



## Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en el tratamiento del sangrado uterino anormal secundario a miomatosis uterina

Zavala-Chaparro E,<sup>1</sup> Martínez-Uribe J,<sup>2</sup> Rendón-Macías ME,<sup>3</sup> González-Aldeco PM<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el sangrado uterino anormal por miomatosis intramural de pequeños elementos es una indicación frecuente de histerectomía; el tratamiento hormonal puede disminuir la necesidad de esta cirugía.

**OBJETIVO:** evaluar si con el sistema liberador de levonorgestrel disminuye el sangrado uterino anormal por miomatosis intramural de pequeños elementos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** ensayo clínico fase II de un solo brazo al que se incluyeron mujeres de 35 a 45 años de edad, con diagnóstico de sangrado uterino anormal por miomatosis intramural de pequeños elementos, con útero menor a 12 cm (eje longitudinal por ultrasonido) y biopsia de endometrio sin enfermedad maligna; a todas se les colocó el sistema liberador de levonorgestrel. Se evaluó: el sangrado con la escala PBACs (Pictorial Blood Assessment Chart score), el dolor pélvico con escala de EVA, la recuperación hematológica (hemoglobina sérica), volumen uterino (mm<sup>3</sup>) y recuperación de la actividad física y sexual antes de la colocación del sistema liberador de levonorgestrel y a los 3, 6 y 9 meses posteriores.

**RESULTADOS:** se estudiaron 20 pacientes, de éstas 3 con histerectomía antes de cumplir los tres meses de seguimiento. A los tres meses 76.4% (IC 95%: 55.9-97) redujeron el sangrado en más de 50% del basal, a los seis meses todas habían reducido más de 50% el sangrado y a los nueve meses, nueve eran amenorreicas, el resto con reducción promedio de 90%. El dolor se redujo y permitió recuperar la actividad física y sexual en 90% de los casos. Las concentraciones de hemoglobina se incrementaron, en promedio, 0.8 g/dL, y no hubo reducción clínicamente significativa del tamaño uterino.

**CONCLUSIONES:** el sistema liberador de levonorgestrel disminuyó de manera muy significativa el sangrado uterino anormal por miomatosis intramural de pequeños elementos a partir de los tres meses de tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, miomatosis uterina, sangrado uterino anormal.

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría CMN siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

**Recibido:** enero 2017

**Aceptado:** febrero 2017

### Correspondencia

Eunice Zavala Chaparro  
eunice.zavala.c@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Zavala-Chaparro E, Martínez-Uribe J, Rendón-Macías ME, González-Aldeco PM. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en el tratamiento del sangrado uterino anormal secundario a miomatosis uterina. Ginecol Obstet Mex. 2017 julio;85(7):449-456.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Jul;85(7):449-456.

## Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of abnormal uterine bleeding secondary to uterine leiomyomas

Zavala-Chaparro E,<sup>1</sup> Martínez-Urbe J,<sup>2</sup> Rendón-Macías ME,<sup>3</sup> González-Aldeco PM<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** abnormal uterine bleeding due to small intramural leiomyomas is a frequent indication of hysterectomy; hormone treatment may decrease the need for this surgery.

**OBJECTIVE:** to evaluate if using the levonorgestrel-releasing system decreases abnormal uterine bleeding caused by small intramural leiomyomas.

**MATERIALS AND METHODS:** a phase II single arm clinical trial that included women from 35 to 45 years with a diagnosis of abnormal uterine bleeding caused by small intramural leiomyomas in less than 12 cm uteri (longitudinal axis on ultrasound) and endometrial biopsy with no malignant disease; all the women had the levonorgestrel-releasing system placed. We evaluated: bleeding with the PBAC scale (Pictorial Blood Assessment Chart score), pelvic pain with the EVA scale, hematological recovery (serum hemoglobin), uterine volume (mm<sup>3</sup>) and recovery of physical and sexual activity before placement of the levonorgestrel-releasing system 3, 6 and 9 months later.

