



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS

SOCIALES DE LOS TRABAJADORES AL

SERVICIO DE LOS PODERES

DEL ESTADO DE PUEBLA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACETATO DE
MEDROXIPROGESTERONA VS DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE
LEVONORGESTREL EN PACIENTES CON HEMORRAGIA UTERINA
ANORMAL**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

AUTOR:

DRA JACQUELINE ALIN ORTEGA PÉREZ

ASESOR EXPERTO:

DR. ISMEL LEZAMA MORALES

ASESOR METODOLÓGICO:

DR CARLOS ARTURO SILVA XILOTL



PUEBLA, PUEBLA 2017



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES AL SERVICIO DE LOS PODERES DEL ESTADO DE
PUEBLA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACETATO DE
MEDROXIPROGESTERONA VS DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE
LEVONORGESTREL EN PACIENTES CON HEMORRAGIA UTERINA
ANORMAL**

TESIS DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. JACQUELINE ALIN ORTEGA PEREZ

ASESORES DE TESIS:

ASESOR EXPERTO:

DR. ISMAEL LEZAMA MORALES

ASESOR METODOLOGICO:

DR. CARLOS ARTURO SILVA XILOTL

PUEBLA, PUEBLA 2017

INDICE

	PÁGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	2
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	2
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4.1 HIPÓTESIS	15
5. OBJETIVOS	16
5.1. OBJETIVO GENERAL	16
5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS	16
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	16
6.2. UBICACIÓN ESPACIO –TEMPORAL	17
6.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO	17
6.4. MUESTREO	17
6.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN	17
6.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	17
6.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTREO	17
6.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
6.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
6.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	18
6.4.4. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	18
6.4.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
6.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	19
6.6. ANÁLISIS ESTADISTICO	20

7. BIOÉTICA	20
7.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	20
8. RESULTADOS	22
9.DISCUSIÓN	41
10. CONCLUSIONES	43
11. BIBLIOGRAFÍA	44

1. RESUMEN

INTRODUCCION:

La hemorragia uterina anormal es definida como cualquier sangrado que difiera del patrón menstrual normal. Es la segunda causa de consulta ginecológica, después de las infecciones cervicovaginales.

OBJETIVO: Valorar la eficacia y seguridad del dispositivo intrauterino de levonorgestrel vs acetato de medroxiprogesterona, en pacientes con hemorragia uterina anormal atendidas en hospital de especialidades I.S.S.S.T.E.P.

MATERIAL Y METODOS: Se incluyeron al estudio todas las pacientes que acudieron a la consulta externa de ginecología en el periodo enero 2016 a enero 2017. El tipo de estudio fue longitudinal de dos cohortes, conformándose 2 grupos, tratamiento a y tratamiento b. Utilizando medidas de tendencia central y t de student para una muestra.

RESULTADOS: Se realizó un estudio con 74 pacientes de la consulta externa asignandose dos grupos, uno para D.I.U. levonorgestrel n=34 y otro para acetato de medroxiprogesterona n=40.

El grupo de edad con mayor frecuencia es el de 36 a 40 años en ambos grupos, el 23.53% (n=8) del grupo de D.I.U. de levonorgestrel y en medroxiprogesterona fue del 25% (n=10).

El ciclo menstrual se regularizó en ambos grupos, sin embargo en el grupo de D.I.U. levonorgestrel se presentó amenorrea en el 58.82% (n=20). El evento adverso predominante en el grupo de levonorgestrel fue amenorrea con el 50% (n=20) y en el grupo medroxiprogesterona fue aumento de peso en el 24%(n=6).

En conclusión ambos grupos presentaron mejoría al presentar regularización del ciclo menstrual y corrección de la anemia, así como mejoría en la algomenorrea , sin embargo a largo plazo el costo-beneficio es mejor en el grupo de D.I.U. levonorgestrel.

2. INTRODUCCIÓN.

La hemorragia uterina anormal es un trastorno ginecológico frecuentemente encontrado en las consultas, de difícil manejo y a la vez hay dificultad de establecer con seguridad el diagnóstico.

Esta patología tiene influencia directa en la calidad de vida de las mujeres. Por lo que sería importante saber si estamos atendiendo a estas pacientes con un abordaje terapéutico eficaz y seguro para solucionar este problema dentro de nuestra unidad de salud a fin de mejorar la calidad de vida tanto orgánica como social. Es por eso que el presente estudio nos permitirá conocer cual es el mejor manejo terapéutico, con mínima invasión sin llegar a un tratamiento quirúrgico.

3. ANTECEDENTES

3.1 ANTECEDENTES GENERALES:

La menstruación es un sangrado cíclico que se produce en la mujer en época de madurez sexual, acompañada de la eliminación de la capa funcional del endometrio, como resultado de la disminución del estímulo hormonal sobre el mismo. Se caracteriza por una periodicidad de 28 ± 7 días, la duración es de 5 ± 2 días y se pierde aproximadamente 80 ml diario de sangre incoagulable.

La hemorragia uterina anormal es definida como cualquier sangrado que difiera del patrón menstrual normal. Es la segunda causa de consulta ginecológica, después de las infecciones cervicovaginales. Su prevalencia es del 30%, a tal punto que ocasiona 20% de las consultas en Ginecología y 25% de todas las cirugías ginecológicas (65% de las histerectomías y 100% de la ablación endometrial). Es un campo multidisciplinario, donde convergen además de la anemia y sus consecuencias, alteraciones sociales, sexuales, profesionales, temores de sufrir enfermedades ginecológicas malignas e implicaciones económicas.

Debe tenerse siempre presente que la frecuencia de las distintas causas de la hemorragia uterina anormal, varía según la edad de la paciente. El 50% se

presentan en mujeres mayores de 45 años, un 30% entre los 20 a 44 años, 19% en adolescentes y 1% en premenárrquicas. ⁽¹⁾

La hemorragia uterina anormal corresponde a cualquier tipo de sangrado proveniente del útero, se considera anormal por no seguir el patrón cíclico menstrual habitual; puede ser por aumento o disminución en la frecuencia, en la cantidad o en el tiempo de duración del sangrado. Las pérdidas económicas anuales en USA ocasionadas por los medicamentos, consultas médicas, procedimientos quirúrgicos, toallas sanitarias y tampones se estiman entre 1.5 a dos billones de dólares; en tanto que las pérdidas por causas indirectas, como la disminución de la productividad por ausencia laboral, las incapacidades y pensiones, oscilan entre 12 a 36 billones de dólares anuales. En México, se carece de este tipo de información; sin embargo, el sangrado uterino anormal es el segundo trastorno ginecológico más frecuente en la consulta externa en un primer nivel de atención.

