

# DIU liberador de levonorgestrel: revisión sobre sus usos más allá de la anticoncepción

Stephanie Viroga<sup>1</sup>, Noelia Speranza<sup>2</sup>, Maynes López<sup>3</sup>, Gustavo Tamosiunas<sup>4</sup>

## Resumen

El dispositivo liberador de levonorgestrel, es un método anticonceptivo reversible de larga acción, aprobado desde el año 2000. Dado su mecanismo de acción se ha estudiado para usos no contraceptivos que han llevado a su aprobación en diferentes situaciones clínicas. La evidencia disponible para estos usos es muy variada, por lo que la siguiente revisión tuvo como objetivo el análisis de la misma. La eficacia de DIU-LNG es superior o por lo menos igual a los tratamientos hormonales vía oral con menor incidencia de efectos adversos, constituyendo una opción terapéutica para la metrorragia

idiopática, el tratamiento de la hiperplasia endometrial así como su profilaxis con el uso de terapia de reemplazo hormonal y frente el uso de tamoxifeno, y en la endometriosis.

## Abstract

The levonorgestrel-releasing device is a long-acting reversible contraceptive method approved since 2000. Its mechanism of action has been studied for non-contraceptive uses that have led to its approval in different clinical situations. The available evidence for these uses is very varied, so the following review aimed at the analysis of the same. The effectiveness of IUD-LNG is superior or at least equal to oral hormonal treatments with a lower incidence of adverse effects, constituting a therapeutic option for idiopathic metrorrhagia, the treatment of endometrial hyperplasia as well as its prophylaxis with the use of therapy hormone replacement and the use of tamoxifen, and in endometriosis.

- 1 Asistente de Clínica Ginecotológica B y Prof. Adj. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay
- 2 Prof. Agda. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay
- 3 Prof. Adj. Medicina y ex Profesora Adjunta del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay
- 4 Prof. Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Recibido: 13/06/17 • Aceptado: 01/07/17

## INTRODUCCIÓN

El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG), constituye un método anticonceptivo reversible de larga acción que se coloca a nivel intrauterino, formado por un núcleo situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T que contiene 52 mg de levonorgestrel con una tasa inicial de liberación es de 0,02 mg / 24 h. Este sistema fue aprobado por la FDA en el año 2000 como método anticonceptivo y como tratamiento del sangrado menstrual excesivo para aquellas mujeres que elijan un sistema intrauterino como anticoncepción.<sup>(1)</sup> La AEMPS lo aprueba también como anticoncepción y para menorragias idiopáticas.<sup>(2)</sup> En 2016 la FDA aprueba el mismo sistema con una menor dosis, con 13,5 mg de levonorgestrel.<sup>(3)</sup>

Levonorgestrel es un progestágeno con actividad anti-estrogénica, este es liberado directamente en la cavidad uterina. La alta exposición local al fármaco en la cavidad uterina, conduce a un alto gradiente de concentración vía el endometrio al miometrio (gradiente del endometrio al miometrio 100 veces superior), y a bajas concentraciones séricas de levonorgestrel (gradiente del endometrio al suero 1000 veces superior). Este sistema presenta principalmente efecto progestagénico local. La alta concentración de levonorgestrel en el endometrio disminuye los receptores endometriales de estrógenos y progesterona, haciendo el endometrio insensible al estradiol circulante y observándose un fuerte efecto antiproliferativo, también se observan cambios morfológicos del endometrio y una débil reacción local de cuerpo extraño. El espesamiento del moco cervical previene el paso del esperma a través del canal cervical. El medio local del útero y de las trompas inhibe la motilidad y funcionalidad espermáticas, previniendo la fertilización. En algunas mujeres se inhibe la ovulación. En cuanto a su eficacia anticonceptiva la tasa de fallo (Índice de Pearl) es de aproximadamente 0,2% a 1 año y la tasa de fallo acumulada de aproximadamente 0,7% a 5 años. Debido a que su uso no requiere un cumplimiento de toma diaria por parte de las usuarias, las tasas de embarazo en “uso típico” son similares a las observadas en ensayos clínicos controlados (“uso perfecto”).<sup>(2)</sup>

El patrón menstrual resulta de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio.