**RESULTS:** 20 patients were studied, 3 of these had a hysterectomy before the three month follow up period. After three months 76.4% (IC 95%: 55.9-97) decreased bleeding more than 50% compared to baseline, after six months, all had decreased bleeding more than 50% and at nine months, nine had amenorrhea and the rest had an average reduction of 90%. Pain decreased and allowed them to recover physical and sexual activity in 90% of cases. Concentrations of hemoglobin increased an average of 0.8 g/dL and there was no clinically significant reduction of the uterine size.

**CONCLUSIONS:** the levonorgestrel-releasing system significantly decreased abnormal uterine bleeding caused by small intramural leiomyomas after three months of treatment.

**KEY WORDS:** levonorgestrel-releasing intrauterine system, uterine leiomyomas, abnormal uterine bleeding

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría CMN siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

### Correspondence

Eunice Zavala Chaparro  
eunice.zavala.c@hotmail.com



## ANTECEDENTES

Los leiomiomas-fibromas-miomas uterinos son la causa más frecuente de tumores pélvicos en aproximadamente 20-40% de las mujeres en edad reproductiva. Su pico de presentación es en la cuarta y quinta décadas de la vida, con regresión después de la menopausia.<sup>1-4</sup> Entre 20 y 50% de las mujeres con un mioma experimentan síntomas directamente atribuidos a éstos y relacionados con su localización, número, tamaño o con algún cambio degenerativo concomitante. Los síntomas más habituales son: sangrado uterino anormal, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad reducida de la vejiga, estreñimiento y disfunción reproductiva.<sup>5</sup> De ellos, el síntoma más común y preocupante es el sangrado uterino anormal porque implica el riesgo de anemia de leve a severa, alteración en las actividades diarias y, posiblemente, interrupción de la actividad sexual.

El tratamiento de los leiomiomas uterinos depende de la edad, los síntomas y los planes reproductivos de la paciente. La conducta actual está dirigida a controlar el sangrado sin la necesidad de histerectomía, sobre todo cuando se evidencian úteros pequeños.<sup>1</sup> Para el tratamiento se dispone de diversos medicamentos: antifibrinolíticos, anticonceptivos orales combinados y progestágenos, análogos de GnRH (GnRHa), moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y análogos de la somatostatina.<sup>5</sup> El principal inconveniente de ellos es su efecto sistémico asociado, por ello se han propuesto nuevas estrategias de acción local.

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU- LNG), a dosis de 20µ mg/día, ha demostrado que induce la atrofia endometrial por apoptosis, además de su efecto anticonceptivo, sobre todo en pacientes con úteros sin distorsión de su cavidad.<sup>3,6,7</sup>

En una revisión sistemática el sistema liberador de levonorgestrel demostró su efectividad en la reducción del sangrado uterino anormal, con mínima repercusión en la reducción de los miomas, tal como se ha informado en otros estudios. Por su baja tasa de su expulsión (6.3-12%) se considera un tratamiento adecuado para mujeres en edades aún reproductivas.<sup>8</sup> A pesar de inferirse un cambio en las actividades de las pacientes, ante la reducción del sangrado uterino anormal, ningún estudio ha evaluado este aspecto, ni la reincorporación a la vida sexual de las pacientes. Por ello, el objetivo de este ensayo fue no solo evaluar el control del sangrado con el sistema liberador de levonorgestrel en pacientes con sangrado uterino anormal por miomas uterinos de pequeños elementos, sino también su repercusión en el retorno a la actividad física y sexual.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico fase II, de un solo brazo, al que se incluyeron pacientes atendidas en el Nuevo Sanatorio Durango entre el 1 de noviembre de 2014 y el 28 de febrero de 2016. Las pacientes enviadas por sangrado uterino anormal a nuestro hospital recibieron capacitación previa para llenar el cuestionario PBAC (*Pictorial Blood Assessment Chart Score*). El diagnóstico se confirmó con el puntaje PBAC (más de 200), se descartó la posibilidad de enfermedad maligna (biopsia endometrial) y se realizó una ultrasonografía transvaginal en busca de miomas intramurales de pequeños elementos (MPE), útero menor a 12 cm en su eje longitudinal y cavidad no distorsionada. Posterior a la firma del consentimiento informado, el personal previamente capacitado les colocó el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. Además, se obtuvo una muestra sanguínea para determinación de hemoglobina sérica y se les interrogó en relación con su actividad física y sexual.