Según Fernández, de las inconformidades interpuestas en la CONAMED entre 2001 y 2005, el 15% corresponden a la atención gineco obstétrica y el 71% de estas denuncias están relacionadas con el tratamiento quirúrgico de la miomatosis uterina, principal causa de hemorragia uterina anormal de origen orgánico; estos datos dan una idea general de la trascendencia que tiene la atención adecuada de las pacientes con sangrado uterino anormal.

González Merlo propone que los tipos de sangrado uterino anormal pueden clasificarse según alteraciones en la frecuencia -amenorrea, polimenorrea y opsomenorrea-, alteraciones en la duración -metrorragia y oligomenorrea- y alteraciones en la cantidad -hipermenorrea, hipomenorrea y menorragia-. ⁽²⁾

Las causas de hemorragia uterina anormal se clasifican como “relacionadas con anomalías estructurales uterinas” y “no relacionadas con anomalías estructurales uterinas”. El sangrado uterino anormal se clasifica por una o más letras que indican la causa. Estos son clasificados por el acrónimo PALM-COEIN (pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia, coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénica y no clasificada de otra manera). Además, los patrones del sangrado uterino anormal se describen como sangrado menstrual abundante (antes conocido como menorragia) o hemorragia intermenstrual (en

lugar de metrorragia). La hemorragia uterina anormal asociada con el uso de esteroides exógenos (es decir, tratamientos hormonales), sistemas intrauterinos o dispositivos u otros agentes sistémicos o locales se clasifican como iatrogénicos, mientras que el resto de causas raras o indefinidas se clasifican como no clasificados.

La hemorragia uterina anormal puede ser aguda o crónica. La aguda se refiere a un episodio de sangrado abundante que es de suficiente cantidad para requerir intervención inmediata para prevenir la pérdida de sangre adicional. La cantidad de sangrado puede ser subjetivamente excesiva según lo determinado por el proveedor de atención médica y / o asociado con otros signos de pérdida significativa de sangre, como inestabilidad hemodinámica o anemia. Las pacientes deben ser evaluadas para determinar el nivel de agudeza y la causa más probable de la hemorragia para adaptar el tratamiento apropiado, además puede ser un evento aislado u ocurrir en un contexto de hemorragia uterina anormal crónica. La evaluación de la hemorragia uterina anormal aguda es similar a la evaluación de la crónica, tras la evaluación del estado hemodinámico y la estabilidad de la paciente.

(3)

La hemorragia uterina anormal es un problema ginecológico comúnmente encontrado. Incluye sangrado uterino disfuncional y hemorragia por causas estructurales como fibromas, pólipos, carcinoma endometrial y complicaciones del embarazo. El sangrado uterino disfuncional se define como sangrado uterino anormal sin una causa orgánica demostrable. En la mayoría de los casos, el sangrado uterino disfuncional se debe a la ocurrencia de un ciclo anovulatorio. Se puede diagnosticar después de la exclusión de los trastornos estructurales, iatrogénicos, los trastornos psicológicos y sistémicos por varias técnicas de diagnóstico. (4)

3.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS:

Definición de hemorragia uterina anormal.

Cuando una mujer denuncia subjetivamente cambios fuera de su patrón esperado de sangrado uterino a su proveedor de atención médica, su descripción cumple los criterios para una evaluación posterior. Una historia completa se considera suficiente para hacer el diagnóstico de sangrado uterino anormal. Ha habido una confusión general acerca de términos anteriores para describir la hemorragia uterina anormal y se han aplicado de manera inconsistente.

Los términos menometrorragia y menorragia se han sustituido por sangrado uterino anormal crónico, que se define como sangrado uterino anormal durante al menos 4 de 6 meses, con sangrado anormal expresado como aumento de volumen, regularidad y / o sincronización. El sangrado uterino anormal agudo se define como un solo episodio de sangrado uterino severo que es suficiente para requerir intervención inmediata para prevenir una pérdida de sangre adicional. El término metrorragia ha sido reemplazado por hemorragia intermenstrual, que es el sangrado uterino que ocurre entre los ciclos menstruales regulares. El sangrado intermenstrual puede ser aleatorio o predecible. El sangrado menstrual abundante se define por la descripción de la mujer de aumento del volumen menstrual que interfiere con su calidad de vida física, emocional y social. Puede definirse objetivamente por una disminución de la hemoglobina y el número de productos menstruales utilizados, como tampones y / o toallas por día. ⁽⁵⁾

Causas

En el 2011 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso un sistema de clasificación con una terminología estandarizada para definir las causas de sangrado uterino anormal, la misma es respaldada por el Colegio Americano De Ginecólogos y obstetras. Con este sistema las causas se clasifican como “relacionadas a anomalía estructural uterina” y “no relacionadas a anomalía estructural uterina”. Se utiliza el acrónimo PALM-COEIN: Pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad o hiperplasia, coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénico, no clasificado. ⁽⁶⁾

Los leiomiomas o fibroides, el tumor benigno más común del tracto genital femenino, son una causa frecuente de menorragia. Los anticonceptivos orales se usan a menudo para el tratamiento de los brotes sintomáticos para las mujeres que desean evitar la cirugía. Sin embargo, comparado con los anticonceptivos orales de dosis baja para el tratamiento de la menorragia secundaria a fibroides, el DIU liberador de levonorgestrel produce una reducción significativamente mayor en la pérdida de sangre.

Aunque el tamaño del fibroide no parece disminuir significativamente después de la inserción del dispositivo, una revisión sistemática encontró que el sangrado menstrual disminuye y los niveles de hemoglobina mejoran en las mujeres con brotes sintomáticos. El DIU liberador de levonorgestrel también ha demostrado mejorar los síntomas en mujeres con dismenorrea secundaria a fibroides.

Trastornos hemostáticos. Los anticoagulantes son vitales para las mujeres con trastornos hemostáticos como la enfermedad de Von Willebrand, trombocitopenia inmune o deficiencia del factor de coagulación, pero su uso puede causar o empeorar la menorragia. En tales casos, el DIU liberador de levonorgestrel parece ser un tratamiento efectivo. En una revisión retrospectiva de 28 mujeres con menorragia secundaria a diversos trastornos hemostáticos, el 68% experimentó mejoría tras la inserción del DIU. Otro estudio comparó mujeres con tratamiento anticoagulante para enfermedad valvular cardíaca (N = 40) con y sin DIU. En comparación con el grupo control, se encontró que aquellas con el DIU tenían aumentos significativos en los niveles de hemoglobina 3 meses después de la inserción.