La indicación no contraceptiva de este sistema ha llevado a diferentes situaciones clínicas aprobadas para su uso en diferentes países. En Uruguay las indicaciones aprobadas son: anticoncepción, menorragia idiopática. Prevención de hiperplasia de endometrio durante el tratamiento de sustitución hormonal.

El objetivo de esta revisión es conocer la evidencia disponible en los usos no contraceptivos de este dispositivo.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en Pubmed y Timbó, usando las palabras claves “dispositivo intrauterino de levonorgestrel” y “usos no contraceptivos”. También se profundizó la búsqueda con la asociación de “dispositivo intrauterino de levonorgestrel” y cada una de las situaciones clínicas para su uso. Se comenzó, para cada una de estas combinaciones, buscando meta-análisis y ensayos clínicos controlados, y frente a la ausencia de estos tipos de estudios en algunas combinaciones se procedió a buscar estudios observacionales.

## INDICACIONES NO CONTRACEPTIVAS

En cuanto a sus usos no contraceptivos, según aparece en su ficha técnica,<sup>(2)</sup> su eficacia en el sangrado menstrual excesivo (definido en los ECC pivotaes como más de 80 ml) se demostró mediante la reducción del mismo (menos de 80 ml o una disminución mayor al 50%) Durante su uso la potente supresión del endometrio da lugar a una reducción de la duración y cantidad del sangrado menstrual, si bien se suele ver en los primeros meses tras su colocación un patrón irregular de sangrado, lo que se explica por una reacción inflamatoria tras su colocación. Un flujo menstrual escaso frecuentemente desemboca en una oligomenorrea o amenorrea, pero con función ovárica normal y niveles de estradiol normales. Este efecto de reducción del flujo menstrual y supresión endometrial explican sus usos no contraceptivos. En mujeres menorrágicas el sangrado menstrual disminuyó un 62-94% tras tres meses de uso y un 71-95% tras seis meses

de uso. Se ha demostrado que su eficacia en reducir el sangrado menstrual hasta dos años es igual a la de la ablación o resección endometrial.

Existen múltiples situaciones clínicas que cursan con alteración del volumen o regularidad del ciclo menstrual, dada la heterogeneidad de términos que se utilizaban para estos síndromes el Colegio de Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) las agrupo bajo el nombre de sangrados uterinos anormales (SUA).<sup>(4)</sup> Dentro de estos se describen patologías orgánicas (pólipos, adenomiosis, miomatosis, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio) y patologías funcionales (cuando se descartaron las anteriores: coagulopatías, trastornos ovulatorios, disfunciones endometriales, endometritis y metrorragias no clasificables o idiopáticas). El uso de este dispositivo se ha probado para gran parte de estas situaciones.

Tanto el ACOG<sup>(4)</sup> como la Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia (SOGC)<sup>(5)</sup> recomiendan el uso de este dispositivo en los SUA, en todas las edades. Esta última agrega que presenta la misma tasa de beneficios que la ablación endometrial y debe considerarse previo a tratamientos quirúrgicos, con un nivel de evidencia I-A.

Analizaremos la evidencia disponible para las diferentes etiologías del SUA y otros usos no contraceptivos que no están implicados en este síndrome.

