorrhea- levonogestrel intrauterine system—intrauterine device medicated.

Development. Levonogestrel intrauterine system produced higher changes in menstrual blood loss, total menstrual fluid loss and pictorial blood loss assessment chart than mefenamic acid. Patients treated with endometrial ablation had lower pictorial blood loss assessment chart than patients with levonogestrel intrauterine system.

Women treated with hysterectomy had not have menstrual bleeding, in the patients with Levonogestrel intrauterine system the menstrual blood loss dropped. But the hysterectomy is more expensive than levonogestrel intrauterine system.

Side effects related to levonogestrel intrauterine system were weight gain, acne, greasy skin, nausea, breast tenderness.

Conclusión. Levonogestrel intrauterine system is more effectiveness than mefenamic acid and less than endometrial ablation for treatment of menorrhagia. Levonogestrel intrauterine system has progestogenic side effects, is less expensive than hysterectomy.

INTRODUCCION

Mirena® es un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). El producto consiste de un insertor (endoceptor) y un endoceptivo (sistema intrauterino con levonorgestrel), el cual se carga en la punta del insertor (endoceptor). Los componentes del insertor (endoceptor) son: un tubo de inserción, un émbolo, un anillo, un cuerpo y una guía de deslizamiento. El endoceptivo consiste de un núcleo de elastómero-hormona blanco o casi blanco, montado sobre

una estructura en T y cubierto por un tubo opaco, el cual regula la liberación de levonorgestrel. La estructura en T tiene un asa en un extremo y dos brazos en el otro extremo. Los hilos de extracción se encuentran atados al asa.¹

Las altas concentraciones de levonorgestrel en el endometrio inhiben la síntesis endometrial de receptores estrogénicos y progestágenos, insensibilizando el endometrio a los estrógenos circulantes e induciendo un potente efecto anti-proliferativo. Durante el uso de SIU-LNG se ob-

servan cambios morfológicos en el endometrio y una débil reacción local al cuerpo extraño.¹

Tras la inserción de Mirena®, la liberación inicial de levonorgestrel en la cavidad uterina es de 20 mg/24 horas. Esto proporciona una concentración plasmática estable de levonorgestrel, la que algunas semanas después de la inserción se nivela en 0,4 - 0,6 nmol/l (150 - 200 pg/ml) en las mujeres de edad fértil y en aproximadamente 1 nmol/l (300 pg/ml) en las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal.¹

Tras períodos prolongados de uso (12, 24 y 60 meses) en mujeres jóvenes, se observaron concentraciones de levonorgestrel de 180 +/- 66 pg/ml, 192 +/- 140 pg/ml, y 159 +/- 60 pg/ml respectivamente.¹

Debido a los bajos niveles plasmáticos del principio activo, son mínimos los efectos sistémicos del progestágeno.¹

El SIU-LNG se inserta en la cavidad uterina y tiene una duración efectiva de 5 años.²

Las contraindicaciones para su uso son:

Embarazo o sospecha de su existencia; enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente; infección del tracto genital inferior; endometritis posparto; aborto infectado en los últimos tres meses; cervicitis; displasia cervical; neoplasia uterina o cervical; hemorragia uterina anormal no diagnosticada; anomalía uterina congénita o adquirida, incluyendo miomas, si distorsionan la cavidad del útero; estados asociados a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones; enfermedad hepática aguda o tumor hepático; hipersensibilidad a los constituyentes del preparado.¹

Los efectos secundarios son más comunes durante los primeros meses siguientes a la inserción y disminuyen durante el uso prolongado. Incluyen cambios en el sangrado (sangrado frecuente, prolongado o intenso, manchado, oligomenorrea, amenorrea).¹

Los SIU LNG está indicados para:¹

- ❖ Anticoncepción hormonal.
- ❖ Prevención de hiperplasia de endometrio durante la terapia de sustitución hormonal.
- ❖ Menorragia idiopática

Esta última se define clínicamente como el sangrado menstrual abundante mayor o igual a 80 ml de pérdida sanguínea por ciclo menstrual.³

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad, y seguridad (evaluada por la ocurrencia de efectos adversos) de los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel (SIU-LNG) para el tratamiento de la menorragia, y compararlo con otras terapéuticas médicas y/o quirúrgicas.

MATERIALES Y METODOS:

Se revisó bibliografía de libros de ginecología, revistas científicas y bases de datos electrónicas: Cochrane, Medline, donde se realizó la búsqueda de ensayos clínicos controlados randomizados, publicados entre enero del 2000 y abril del 2006, que abordaron el tratamiento de la menorragia mediante sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel, y que los compararan con otros métodos. Las palabras claves utilizadas fueron: Mirena- levonorgestrel – menorrhagia - hypermenorrhoea - LNG-IUS - intruterine device medicated

Los participantes de los estudios debían ser mujeres en edad fértil, con menstruaciones abundantes medidas objetivamente o subjetivamente.