Hemorragia uterina relacionada con la obesidad. Las mujeres obesas están en mayor riesgo de hemorragia uterina excesiva, como resultado de una mayor conversión de la androstenediona de plasma a estrógeno en el tejido adiposo. En un estudio que evaluó el uso del DIU liberador de levonorgestrel en esta población de pacientes, el 75% de los participantes experimentaron una reducción en el sangrado.

Hemorragia idiopática. El DIU es tan bueno o mejor que otros tratamientos para la menorragia idiopática. Esto da lugar a una reducción significativamente más alta en la pérdida de sangre y en los días sin trabajo que los anticonceptivos orales. El dispositivo también reduce la pérdida de sangre más efectivamente que la medroxiprogesterona oral, otro enfoque común para la hemorragia idiopática; y, en comparación con la histerectomía, se traduce en similar satisfacción del paciente, pero menores costos y tasas de complicaciones.

En un ensayo controlado aleatorio que comparó el DIU liberador de levonorgestrel con ácido tranexámico, ácido mefenámico, progesterona combinada de estrógeno o progesterona sola durante un período de 2 años, las puntuaciones en una escala de síntomas de menorragia fueron significativamente más altas (indicando una mejoría mayor) en el grupo de DIU. ⁽⁷⁾

Valoración de la hemorragia uterina anormal

La obtención detallada de los antecedentes, una adecuada exploración física, examen citológico, ecografía pélvica y los análisis de sangre (biometría hemática, análisis de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana y hormona estimulante de la tiroides) son los primeros pasos para la valoración de la hemorragia uterina anormal.

La finalidad de estos exámenes es excluir una enfermedad sistémica, embarazo o enfermedad trofoblástica. Entre 80 y 90% de las mujeres con cáncer endometrial manifiesta hemorragia uterina anormal. La frecuencia y el riesgo de carcinoma endometrial aumentan con la edad y 75% de las mujeres con este tipo de cáncer se encuentra en la etapa posmenopáusica. Por lo tanto, en las mujeres posmenopáusicas es mayor la necesidad de excluir la posibilidad de cáncer y se debe realizar una biopsia endometrial. ⁽⁸⁾

Tratamiento

La gestión de la hemorragia uterina anormal comienza con una evaluación de si la paciente es hemodinámicamente estable, seguido por la determinación de la causa subyacente, y luego procediendo con la gestión médica basada en la etiología y la gravedad de la anemia. Afortunadamente, la intervención quirúrgica es raramente necesaria en adolescentes, ya que más del 90% de los pacientes mejoran con el manejo médico. Los objetivos del tratamiento son detener el sangrado, prevenir o revertir la anemia, restablecer la menstruación regular y mejorar la calidad de vida. Todas las pacientes con anemia deben recibir reemplazo de hierro, por lo general sulfato ferroso 325 mg por vía oral tres veces al día. Las pacientes con anemia severa también pueden beneficiarse de la suplementación de folato con un multivitamínico. El objetivo de la terapia médica es estabilizar el endometrio con estrógenos que proporcionará una hemostasia inicial, seguida de progestinas para la estabilidad endometrial. Típicamente, esto se logra con píldoras anticonceptivas orales combinadas tomadas continuamente durante varios meses hasta que esté hemodinámicamente estable, ya que la retirada de cualquiera de las hormonas causará sangrado recurrente. El uso de anticonceptivos hormonales para el manejo de la hemorragia uterina anormal está de acuerdo con las recomendaciones y prácticas vigentes en el momento de esta publicación pero no está específicamente incluido en las indicaciones del empaque. La hemorragia uterina anormal a menudo puede manejarse con anticonceptivos orales combinados y monofásicos que contienen 30-35 µg de etinilestradiol y una progestina relativamente androgénica, como 0.3 mg de norgestrel o 0.15 mg de levonorgestrel.

Las pacientes que no pueden recibir estrógeno debido a antecedentes de coagulopatías, migraña con aura, hipertensión no controlada o ciertas enfermedades crónicas pueden ser tratadas con otros medicamentos. La Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) publican criterios médicos de elegibilidad en línea para el uso de anticonceptivos que pueden ser útiles para sopesar los riesgos y beneficios del uso de estrógenos. Las pacientes con sangrado leve pueden beneficiarse de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La investigación ha demostrado que el endometrio de las mujeres con sangrado menstrual abundante contiene niveles más altos de prostaglandina E2 y prostaglandina F2 α . Los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa, reduciendo así los niveles de prostaglandinas. Una revisión Cochrane en 2013 mostró que los AINE (ácido mefenámico, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido meclofenámico, diclofenaco, indometacina y ácido acetilsalicílico) son más eficaces que el placebo para reducir la pérdida menstrual de sangre en mujeres con ciclos menstruales regulares, pero son menos efectivos que el ácido tranexámico, el danazol (no aprobado en los Estados Unidos) y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. El régimen de dosificación de naproxeno varió entre los estudios con dosis entre 250 y 500 mg administrados dos veces al día o hasta cuatro veces al día. El régimen de dosificación de ibuprofeno varió entre 600 y 1200 mg diarios. Existen varias opciones de tratamiento que no contienen estrógeno y que pueden usarse para el sangrado uterino anormal crónico. Los tratamientos incluyen el LNG-IUS (Mirena), así como el uso fuera de la etiqueta de progestinas cíclicas, tales como acetato de medroxiprogesterona oral o acetato de noretindrona. Acetato de medroxiprogesterona oral de 10mg al día o acetato de noretindrona a 5mg diariamente durante 10-14 días cada mes genera un endometrio secretor que induce un sangrado de extracción 1-7 días después de tomar la medicación. En el caso de sangrado agudo, el acetato de medroxiprogesterona se puede administrar hasta 20 mg tres veces al día durante una semana y acetato de noretindrona se puede administrar hasta 40 mg al día en dosis divididas hasta que el sangrado se detiene y luego disminuye. Otro régimen de tratamiento recientemente propuesto para el sangrado agudo es acetato de depo-medroxiprogesterona a 150 mg administrados por vía intramuscular seguido de acetato de medroxiprogesterona 20 mg administrados oralmente cada 8 h durante 3 días. Este tratamiento detuvo el sangrado dentro de los 5 días en las 48 mujeres en un estudio piloto, con un tiempo medio de cesación de sangrado de 2.6 días. Los participantes del estudio informaron efectos secundarios poco frecuentes y alta satisfacción. ⁽⁹⁾

Acetato de medroxiprogesterona

El acetato de medroxiprogesterona cíclico, uno de los principales tratamientos con progestina oral, se ha utilizado con frecuencia para el tratamiento de la hiperplasia endometrial. El acetato de medroxiprogesterona cíclico en la hiperplasia endometrial no atípica se administra a una dosis de 10-20 mg / 14 días al mes durante 3-6 meses. Recientemente, los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel también se han utilizado para tratar la hiperplasia endometrial.