### **Metrorragias idiopáticas**

En una revisión Cochrane de 2015<sup>(6)</sup> se compara la eficacia, seguridad y aceptabilidad de progestágenos y DIU-LNG *versus* no tratamiento, placebo, otros tratamientos médicos o tratamientos quirúrgicos en sangrados menstruales excesivos, excluidos aquellos con una causa patológica. Incluyó 21 ECC (2082 pacientes) la mayoría con DIU-LNG, por lo que solo se pudo concluir en relación a este. Comparando DIU-LNG con tratamiento médico oral demostró (2 ECC, 170 pacientes, baja calidad) disminuir el sangrado por el método de hematina alcalina (MD 66,91 ml, IC 95% 42,61 - 91,20) y en 3 ECC (de baja calidad con 335 pacientes mediante una escala pictórica [MD 55,05, IC

95% 27,83 - 82,28]), siendo insuficiente la evidencia para concluir en satisfacción. Efectos adversos menores (dolor pélvico, tensión mamaria y quistes ovarios) fueron más frecuentes con DIU-LNG. Comparado con técnica de destrucción endometrial la evidencia fue inconsistente y de muy baja calidad para valorar reducción del sangrado o satisfacción. Los efectos adversos menores fueron más comunes con DIU-LNG, pero en un estudio a los dos años se evidenció mayor costo efectividad. En tres estudios que compararon con histerectomía, tuvo mayor tasa de reducción del sangrado para esta técnica, pero a los 10 años DIU-LNG demostró mayor costo efectividad. Los autores de esta revisión concluyen que DIU-LNG es más efectivo que el tratamiento oral para disminuir el sangrado, si bien se asocia a más efectos adversos menores, no quedando claros sus beneficios sobre la resección endometrial si bien parecería más costo-efectivo, siendo también más costo efectivo a 10 años que la histerectomía.

Se publicó una revisión Cochrane de 2016,<sup>(7)</sup> del tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora: resección endometrial o ablación, y histerectomía) *versus* el tratamiento médico (oral o sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel) para los sangrados menstruales excesivos. Un ECC de 223 pacientes (considerado de mediana calidad) comparó histerectomía *versus* DIU-LNG y la histerectomía mostró mejor control del sangrado al año (RR 1,11, IC 95% 1,05 - 1,19), sin evidencia en la calidad de vida entre ambos grupos, y en el seguimiento a 10 años 46% de las pacientes con DIU-LNG requirieron histerectomía. Cinco ECC que incluían 281 pacientes (baja calidad) compararon cirugía conservada *versus* DIU-LNG, al año el grupo de cirugía presentaba mayor control objetivo del sangrado (RR 1,19, IC95% 1,07 - 1,32) con mayor tasa de satisfacción al año pero sin diferencias a los dos años. Esta revisión concluye que la histerectomía reduce el sangrado menstrual más que el tratamiento médico al año —sin evidencia concluyente en cuanto a la satisfacción de la paciente—, que DIU-LNG es una buena alternativa a la cirugía y que si bien la histerectomía es un tratamiento definitivo, puede presentar serias complicaciones pero con baja frecuencia. Esta revisión recomienda de primera línea un tratamiento menos radical, siendo la ciru-

gía conservadora y el DIU-LNG seguros aceptables y efectivos.

En comparación con los tratamientos médicos un metanálisis publicado en 2014<sup>(8)</sup> evaluó la eficacia y satisfacción por este sistema en las menorragias idiopáticas. Incluyó ECC que compararan DIU-LNG con tratamiento médico convencional (ácido mefenámico, ácido tranexámico, norethindrone, medroxiprogesterona intramuscular, anticonceptivos orales combinados) en pacientes con menorragia idiopática (flujo mayor a 80 ml), con un total de 8 ECC, 1170 pacientes. Se valoró eficacia en la reducción del flujo menstrual a través de un gráfico pictórico validado (3ECC) que demostró significancia estadística (media de diferencia de la varianza inversa 224,3 (IC 95% 161,7-286,8) y en cuanto a la satisfacción fue mayor con este sistema que el tratamiento médico (OR 5,19 IC 95% 2,7-9,8) con menor índice de discontinuación (OR 0,39 IC 95% 0,20-0,74) y menos fallas terapéuticas (OR 0,18 IC 95% 0,1-0,34)