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel es una estructura de plástico, en forma de

T, con un reservorio de 52 mg de levonorgestrel para una tasa de liberación de 20 µg al día.<sup>9,10</sup>

El seguimiento se llevó a cabo cada tres meses con: puntuación del sangrado (PBAC score), concentraciones de hemoglobina sérica, medición del volumen uterino (mm<sup>3</sup>) por ultrasonido, evaluación del dolor pélvico al momento, con escala visual análoga (EVA) del dolor e interrogatorio de la actividad física y sexual. Las pacientes recibieron información para solicitar atención en cualquier momento en que hubiera sangrado abundante o algún efecto secundario, por vía telefónica o por asistencia al servicio de urgencias.

Los datos se resumieron en frecuencias simples y relativas, en porcentaje, para las variables cualitativas. En virtud del tamaño de la muestra y la anormalidad de la distribución de las medidas cuantitativas se obtuvieron las medianas con sus valores cuartílicos, máximos y mínimos. El contraste de los valores de la puntuación del sangrado (PBAC), dolor en escala de EVA, concentraciones de hemoglobina y volumen uterino, se analizó con la prueba no paramétrica de Friedman. La actividad física y sexual, al evaluarse de forma dicotómica, se analizó con la prueba no paramétrica de Q de Cochran. El análisis se efectuó con el paquete estadístico SPSS v 22 y Prims V2. El valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes con edad promedio de 44 años (**Cuadro 1**); 15 (75%) con sobrepeso y obesidad, y 4 con obesidad mórbida. La mediana de tiempo de evolución fue de 2 años, con máximo de 12 años. El 95% (19 pacientes) manifestó dolor importante que limitaba su actividad diaria e interfería en la práctica sexual. El síntoma agregado fue el bajo gasto asociado con la pérdida sanguínea, en donde predominó

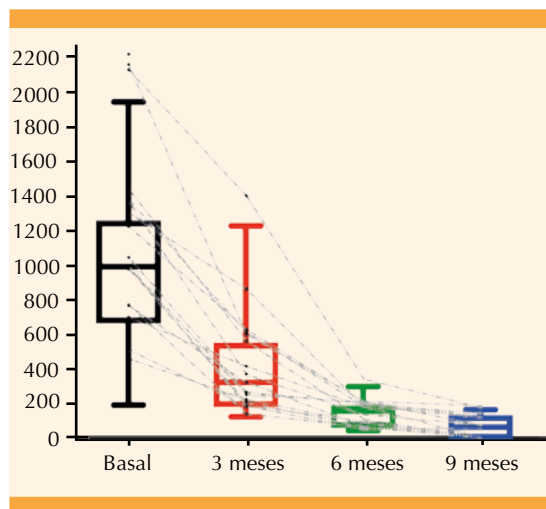
**Cuadro 1.** Características al ingreso de 20 pacientes con sangrado uterino anormal

Variable		
Edad en años (mediana; mínima-máxima)	44	(35 a 54)
Estado nutricional		
Normal	5	25%
Sobrepeso	5	25%
Obesidad I	5	25%
Obesidad II	1	5%
Obesidad mórbida	4	20%
Duración del sangrado en meses (med; mínima-máxima)	24	(1 a 154)
Dolor por escala análoga visual (EVA)		
Leve	1	5%
Moderado	5	25%
Severo	14	70%
Alterada su actividad diaria	18	90%
Suspendida su vida sexual	17	85%
Síntomas		
Astenia	11	55%
Síncope	1	5%
Disnea de esfuerzos	1	5%
Complementación con hierro oral	12	60%
Complementación con hierro parenteral	1	5%
Tratamiento hormonal	9	45%

la astenia. Más de la mitad de las pacientes había recibido tratamiento complementario de hierro; ninguna requirió transfusión eritrocitaria. Poco menos de la mitad (9 pacientes) estaba con algún tratamiento hormonal, los más comunes fueron: medroxiprogesterona y goserelina.