Un reciente estudio de metanálisis informó que el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel tiene una tasa de regresión más alta que las progestinas orales para el tratamiento de la hiperplasia endometrial no simple. Un metaanálisis más reciente mediante ensayos controlados aleatorios demostró que el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel tiene una mayor tasa de regresión que las progestinas orales en el tratamiento de la hiperplasia no endógena del endometrio. ⁽¹⁰⁾

Hay evidencia de 2 estudios que apoyan el uso de acetato de medroxiprogesterona oral que son eficaces en el tratamiento de la hemorragia menstrual aguda. El primer estudio describió una serie de 24 adolescentes que fueron hospitalizadas con sangrado uterino excesivo y anemia. Se administró acetato de medroxiprogesterona oral con una dosis total de 60 a 120 mg durante el primer día y 20 mg / día durante los siguientes 10 días. Se informó una reducción en la pérdida de sangre en todos los individuos. Veinticinco por ciento dejó de sangrar en las primeras 24 horas; la hemorragia cesó en el 29% el segundo día, en el 21% en el tercer día y en el 25% en el cuarto día. Los investigadores concluyeron que la saturación rápida del endometrio con progestinas era una modalidad de tratamiento altamente eficaz para el sangrado uterino agudo en adolescentes. El segundo estudio fue el estudio de Munro et al que comparó la combinación multidosis de anticonceptivos orales que contenía 35 µg de etinilestradiol con un régimen de acetato de medroxiprogesterona en el que se administraron 20 mg 3 veces al día (60 mg / día) durante 1 semana. Se redujo a 20 mg una vez al día durante 3 semanas. El grupo que recibió acetato de medroxiprogesterona tuvo resultados casi idénticos a los que recibieron el régimen de anticonceptivos, sin pacientes que requirieron intervenciones quirúrgicas y un promedio de 3 días hasta el cese del sangrado. El tamaño de la muestra fue

relativamente pequeño, y no se puede hacer ningún comentario sobre la eficacia de otras progestinas como acetato de megestrol o acetato de noretindrona.

Aunque teóricamente atractivo, el uso de formas de almacén de acetato de medroxiprogesterona para el tratamiento de la hemorragia uterina anormal aguda puede estar asociado con una alta frecuencia de sangrado irregular. Aunque no hay datos publicados asociados con hemorragia uterina aguda, la alta frecuencia reconocida de sangrado irregular encontrada durante el inicio de las dosis anticonceptivas de acetato de medroxiprogesterona debe ser considerada y discutida con el paciente. ⁽¹¹⁾

Levonorgestrel

El levonorgestrel es un derivado de 19-nortestosterona con actividades biológicas progestogénicas, androgénicas, anti-estrogénicas y antigonadotrópicas. Se une tanto al receptor de progesterona (PR) como al receptor de andrógenos (AR) y modula la expresión de la enzima 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (17 bHSD2), que convierte Estradiol (E2) a Estrona (E1). Su lenta liberación dentro de la cavidad uterina conduce a varios cambios morfológicos endometriales, como atrofia endometrial, inactivación de las glándulas, la reducción de la actividad secretora glandular y estroma decididualizado extensivo. Además, existe baja regulación endometrial de los receptores de hormonas sexuales, incluyendo receptores de estrógenos, PR y AR. El levonorgestrel se ha utilizado ampliamente para la anticoncepción y proporciona protección endometrial a las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo de estrógenos. Además, la evidencia emergente sugiere que proporciona beneficios no contraceptivos a las mujeres que reciben tratamiento con tamoxifeno y en pacientes con endometriosis, adenomiosis, leiomiomas uterinos, hiperplasia endometrial e incluso en estadios tempranos del cáncer de endometrio. ⁽¹²⁾

La alta concentración de levonorgestrel 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, 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 angiogenicos. 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. ⁽¹³⁾

Estudios comparativos

La terapia farmacológica para hemorragia uterina anormal incluye anticonceptivos orales, progestinas, ácido tranexámico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Si la terapia con fármacos por vía oral se vuelve ineficaz, se pueden considerar procedimientos quirúrgicos para la hemorragia uterina anormal, como histerectomía, resección endometrial y ablación con láser. Además, las cirugías de repetición son relativamente comunes con hasta el 30% de las mujeres sometidas a resección endometrial o ablación con láser optando por la histerectomía.

El sistema intrauterino de levonorgestrel fue introducido para la contracepción en 1990 y actualmente hay un estimado de 4 millones de usuarias de sistema intrauterino de levonorgestrel en todo el mundo. La Autoridad de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos ha aprobado el sistema intrauterino de levonorgestrel tanto para su uso como anticonceptivo como para el tratamiento de la menorragia. ⁽¹⁴⁾

El acetato de medroxiprogesterona a 150 mg inyectable se administra por vía intramuscular cada 12 semanas y se ha utilizado para el tratamiento en sangrado uterino anormal. Aunque la amenorrea se asocia con el uso prolongado, ocasionalmente resulta en sangrado menstrual irregular que muchas pacientes encuentran molestos e inaceptables.

Se ha observado que las usuarias tienen una disminución en la densidad mineral ósea cuando se comparan con controles menstruales normales. Sin embargo, no hay datos de alta calidad disponibles para informarnos si la disminución de la densidad mineral ósea asociada con el uso afectará el eventual riesgo de fractura en las usuarias. ⁽¹⁵⁾

En el estudio más reciente y más grande hasta la fecha, Munro et al registraron a 40 mujeres en un ensayo que comparó la eficacia de dosis múltiples de anticonceptivos orales (etinilestradiol 35 mg / acetato de noretindrona 1 mg) administradas por vía oral cada 8 horas durante 7 días y luego una vez al día durante 21 días a dosis altas (20 mg) de acetato de medroxiprogesterona a 8 horas durante 7 días seguido de 3 semanas de dosificación diaria; ambos regímenes fueron altamente exitosos, con un tiempo medio para el cese de sangrado de 3 días y una tasa de respuesta del 100% entre los usuarios de acetato de medroxiprogesterona. ⁽¹⁶⁾

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS, Mirena) administra 20 µg de progestina cada 24 horas localmente al endometrio, reduciendo el grosor endometrial y la densidad vascular uterina media. El LNG-IUS fue aprobado por la FDA en octubre de 2009 para el tratamiento de sangrado menstrual fuerte en mujeres que también requieren anticoncepción. Sigue siendo eficaz como anticonceptivo y tratamiento para hemorragia uterina anormal durante tanto tiempo como 5 años. Lethaby et al demostraron una reducción en la pérdida de sangre menstrual del 86% después de 3 meses y el 97% a los 12 meses de uso en el tratamiento de sangrado menstrual fuerte. Otros estudios han producido resultados similares. Los niveles de hemoglobina y ferritina sérica mejoran significativamente después de la inserción de un LNG-IUS en mujeres con anemia ferropénica. ⁽¹⁷⁾