### Miomatosis uterina

Una revisión Cochrane de 2013<sup>(9)</sup> incluyó tres estudios, pero la información sólo se pudo analizar de un solo estudio; comparó 29 pacientes con DIU-LNG *versus* 29 pacientes con anticonceptivos orales combinados y se evidenció una mayor reducción del sangrado por el método de hematina, con una media de diferencia de 77,5%, (IC 95% 71,3% - 83,67%) y en el gráfico pictorial un MD 34,5% (IC 95% 14,9% - 54,1%)

La Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS)<sup>(10)</sup> refiere que el tratamiento de la miomatosis depende del tamaño de los tumores, la sintomatología y severidad de esta así como los deseos de fertilidad de la paciente, por lo cual los tratamientos deben ajustarse a esto. Plantea al DIU-LNG como una opción terapéutica ya que ha demostrado disminuir el sangrado asociado a esta patología, no siendo clara la disminución del tamaño de los miomas.

### Adenomiosis

No existen revisiones sistemáticas o metanálisis para este uso, hay estudios descriptivos.

En un estudio retrospectivo de 42 pacien-

tes<sup>(11)</sup> con sangrado menstrual excesivo, con diagnóstico de adenomiosis se valoró a los 6 y 12 meses el patrón menstrual y hemoglobina sérica. A los 6 meses del total de las pacientes, presentaban el siguiente patrón menstrual: 9,5% amenorrea, 7% oligomenorrea, 19% spotting, 64% ciclo regular, y a los 12 meses 9,5% amenorrea, 7% oligomenorrea, 12% *spotting*, 71% ciclo regular. Los niveles de hemoglobina aumentaron (aproximadamente 2 gr en 12 meses con significancia estadística) y el grosor de la línea endometrial disminuyó (aproximadamente 3 mm en los 12 meses con significancia estadística).

En un seguimiento de 29 pacientes,<sup>(12)</sup> se realizó resonancia magnética a los 6 meses de la colocación, y se observó una disminución de 24% en el grosor de miometrial sin disminución del tamaño uterino. En otro seguimiento de 70 pacientes<sup>(13)</sup> se evidenció disminución en el flujo menstrual y la dismenorrea.

### Patología premaligna de endometrio: hiperplasia

Un metanálisis de 2015<sup>(14)</sup> evaluó la eficacia de DIU-LNG para la hiperplasia endometrial no atípica comparado con progestágenos vía oral.

Se incluyeron 7 ECC (726 pacientes), se valoró la eficacia terapéutica mediante respuesta histológica y mostró la superioridad del DIU-LNG a los 3 meses (OR 2,30; IC 95% 1,39-3,82; P = .001, 5 ECC, n = 376), a los 6 meses (OR 3,16; IC 95% 1,84-5,45; P < .00001, 4 ECC, n = 397), a los 12 meses (OR 5,73 IC 95% 2,67-12,33; P < .00001, 2 ECC, n = 224), y a los 24 meses (OR 7,46 IC 95% 2,55-21,78; P = .0002, 1 ECC, n = 104).

También se evidenció mayor beneficio en la hiperplasia compleja (OR 3,31; IC 95% 1,62-6,74; P = .001, 4ECC, n = 216, ). La tasa de histerectomías fue menor con DIU-LNG (OR 0,26; IC 95% CI, 0,15-0,45; P < .00001, 3 ECC, n = 362). Sin diferencias en la irregularidad menstrual (OR 1,12; IC 95% 0,54-2,32; P = 0,76, 2 ECC, n = 207).

Una revisión Cochrane 2013<sup>(15)</sup> se planteó como objetivo determinar la eficacia en la hiperplasia atípica *versus* terapia progestagénico *vía oral*, pero no se encontraron ECC con los criterios de inclusión para llevar a cabo esta revisión.