DESARROLLO

El dispositivo intrauterino con espiral (DIU) se usó primariamente como método de anticoncepción. Los sistemas intrauterinos liberadores de progestágenos/progesterona se introdujeron inicialmente en un esfuerzo por reducir la expulsión de los DIU mediante el agregado de "hormonas relajantes uterinas". En las usuarias de DIU liberador de progestágenos como anticonceptivo se observó reducción en pérdidas sanguíneas menstruales; desde entonces se realizaron estudios para comprobar su efectividad en el tratamiento de la menorragia.³

Esta se puede definir clínicamente como pérdida sanguínea de 80 ml o más por ciclo menstrual no relacionada con embarazo ni con enfermedades pélvicas o sistémicas comprobadas⁴, medidas por métodos objetivos (hematina alcalina)⁵ y/o subjetivos por medio de la calificación del gráfico de pérdida sanguínea pictorial (PBAC).⁶

Un ensayo clínico controlado comparó la eficacia y tolerabilidad del SIU- LNG con el ácido mefenámico en 51 mujeres con medición objetiva de menorragia (método hematina alcalina), 25 participantes recibieron SIU-LNG Y 26 ácido mefenámico por vía oral, durante 6 ciclos. El cambio en las pérdidas menstruales se evaluó por la pérdida sanguínea objetiva (método hematina alcalina) constatándose pérdidas de 5 ml en el grupo de usuarias de SIU-LNG y 100 ml en usuarias de ácido mefenámico (P<0.001), la pérdida total de líquido menstrual (pesando el material antes y después de su uso) fue de 27 ml en aquellas con SIU- LNG y 157 ml en las que recibían ácido mefenámico (P<0.001), las puntuaciones PBAC fueron de 25 para las pacientes con SIU LNG y 159 para las que tomaban ácido mefenámico.⁷

Otros estudios compararon al SIU-LNG con la ablación térmica con balón y observaron que la puntuación del gráfico de pérdida sanguínea pictorial media (PBAC) fue significativamente inferior en las mujeres que recibieron ablación (DMP 33.2 unidades de PBAC; IC del 95%: 27,1 a 39,2) comparada con aquellas con un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel in situ, así mismo las que fueron sometidas a ablación endometrial tuvieron una mayor disminución en PBAC (DMP -45,2 unidades de PBAC; IC del 95%: -56,9 a -33,5). Esto se reflejó por una proporción significativamente mayor de mujeres con ablación (con balón o resección transendometrial) que recibía tratamiento con éxito (según mediciones de una puntuación de PBAC menor de 75) que aquellas con SIU-LNG (92% versus 75%; valor de $p < 0,0006$).³

Busfield RA y col. observaron una puntuación mayor de PBAC después del tratamiento con ablación con balón que con SIU-LNG⁸ y no se informó una diferencia en los otros ensayos.³

Un ensayo de 228 mujeres comparó SIU-LNG con la histerectomía, al año de tratamiento, las mujeres del grupo de histerectomía ya no presentaban más hemorragia menstrual, mientras que en el grupo de SIU-LNG, el 69% de las mujeres (80/116) lograron el control de la hemorragia y el 35% de las mujeres (41/116) presentaron hemorragia nula o insignificante.⁹

Los eventos adversos relacionados con el uso de SIU-LNG fueron aumento de peso, distensión abdominal, acné o piel grasosa, náuseas, mastalgia.^{1,2}

En el estudio donde se comparó histerectomía versus SIU-LNG se informaron 35 complicaciones quirúrgicas y postoperatorias (107 mujeres), incluyeron perforaciones de vejiga, intestinos, fístula vésico vaginal, retención urinaria etc.⁹

En el grupo SIU-LNG 31 mujeres requirieron extracción del dispositivo por hemorragia intermenstrual (94%), hemorragia intensa (40%), síntomas hormonales (55%).⁹

Este estudio (histerectomía vs. SIU-LNG) comparó la incidencia de nuevos quistes ováricos mediante ecografía transvaginal al inicio, 6 meses y al año. Las usuarias de SIU-LNG tuvieron más probabilidades de desarrollar quistes (OR 0.39; IC 95%: 0.19 a 0.80), los cuales fueron asintomáticos con alta tasa de resolución espontánea.¹⁰

Los costos fueron evaluados por un estudio donde se comparó la asistencia sanitaria, los medicamentos, los viajes y las pérdidas de productividad durante el primer año de seguimiento, de las mujeres sometidas a histerectomía versus las usuarias de dispositivos in-

trauterinos liberadores de hormonas. El costo promedio por mujer del tratamiento con SIU-LNG fue alrededor del 36% del costo de la histerectomía \$2817 (IC 95%) vs. \$4660 (IC 95%) para las sometidas a histerectomía.^{11,12}