Un ensayo multicéntrico y aleatorizado evaluó a 571 mujeres con sangrado uterino anormal y comparó el sistema intrauterino de levonorgestrel con el manejo médico tradicional, que incluía ácido tranexámico, ácido mefanámico, combinación de estrógeno-progestina o progestina sola. En el grupo de sistema intrauterino de levonorgestrel, la calidad de vida, incluyendo bienestar social, físico y emocional, fue significativamente mejorada. Después de 2 años, significativamente más

mujeres continuaron usando el sistema intrauterino de levonorgestrel en comparación con el grupo de manejo médico. Un ensayo controlado aleatorio adicional comparó el sistema intrauterino de levonorgestrel con un grupo de control para evaluar si el sistema intrauterino de levonorgestrel podría ser un tratamiento alternativo a la histerectomía. A los 6 meses, el 64.3% de los pacientes del grupo sistema intrauterino de levonorgestrel cancelaron su histerectomía en comparación con el 14.3% del grupo control. Además, un ensayo multicéntrico aleatorizado comparó 82 pacientes con hemorragia uterina anormal tratados con sistema intrauterino de levonorgestrel en comparación con 83 pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona oral cíclica o noretindrona. El grupo sistema intrauterino de levonorgestrel demostró mejorías en su sangrado y se mostró más satisfecho y continuó el tratamiento. ⁽¹⁸⁾

En comparación con las pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales combinados, las mujeres con sistema intrauterino de levonorgestrel tienen mayor cantidad de receptores endometriales de progesterona y expresión de receptores de estrógeno; además, el sistema intrauterino de levonorgestrel puede reducir el flujo vascular de la arteria uterina. ⁽¹⁹⁾

Un estudio de biopsias endometriales de usuarias de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel exploró el efecto local sobre el endometrio y documentó modificaciones significativas en la vascularización endometrial, con una disminución de la densidad vascular media y un aumento en el área media de los vasos. También se ha documentado un aumento en la vascularización subendometrial en mujeres que se quejan de efectos secundarios mayores (dismenorrea y/o sangrado irregular) después de la inserción de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre. ⁽²⁰⁾

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia uterina anormal es un trastorno ginecológico frecuentemente encontrado en las consultas, de difícil manejo, esta patología tiene influencia directa en la calidad de vida de las mujeres. Por lo que sería importante saber si estamos atendiendo a estas pacientes con un abordaje terapéutico eficaz y seguro para

solucionar este problema dentro de nuestra unidad de salud a fin de mejorar la calidad de vida tanto orgánica como social. Es por eso que el presente estudio nos permitirá conocer cual es el mejor manejo.

¿Cuál es la eficacia y seguridad del dispositivo intrauterino de levonorgestrel vs acetato de medroxiprogesterona, en pacientes con hemorragia uterina anormal?

4.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO O DE ESTUDIO (HA):

“Existen diferencias en la eficacia y seguridad del dispositivo intrauterino de levonorgestrel vs acetato de medroxiprogesterona, en pacientes con sangrado uterino anormal atendidas en el hospital de especialidades ISSSTEP, en el periodo 2016-2017”

HIPÓTESIS NULA (H0):

“No existen diferencias en la eficacia y seguridad del dispositivo intrauterino de levonorgestrel vs acetato de medroxiprogesterona, en pacientes con sangrado uterino anormal atendidas en el hospital de especialidades ISSSTEP, en el periodo 2016-2017”

H0: A = B (Igualdad de resultados)

Ha: A $\neq$ B (Diferencia de resultados)

Nivel de confianza del 95%, valor de alfa 0.05.

Si P es menor de 0,05, se admite que la probabilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar son demasiado pequeñas, por lo que rechazaremos la hipótesis nula y aceptaremos la alternativa.

Si P es mayor o igual a 0,05, la probabilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar son demasiado grandes para aceptar la hipótesis alternativa y, por lo tanto, se acepta la hipótesis nula: las diferencias encontradas están dentro de las que consideramos debidas al azar.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

Valorar la eficacia y seguridad del dispositivo intrauterino de levonorgestrel vs acetato de medroxiprogesterona, en pacientes con hemorragia uterina anormal atendidas en hospital de especialidades I.S.S.S.T.E.P.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Cuantificar el nivel de hemoglobina a 6 meses posterior al tratamiento.

Cuantificar la cantidad de sangre durante la menstruación

Determinar la presencia de algomenorrea

Determinar la presencia de eventos adversos

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO: longitudinal

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Estudio de dos cohortes

6.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL: El estudio se llevó a cabo en el Hospital del ISSSTEP, en el periodo 2016-2017.

6.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO:

Se formó la población en estudio en función de los criterios de selección y luego se formarán los grupos de estudio como sigue:

Grupo A: pacientes con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Grupo B: pacientes con acetato de medroxiprogesterona.

6.4 MUESTREO:

6.4.1 DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.

La unidad de población del presente estudio estuvo conformada por cada paciente con hemorragia uterina anormal de la consulta externa del hospital I.S.S.S.T.E.P

6.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se seleccionó de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y que acudieron al servicio de consulta externa del ISSSTEP en el periodo entre enero 2016 a enero 2017.

6.4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.

6.4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con hemorragia uterina anormal

Edad entre 20 y 55 años

Pacientes que acepten participar en el estudio y que tengan consentimiento informado firmado

6.4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con coagulopatías.

Pacientes con diagnostico de neoplasia cervical y endometrial.

Pacientes con cardiopatía

Pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con deseo de fertilidad

6.4.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes que no acepten participar en el estudio/ firmar el consentimiento informado.

Abandono del tratamiento

Perdida de vigencia en la afiliación

6.4.4 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.

El muestreo fue no probabilístico.

6.4.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue a conveniencia del investigador.