### Cáncer de endometrio

Existen series de casos de estadios precoces de cáncer de endometrio donde se ha probado la eficacia de DIU-LNG, principalmente con el objetivo de preservar la fertilidad en pacientes jóvenes o con alto riesgo perioperatorio con intolerancia al tratamiento oral con progestágenos.

En un reporte de 5 pacientes<sup>(16)</sup> con de cáncer de endometrio grado 1 se realizó tratamiento con DIU-LNG y medroxiprogesterona oral, y se observó completa remisión en 4 de 5 y remisión parcial en la otra paciente, con un seguimiento máximo de 1 año.

### Endometriosis

La endometriosis es una patología que si bien no corresponde a la clasificación de los SUA, suele ser un uso no contraceptivo de DIU-LNG, principalmente para el manejo del dolor pélvico que genera esta patología. Los tratamientos médicos habitualmente usados suelen producir a nivel sistémico un hipoeestrogenismo con reacciones adversas para la paciente, por lo que se plantea al DIU-LNG como una alternativa terapéutica.

Tanto el ACOG en su guía de endometriosis 2010<sup>(17)</sup> como la guía de la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología de 2013<sup>(18)</sup> recomiendan el LNG-IUS como una alternativa hormonal, sintomático de la endometriosis.

Una revisión sistemática publicada en 2013<sup>(19)</sup> incluyó 5 ECC que compararon la eficacia de DIU-LNG *versus* análogos de GnRH en pacientes con endometriosis. Ambos tratamientos disminuyeron el dolor en la escala visual del dolor (diferencia 0,03 IC 95% -0,53, 0,59), los niveles séricos de CA125 (diferencia -12,29 IC 95% -29,90, 3,32), y los estadios de endometriosis (Diferencia 10 IC 95%I -27,98, 30,18).

Una revisión de Cochrane<sup>(20)</sup> valoró la eficacia de DIU-LNG en la mejoría del dolor de las pacientes con endometriosis como tratamiento posoperatorio. Se incluyeron tres ECC, en dos hubo una significativa reducción de la recurrencia del dolor *versus* manejo expectante (RR 0,22, CI 95% 0,08 - 0,60, 95 pacientes).

Un ECC multicéntrico de 2005<sup>(21)</sup> comparó en 82 pacientes con endometriosis la eficacia en disminuir el dolor de DIU-LNG *versus* análogos

de GnRH por un período de 6 meses. Se valoró la eficacia a través de la escala visual del dolor, patrón de sangrado diario y mejora en la calidad de vida. No hubo diferencias en la escala del dolor entre los dos grupos. DIU-LNG presentó mayor riesgo de sangrados, sin diferencias en la calidad de vida.

Otro estudio<sup>(22)</sup> valoró la influencia de DIU-LNG en la estadificación de endometriosis con una segunda laparoscopia comparando con análogos de GnRH; en ambos grupos se vio la reducción de lesiones y del dolor sin diferencias entre los grupos a los 6 meses.

Un estudio aleatorizado abierto de 44 pacientes<sup>(23)</sup> para comparó DIU-LNG con análogos de GNRH a los 6 meses de tratamiento en los marcadores de riesgo cardiovasculares asociados a la endometriosis. El dolor se redujo en ambos grupos sin diferencias. El grupo de DIU-LNG mostro una reducción en la PCR, colesterol total, en los triglicéridos y en la LDL. En el grupo de los análogos se vio un aumento de la homocisteína, una reducción en la IL-6 y en la leucocitosis.

### Otros usos: protección endometrial durante tratamiento de remplazo hormonal

Esta es una indicación aprobada en varios países como el nuestro. En aquellas pacientes en la perimenopausia que sea necesario indicar terapia de remplazo hormonal a base de estrógenos y que tengan útero tienen indicación de terapia progestagénica para proteger al útero del riesgo de hiperplasia endometrial, incluso cáncer de endometrio, por lo que se ha probado el DIU-LNG con ese fin. Esto está apoyado por la evidencia ya analizada de su efecto beneficioso en la hiperplasia.