Posterior al inicio de tratamiento, tres pacientes solicitaron se les realizara la histerectomía antes de completar los primeros tres meses justificando: una por expulsión del dispositivo y las otras dos por percepción de ausencia de cambios en sus patrones de sangrado. En las tres pacientes, los procedimientos fueron exitosos y sin complicaciones.

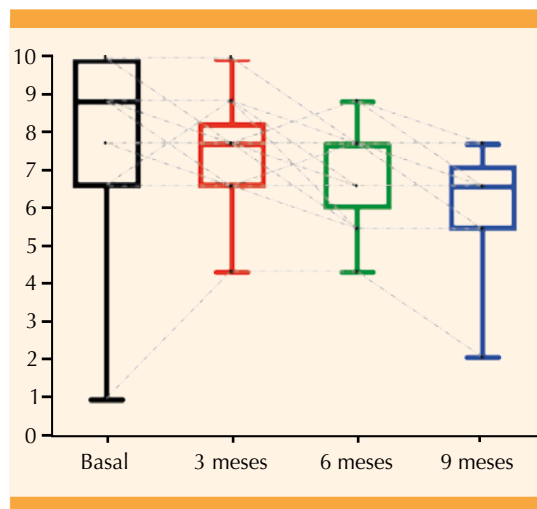
*Efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en el sangrado uterino anormal.* Como se muestra en la **Figura 1**, en la evaluación basal



**Figura 1.** Comportamiento del puntaje de la escala de evaluación del sangrado uterino (Pictorial Blood Loss Assessment Chart score PBAC), en el eje de las ordenadas, al inicio (basal) del tratamiento con levonorgestrel y a los 3, 6 y 9 meses después (abscisa). Las líneas horizontales de las cajas son las medianas, los bordes de las cajas el cuartil 1 y 3. Prueba de Friedman  $p < 0.001$ .

la mediana del puntaje de la escala PBACs fue de 1118.5 (media de  $1186.8 \pm 580$ ). En todas las pacientes hubo reducción del sangrado, con una disminución más notable a la evaluación del primer trimestre de tratamiento. Sin embargo, la reducción fue continua hasta los nueve meses, diferencia estadísticamente significativa (prueba Friedman  $p < 0.001$ ). La mediana de puntuación de PBACs al final del estudio fue de 73 (media  $72.5 \pm 70.5$ ). Lo más significativo fue que a los tres meses en 76.4% (IC95%: 55.9-97) ( $n=13$ ) el sangrado disminuyó en más de 50% del basal. A los seis meses, todas las mujeres habían reducido el sangrado a más de 50% del basal (mediana de 90%, mínimo 74% y máximo 94%). Finalmente, a los nueve meses seis pacientes (35%, IC95%: 12.1 a 58.5) habían conseguido la amenorrea. La reducción promedio (mediana) total fue de 93% del basal (mínimo 87 a 100%).

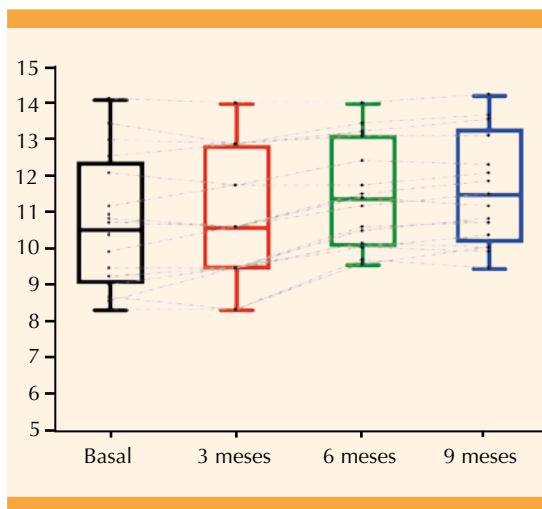
*Efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en el dolor pélvico.* La **Figura 2**