6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

CUADRO DE VARIABLES

Variable	Tipo	Escala	Medición
Sangrado transvaginal	Cuantitativa	De razón	Cuantificación del sangrado mayor de 80 ml por más de 7 días
Algomenorrea	Cualitativa	Nominal	Si/no
Anemia	Cuantitativa	De razón	Hemoglobina menor de 12 g/dl

Erupción cutánea	Cualitativa	Nominal	Si/no
Angioedema	Cualitativa	Nominal	Si/no
Depresión	Cualitativa	Nominal	Si/no
Cefalea	Cualitativa	Nominal	Si/no
Alopecia	Cualitativa	Nominal	Si/no
Náusea	Cualitativa	Nominal	Si/no
Dolor pélvico	Cualitativa	Nominal	Si/no
Dolor de espalda	Cualitativa	Nominal	Si/no
Acné	Cualitativa	Nominal	Si/no
Hemorragia	Cualitativa	Nominal	Si/no
Manchado transvaginal	Cualitativa	Nominal	Si/no
Mastalgia	Cualitativa	Nominal	Si/no
Aumento de peso	Cuantitativa	Nominal	Si/no
Leucorrea	Cualitativa	Nominal	Si/no
Nerviosismo	Cualitativa	Nominal	Si/no

6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22 (IBM). Las variables cualitativas se presentaron en frecuencias y en porcentajes y la comparación de variables cualitativas se realizó con el test de la χ^2 . En todos los contrastes de hipótesis se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

7.BIOÉTICA

Se tuvo confidencialidad en el manejo de los datos y se respetaron los principios

establecidos por la Ley General de Salud.

El presente estudio se ajusto a los lineamientos de la ley general de salud de México, promulgada en 1986, y las convenciones de Helsinki y Tokio respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio. Se firmo la hoja del consentimiento informado.

7.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO:

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña., de años de edad y con identificación personal n°, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la aplicación de la encuesta con fecha..... para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación titulado: **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA VS DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL EN PACIENTES CON HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL** puedo recibir cualquiera de los dos medicamentos señalados y manifiesto que he sido informada sobre los beneficios y posibles efectos secundarios que podría suponer mi participación en este estudio con fecha....., tomando en cuenta los posibles efectos adversos que podrían conllevar tales como: depresion, nerviosismo, disminucion de la libido, cefalea, dolor pelvico, acné, hemorragia uterina, algomenorrea, amenorrea, mastalgia, aumento de peso en caso de **D.I.U Mirena**.

En caso de usar **acetato de medroxiprogesterona** puede manifestar: reaccion anafilactica, nerviosismo, insomnio, depresion, mareo, cefalea, prurito, urticaria, acne, hirsutismo, hemorragia uterina, manchado, amenorrea, galactorrea, mastalgia, aumento de peso.

Se me informa también que en caso de presentar cualquier dato de alarma que ponga en riesgo mi bienestar se suspenderá el estudio, tambien he sido informado/a de los beneficios que aportará la presente investigación asi como mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar protegido y con las garantías de la ley.

Tomando ello en consideración, OTORGO MI CONSENTIMIENTO a que esta aplicación de dicha encuesta tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

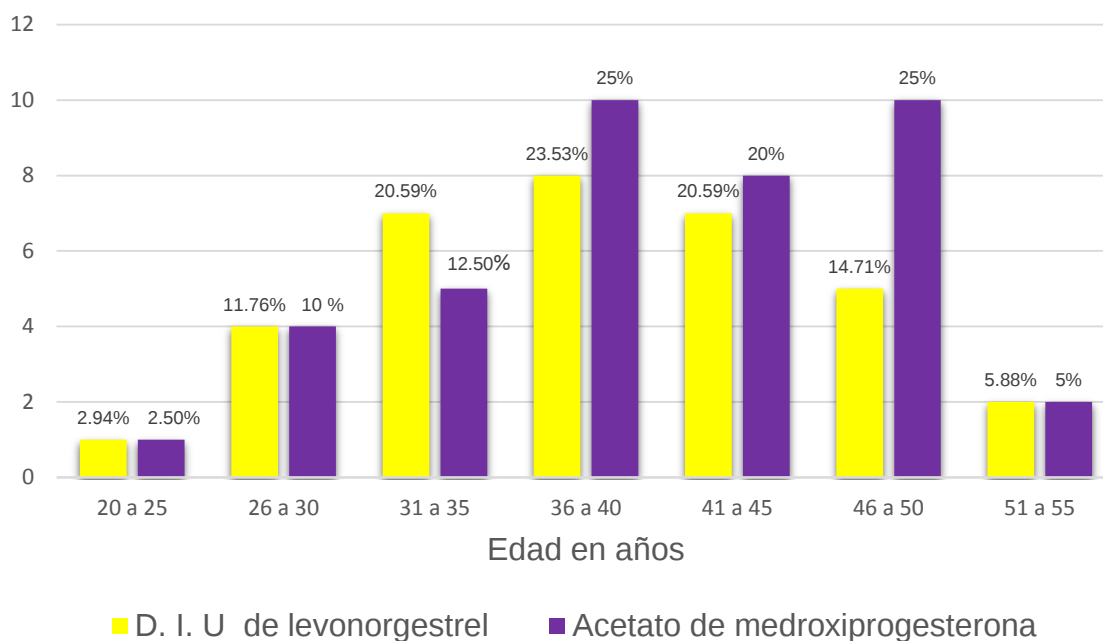
Fecha:

Nombre y Firma:

8. RESULTADOS

Se realizó un estudio con 74 pacientes de la consulta externa asignándose dos grupos, uno para D.I.U. levonorgestrel n=34 y otro para acetato de medroxiprogesterona n=40. El grupo de edad con mayor frecuencia es el de 36 a 40 años en ambos grupos que representó el 23.53% (n=8) del grupo de D.I.U. de levonorgestrel y en el grupo de medroxiprogesterona fue del 25% (n=10).

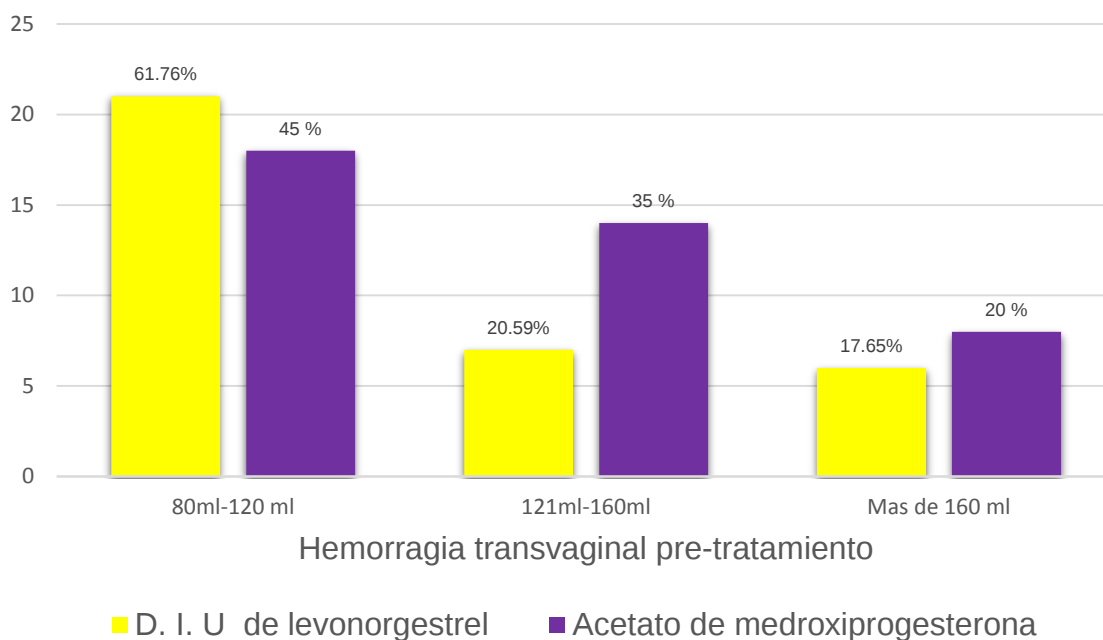
Gráfico 1: Grupo etario n=74 D.I.U.=34 AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017.