Un estudio prospectivo abierto<sup>(24)</sup> en 82 pacientes valoró la eficacia de este sistema en proteger al endometrio durante la terapia de remplazo hormonal en mujeres perimenopáusicas. Se realizó biopsia endometrial anual y medición ecografía de la línea endometrial: no se evidenció proliferación endometrial en más del 95% de los pacientes en el seguimiento a 5 años.

Otro estudio abierto<sup>(25)</sup> que siguió 76 pacientes en terapia de remplazo hormonal no evidenció cambios proliferativos en un seguimiento máximo de tres años.

Otro estudio<sup>(26)</sup> que comparó 28 pacientes con anillo estrogénico más progesterona vaginal con 28 pacientes con estrógenos transdérmicos más DIU-LNG. Ambas terapias fueron beneficiosas en control de síntomas climáticos sin proliferación endometrial con mayor tasa de spotting con el DIU-LNG.

### Otros usos: protección endometrial frente al uso de tamoxifeno en el cáncer de mama

El uso de tamoxifeno en el tratamiento de cáncer de mama puede aumentar el riesgo de sangrados de la pos menopausia, pólipos endometrial, hiperplasia e incluso cáncer de endometrio, lo que puede controlarse con el efecto antiproliferativo del DIU-LNG.

Una revisión Cochrane de 2015<sup>(27)</sup> valoró la eficacia y seguridad de esto. Incluyó 4 ECC con 543 pacientes y evidenció una reducción en la incidencia de pólipos endometriales a los 12 meses (OR 0,22, IC 95% 0,08 - 0,64, 2 ECC, n = 212) y también entre los 24 y 60 meses de seguimiento (OR 0,22, IC 95% 0,13 - 0,39, 4 ECC, n = 417). También se vio una reducción en la incidencia de hiperplasia (OR 0,13, IC 95% 0,03- 0,67, 4 ECC, n = 417) si bien el número de hiperplasias fue bajo (6). No fue posible demostrar efecto en la incidencia de cáncer de endometrio. A los 12 meses el grupo con DIU-LNG presentó mayor riesgo de sangrado irregular o *spotting* (OR 7,26, IC 95% 3,37- 15,66, 3 ECC, n = 376), riesgo que disminuyó a los 24 meses.

## DISCUSIÓN

Existen varios usos no contraceptivos para el DIU-LNG, con diferentes aprobaciones internacionales y algunas indicaciones con mayor evidencia que otras, lo que ha determinado sus aprobaciones a nivel de las grandes agencias reguladoras de medicamentos.

En el caso de las metrorragias idiopáticas existe evidencia de buena calidad (metanálisis) que demuestran sus beneficios frente al tratamiento hormonal vía oral, y en estudios de costo-efectividad fue superior. Cuando se comparó con tratamientos quirúrgicos la disminución del sangrado fue menor que con la histerectomía, pero siempre debe plantearse tratamientos

menos radicales que una cirugía mayor, como son las cirugías conservadoras o el DIU-LNG.

En la miomatosis, existe un metanálisis realizado en base a un único ECC de 29 pacientes, por lo que no podemos hacer referencia a un buen nivel de evidencia; si bien logró demostrar una disminución en el patrón de sangrado, no queda claro su efecto en el tamaño de los miomas.

Con su uso en la adenomiosis sólo existen estudios descriptivos en los que se ha demostrado una mejora del ciclo menstrual, con mejoría del dolor y de los parámetros de repercusión hematológica.

La hiperplasia endometrial, sin atípicas, cuenta con un metanálisis que lo compara con el tratamiento vía oral donde se demuestra una mejor respuesta histológica, con menor necesidad de realizar histerectomía. También en la protección del endometrio, en casos de terapia de reemplazo hormonal a través de estudios descriptivos, se ha demostrado su eficacia profiláctica, y se ha demostrado como protector en el uso de tamoxifeno con un metanálisis. No existe evidencia suficiente en el caso de la hiperplasia atípica, y en el caso de cáncer de endometrio en estadios precoces existen solo reportes de casos donde se evidencian sus beneficios.