**Figura 2.** Comportamiento del puntaje del dolor por escala análoga visual (EVA, de 0 a 10) en el eje de las ordenadas, al inicio (basal) del tratamiento con levonorgestrel y a los 3, 6 y 9 meses después (abscisa). Las líneas horizontales de las cajas son las medianas, los bordes de las cajas el cuartil 1 y 3. Prueba de Friedman  $p < 0.001$ .

muestra el comportamiento del dolor al inicio del tratamiento y en el seguimiento. Excepto una paciente, las restantes tenían dolor de moderado a severo. El dolor fue disminuyendo paulatinamente durante el seguimiento, con diferencia estadísticamente significativa (prueba de Friedman  $p < 0.001$ ). Esta reducción no fue clínicamente relevante porque al final del seguimiento la puntuación promedio (mediana) fue de 7; es decir, dolor moderado. Al final, todas las pacientes tuvieron algún grado de molestia.

*Efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en las concentraciones séricas de hemoglobina (Figura 3).* En todas las pacientes la concentración de hemoglobina sérica también mostró incrementos continuos después del inicio del levonorgestrel ( $p < 0.001$ ). Este cambio fue hacia un incremento discreto, con promedio de 0.8 g/dL (mediana, mínimo de 0.1 y máximo de 1.6 g/dL). Al inicio del estudio 10 pacientes

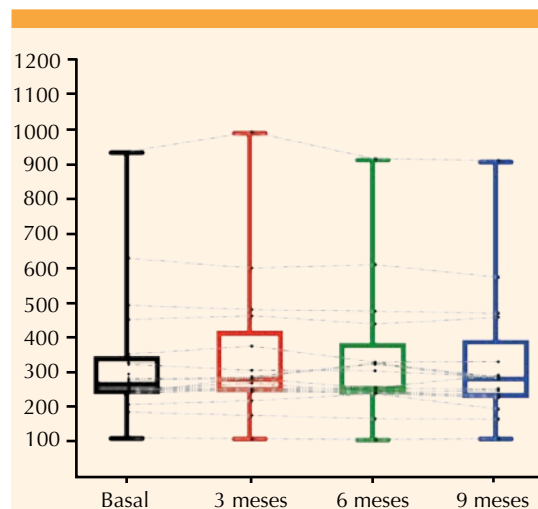


**Figura 3.** Comportamiento de la concentración de hemoglobina en sangre en mg/dL en el eje de las ordenadas, al inicio (basal) del tratamiento con levonorgestrel y a los 3, 6 y 9 meses después (abscisa). Las líneas horizontales de las cajas son las medianas, los bordes de las cajas el cuartil 1 y 3. Prueba de Friedman  $p < 0.001$ .

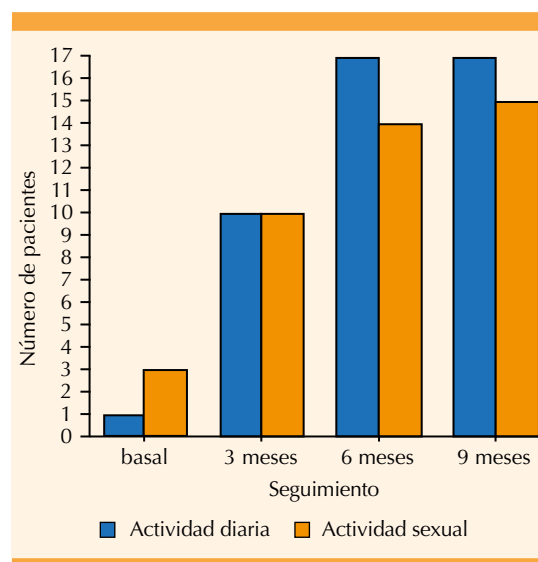
tenían anemia ( $< 11$  g/dL), y solo 5 continuaron con cifras menores de 11 g/dL.

*Efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en el volumen uterino.* En la **Figura 4** se resumen los cambios en el volumen del útero de las pacientes ( $p = 0.01$ ). Como se esperaba, no hubo cambios clínicamente importantes en el tamaño; sin embargo, en general, el tamaño disminuyó a los nueve meses en promedio (mediana)  $20 \text{ cm}^3$ , aunque en tres pacientes se evidenció un incremento (6.3, 48.7 y  $55 \text{ cm}^3$  respectivamente).

*Efecto del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en la actividad de las mujeres.* Se observaron cambios significativos en las actividades de las pacientes (prueba de Q de Cochran,  $p < 0.001$ ), de ser prácticamente nulas, a los tres meses 58.8% (IC95%: 35-93) (10 de 17 mujeres) se habían reincorporado a las mismas. A los seis meses todas las pacientes refirieron



**Figura 4.** Comportamiento del volumen uterino ( $\text{cm}^3$ ) en el eje de las ordenadas, al inicio (basal) del tratamiento con levonorgestrel y a los 3, 6 y 9 meses después (abscisa). Las líneas horizontales de las cajas son las medianas, los bordes de las cajas el cuartil 1 y 3. Prueba de Friedman  $p = 0.01$ .



**Figura 5.** Cantidad de mujeres que recuperaron su actividad diaria normal (barras en azul) y quienes reiniciaron su vida sexual (barras en naranja). Situación al inicio (basal) del tratamiento con levonorgestrel y a los 3, 6 y 9 meses después (abscisa). Prueba de Q de Cochran ambas  $p < 0.001$ .





que su actividad física era la misma que antes de haberse quebrantado su salud. La actividad sexual se reinició en 15 de las 17 pacientes seguidas (88.2%, IC95%: 72.6-100). **Figura 5**

Sin considerar el dolor pélvico referido, no se evidenciaron otros síntomas o efectos secundarios.

## DISCUSIÓN

Los datos de este ensayo confirman que el sistema liberador de levonorgestrel disminuyó significativamente el sangrado uterino anormal, secundario a miomatosis de pequeños elementos sin distorsión de la cavidad uterina, tal como ya se demostró en otros estudios.<sup>9,10</sup> Se utilizó el *Pictorial Blood Assessment Chart score* (PBACs), validado internacionalmente para cuantificar el sangrado. Como reportan Kriplani Alka y colaboradores<sup>3</sup> el PBACs se redujo, incluso, a 92% a los 3 meses con evidencia de amenorrea a los 36 meses. En contraste, en nuestro estudio hubo una disminución significativa del sangrado (más de 50%) a los tres meses y la amenorrea se consiguió a los nueve meses.

El aumento de la hemoglobina sérica ha sido un elemento de estudio en diversos artículos publicados. Tal como refieren Gunes Muzeyyen y su grupo,<sup>7</sup> hubo mejorías significativas al año de tratamiento, directamente proporcionales con la disminución del sangrado uterino. En nuestro estudio, la disminución se registró desde los primeros tres meses, con una mejoría significativa a los seis meses de tratamiento.

Por lo que se refiere al dolor pélvico éste disminuyó, aunque no significativamente porque persistió en el parámetro de moderado a severo, a diferencia de lo publicado por Satu Heliövaara-Peippo y su grupo, quienes reportaron una disminución importante del dolor pélvico a los seis meses de tratamiento.<sup>11</sup>

La disminución del sangrado uterino tiene implicaciones en otros aspectos de la vida cotidiana de la mujer que deben valorarse y tomarse en cuenta a la hora de indicar el tratamiento, para no deteriorar aún más la calidad de vida. En este estudio se revisaron la actividad física y sexual en la que hubo una mejoría estadísticamente significativa porque 88 y 100% de las pacientes reiniciaron, respectivamente, esas actividades a los nueve meses de tratamiento. Este aspecto se considera una fortaleza del estudio debido a que en publicaciones previas no se encontraron referencias importantes vinculadas con la conducta sexual.