La hemorragia transvaginal pre-tratamiento fue de 80 a 120 ml con el 61.76%(n=21) del grupo de D. I. U de levonorgestrel y 45%(n=18) del grupo de medroxiprogesterona.

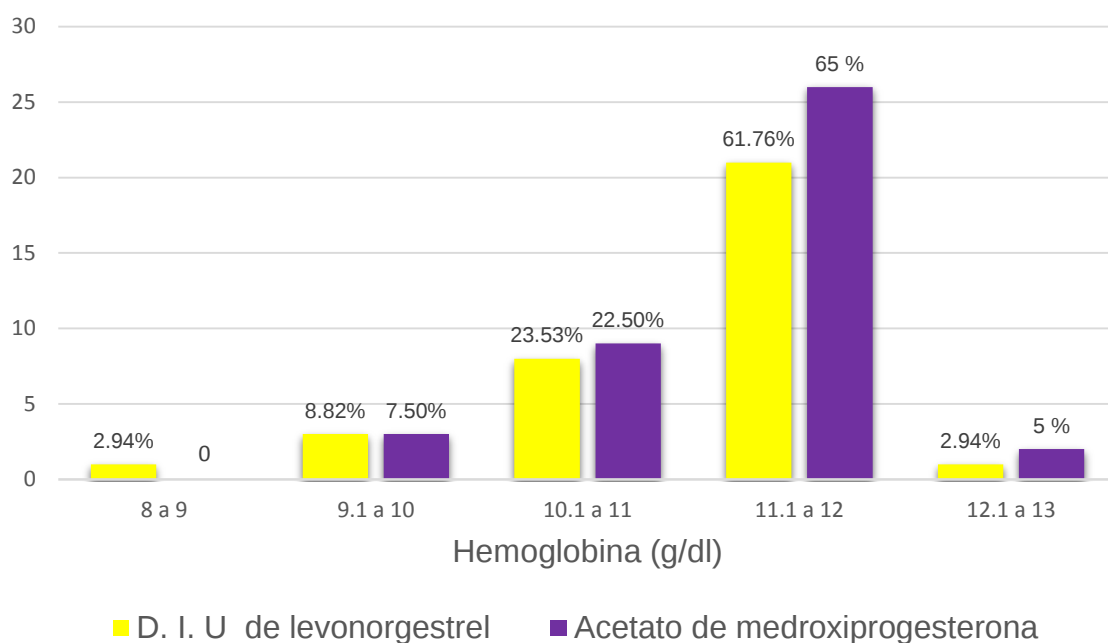
Gráfico 2: Comparativo de Hemorragia transvaginal pre-tratamiento n=74
D.I.U=34 AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

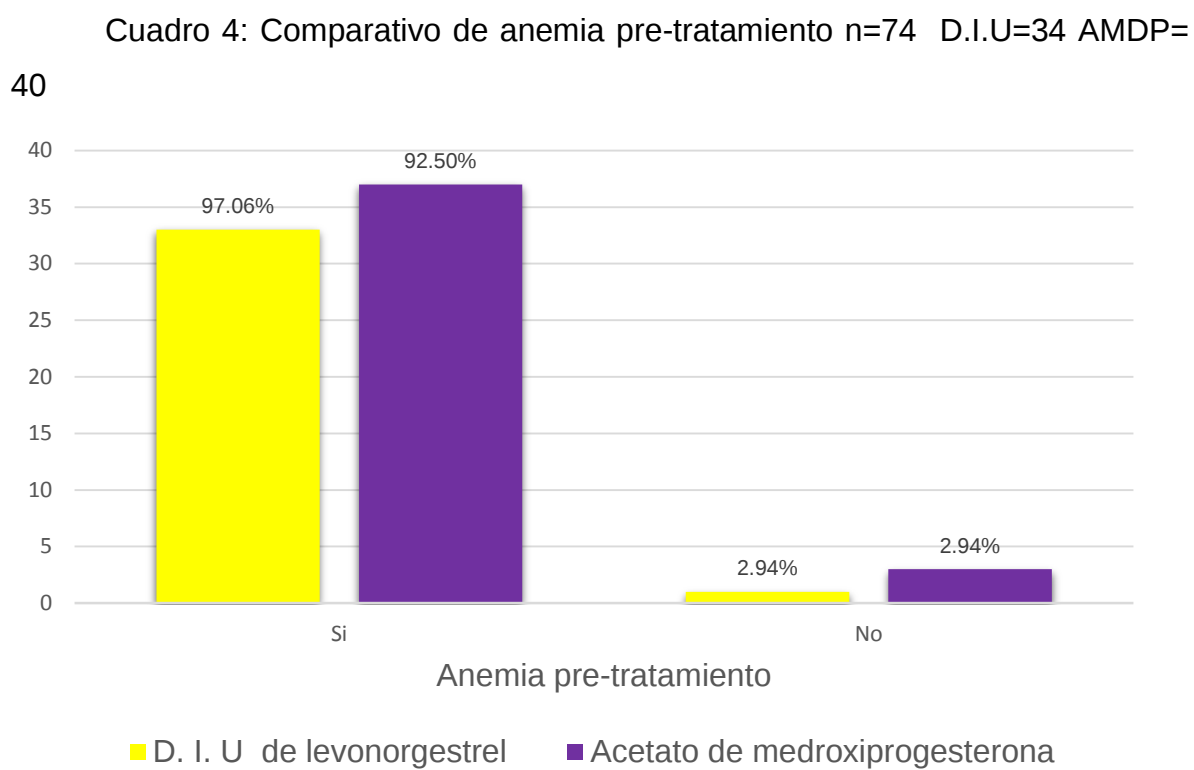
La concentración de hemoglobina fue de 11.1 a 12 g/dl en ambos grupos, siendo el 61.76% (n=21) en el grupo de D. I. U de levonorgestrel y el 65%(n=26) en el grupo de medroxiprogesterona.