En la endometriosis hay disponible un buen nivel de evidencia y se demuestra su efecto similar a los análogos de GnRH, pero sin los efectos del hipoenestrogenismo marcado que éstos generan.

De la evidencia analizada surge que en la metrorragia idiopática, el tratamiento de la hiperplasia endometrial así como su profilaxis con el uso de terapia de reemplazo hormonal y frente al uso de tamoxifeno, y en la endometriosis, la eficacia de DIU-LNG es superior (o por lo menos igual) a los tratamientos hormonales vía oral con menor incidencia de efectos adversos, por lo que es una opción terapéutica para estas situaciones.

## Bibliografía

1. Approval label levonorgestrel-releasing intrauterine system. Food and Drugs Administration. Disponible en : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
2. Ficha técnica sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel. Asociación Española de Medicamentos y

- productos sanitarios. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>
3. Approval label levonorgestrel-releasing intrauterine system. Disponible en : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda>
  4. The American College of obstetricians and gynecologists. Committee Opinion. Management of Abnormal uterine bleeding. 2013; 557
  5. The Society of obstetricians and Gynaecologists of Canada. Abnormal uterine bleeding. JOGC. 2013; 35(5)
  6. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 30;4
  7. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2016
  8. Qiu J., Cheng J., Wang Q., Hua J. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia: A Systematic Review and MetaAnalysis. Med Sci Monit, 2014; 20: 17001713
  9. Sangkomkham U., Lumbiganon P, Laopaiboon M., Mol b. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2013 feb 28;2
  10. PérezLópez F., Ornata L., Ceausub I, Depyerd H., Erele C., Lambrinoudakif I. et al. EMAS position statement: Management of uterine fibroids. Maturitas 79(2014) 106116
  11. Uysal A, Taner CE, Mun S, Uysal F, Celimli FH. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of adenomyosis associated heavy menstrual bleeding. J Pak Med Assoc. 2013 Nov;63(11):134952.
  12. Braghetto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. Contraception. 2007 Sep;76(3):1959.
  13. He SM, Zhang YD. Clinical study of levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2006 Dec;26(12):17946
  14. Abu Hashim, Hatem, MRCOG, Ghayaty, Essam, El Rakhawy, Mohamed. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 213(4):469478, October 2015
  15. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2013, 5;6
  16. Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, Kim JW, Kang SB. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study. Int J Gynecol Cancer. 2011 May;21(4):6737.
  17. The American College of obstetricians and gynecologists. Practice Bulletin . Management of Endometriosis. 2010;116(1)
  18. European Society Human Reproduction and Embryology. Managing endometriosis . 2013
  19. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel releasing intrauterine system in women with endometriosis. J Int Med Res. 2013 Jun;41(3):54858.
  20. AbouSetta AM, Houston B, Allnany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNGIUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013
  21. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):19938.
  22. Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de Sá Rosa e Silva AC, Vieira CS, Cândido dos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. Fertil Steril. 2007 May;87(5):12314
  23. Ferreira RA, Vieira CS, Rosa e Silva JC, RosaeSilva AC, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. Contraception. 2010 Feb;81(2):11722
  24. Hampton N., Rees MC., Lowe D., Rauramo I., Barlow D., Guillebaud J. Levonorgestrel intrauterine system (DIULNG) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. Human Reprod 2005; 20(9): 265360
  25. Suhonen S, Holmström T, Lähteenmäki P. Three-year follow-up of the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1997 Feb;76(2):14550.
  26. Antoniou G, Kalogirou D, Karakitsos P, Antoniou D, Kalogirou O, Giannikos L. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints versus estradiol-releasing vaginal ring with a vaginal progesterone suppository: clinical and endometrial responses. Maturitas. 1997 Mar;26(2):10311
  27. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 9;12