Los retiros después de la asignación al azar oscilaron entre 1.4% al 20%.³ En un ensayo hubo 4 retiros: 3 (12%) en el grupo SIU-LNG y 1 en (4%) en el grupo ablación.¹³

Un estudio que comparó SIU-LNG con ablación reportó abandonos del 12.5% y 5.1% respectivamente a los 6 meses; 7.5% y 20.5% a los 12 meses.³

Cuando se comparó SIU-LNG con ácido mefenámico de 51 mujeres incluidas en el estudio, hubieron 4 pérdidas en el grupo SIU-LNG y 5 en el grupo de usuarias de ácido mefenámico.⁷ Otro estudio informó que hubo 3 abandonos (2.5%) en el grupo SIU-LNG y 5 en el (4.3%) de histerectomía.¹¹ Un estudio no informó retiros.¹⁴

CONCLUSION

La menorragia es una causa común de anemia por déficit de hierro en mujeres en edad fértil¹⁵ que deteriora la calidad de vida de las pacientes, de allí surge la necesidad de su tratamiento. Diversas opciones terapéuticas se encuentran disponibles para la patología incluyendo fármacos antifibrinolíticos (ácido tranexámico), AINES (ácido mefenámico), progestágenos (noretistrona), quirúrgicos (refección transcervical, ablación con balón, histerectomía), sistemas intrauterinos liberadores de hormonas.^{3,16}

Estos últimos consisten en un dispositivo que se implanta en el útero durante un máximo de cinco años, libera una dosis baja de una hormona progestagénica que actúa localmente para suprimir la actividad del endometrio. El dispositivo también proporciona anticoncepción, la fecundidad se recupera cuando se extrae el sistema.

Si bien se comprobó que el SIU-LNG redujo significativamente la pérdida sanguínea menstrual en comparación con el ácido mefenámico; las pérdidas sanguíneas evaluadas por medio de puntuaciones de un gráfico pictorial fueron significativamente menores en las mujeres con ablación.

Los eventos adversos en las usuarias de SIU-LNG podían estar relacionados con el dispositivo: dismenorrea, sangrado irregular, expulsión del dispositivo y/o ser dependientes de la liberación de hormonas (distensión abdominal, aumento de peso, sensibilidad mamaria).

Las mujeres con SIU-LNG tuvieron mayores eventos adversos que aquellas que recibieron ablación con balón.

Asimismo un ensayo informó tasas mayores de quistes de ovario en las que tenían SIU-

LNG comprado con aquellas histerectomizadas.

Con respecto al costo del uso de sistemas intrauterinos liberadores de hormonas u otra terapéutica para el tratamiento de la menorragia, fue abordado por un solo ensayo, realizado en Finlandia, donde el tratamiento con histerectomía resultó más costoso que la colocación de SIU-LNG.

Si bien el tipo de tratamiento se debe adecuar a las características de cada paciente es una alternativa a tener en cuenta en aquellas mujeres en edad fértil que no toleran el tratamiento farmacológico y que no quieren ser sometidas a cirugías que comprometen su capacidad de concebir como la histerectomía.

BIBLIOGRAFIA

1. Martire A, Dazza D. Orientaciones posológicas en hormonoterapia. Schering Argentina [en línea] 2003 [fecha de acceso 10 de abril de 2006]; 2:70-85. URL disponible en: <http://www.schering.com.ar/Documentos/DocsMedicos/OPH.pdf>
2. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertility and Sterility* 2001;76(2):304-309.
3. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Sistemas intrauterinos liberadores de progestágenos/progesterona para el sangrado menstrual abundante. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 23 de agosto de 2005 [fecha de acceso 10 de abril de 2006]; 1(57). URL disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB002126-ES.htm>
4. Hallberg L, Hogdahl A, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss - a population study: variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1966;45:320-51.
5. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigations* 1964; 16:244-8.
6. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;97(8):734-9.
7. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss measurements. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 1121-5.
8. Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006; 113(3): 257-63.
9. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Tratamiento quirúrgico versus tratamiento médico para la menorragia. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 26 de febrero de 2003 [fecha de acceso 10 de abril de 2006]; 1(52). URL disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB003855-ES.htm>
10. Inki P, Hurskainen R, Palo P, Ekholm E, Grenham S, Kivela A et al. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs hysterectomy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology* 2002;20(4):381-5.
11. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto A-M, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004;291:1456-63.
12. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto A-M, Grenman S, Kivela 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: 273-7.
13. Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 108: 72-4.
14. Soysal M, Soysal S, Ozer S. A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralblatt fur Gynakologie* 2002; 124(4): 213-9.
15. Anderson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990.97:690-694.
16. Comparato M. Alteraciones del ciclo sexual. En: Comparato M. *Ginecología en esquemas*. 2ª ed. Buenos Aires. El Ateneo, 1994:58-63.