Kriplani Alka y su grupo<sup>2</sup> demostraron disminución del tamaño uterino a partir de los tres meses hasta los 24 meses de tratamiento, en comparación con nuestros resultados en donde no se registró una reducción estadísticamente significativa en ninguna de las evaluaciones a lo largo de nueve meses de seguimiento.

Las limitaciones de este estudio son: el tamaño de la muestra, falta de aplicación de un cuestionario validado internacionalmente para evaluar las actividades diarias y porqué se recurrió a la opción quirúrgica cuando no hubo disminución del patrón menstrual durante los primeros tres meses de tratamiento.

Las fortalezas de este estudio son: la evidencia de disminución del sangrado uterino y el aumento de la hemoglobina, ambos comprobados desde el primer trimestre de tratamiento, además de la mejoría del aspecto sexual, no registrado en bibliografía previa.

En este estudio no se registraron complicaciones o efectos secundarios derivados del sistema liberador de levonorgestrel, excepto la expulsión del dispositivo en una paciente por sangrado uterino excesivo, también demostrado en la bibliografía.<sup>13</sup>

En pacientes con miomatosis de pequeños elementos y útero menor de 12 cm, el tratamiento de primera elección es médico, el quirúrgico es susceptible de mayores complicaciones y gastos hospitalarios.

## CONCLUSIONES

Las pacientes con sangrado uterino anormal deben estudiarse exhaustivamente para facilitar la elección del tratamiento más conveniente. El sistema liberador de levonorgestrel es útil en la reducción del sangrado uterino, secundario a miomatosis de pequeños elementos a partir de los primeros tres meses de tratamiento, con incremento paulatino de las concentraciones de hemoglobina a los seis y nueve meses. Con este sistema disminuye la necesidad de procedimientos quirúrgicos riesgosos y costosos, en comparación con el tratamiento médico, como la miomectomía o histerectomía. También mejora la actividad física y permite reiniciar la actividad sexual de las pacientes, suspendida a causa del sangrado. En este estudio no hubo una mejoría significativa en la reducción del tamaño uterino ni del dolor pélvico, en comparación con otros estudios.

## REFERENCIAS

1. Banafsheh N, Kashani CG, Morelli SS, Gerson W, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016;34: 85-103.
2. Marret AH, Fauconnier N, Chabbert-Buffet L, Cravello F, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;152:133-137.
3. Kriplani A, Divya A, Vidushi K, Nutan A. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012;116:35-38.
4. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;5:95-114.
5. Levy G, Hill MJ, Beall S, Zarek SM, Segars JH, Catherino WH. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:703-712.
6. Qing Xua, Lili Qiub, Liquan Zhuh, Li Luob, Changfen Xub. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Contraception* 2010;82:301-308.
7. Muzeyyen G, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, et al. The Effect of Levonorgestrel Intrauterine System on Uterine Myomas: A 1-Year Follow-up Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2008;15(6):735-738.
8. Chantal B, Kamaria C, Cayton W, Farah S, et al. An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 59 (1):30-52.
9. Mirena. Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel. Monografía del producto. México: Bayer Schering Pharma, 2010.
10. López-Olmos J. Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU Mirena®) y quistes de ovario. *Clin Invest Gin Obst*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2012.10.009> 1
11. Satu Heliövaara-Peippo, Ritva Hurskainen, Juha Teperi, Anna-Mari Aalto, et al. Quality of life and costs of levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2013;209(6):535.e1-535.e14.
12. Jefferys A, Akande V. Modern management of fibroids. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2016.02.004>
13. Youm Jina, Ju Lee Hyun, Ki Kim Seul, Kim Hoon, Chul Jee Byung. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2014;126:165-169.