Gráfico 3: Comparativo de hemoglobina pre-tratamiento n=74 D.I.U=34
AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

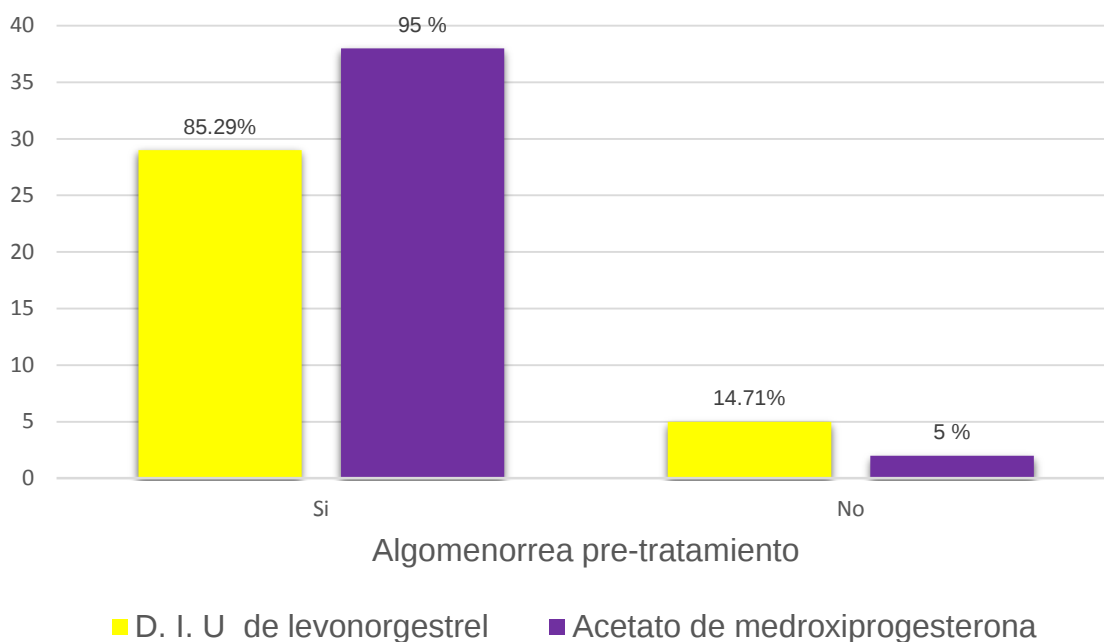
La anemia pre-tratamiento se presentó en el 97.06% (n=33) del grupo de D. I. U de levonorgestrel y en el 92.50% (n=37) del grupo medroxiprogesterona.



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La algomenorrea pre-tratamiento se presentó en el 85.29% (n=29) del grupo levonorgestrel y el 95% (n=38) del grupo medroxiprogesterona.

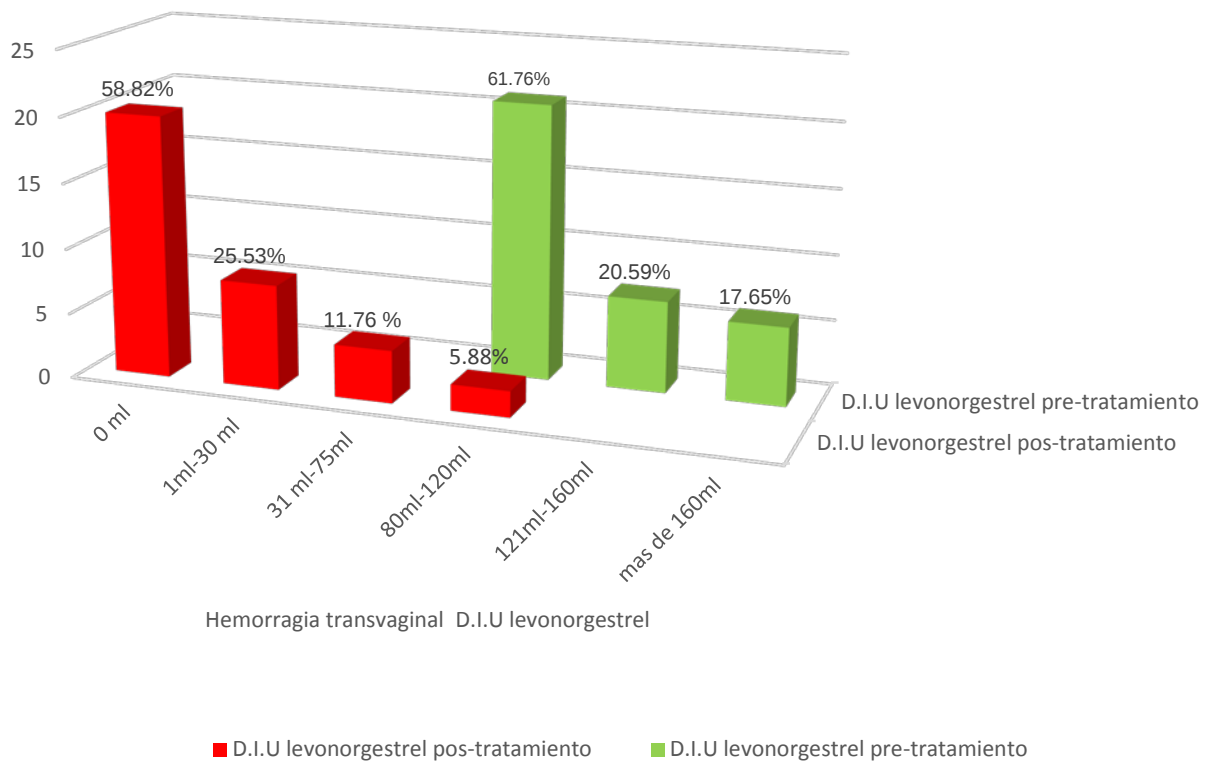
Gráfico 5: Comparativo de algomenorrea pre-tratamiento n=74 D.I.U=34
AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La hemorragia transvaginal en el grupo de D.I.U Levonorgestrel pre-tratamiento se presentó con mayor frecuencia en el rango de 80-120 ml en el 61.76% (n=21) y postratamiento de 0 ml en el 58.82%(n=20), por lo que en el 94.11% (n=32) presento mejoría de ciclo menstrual y solo el 5.88% (n=2) continuo con hemorragia transvaginal significativa.

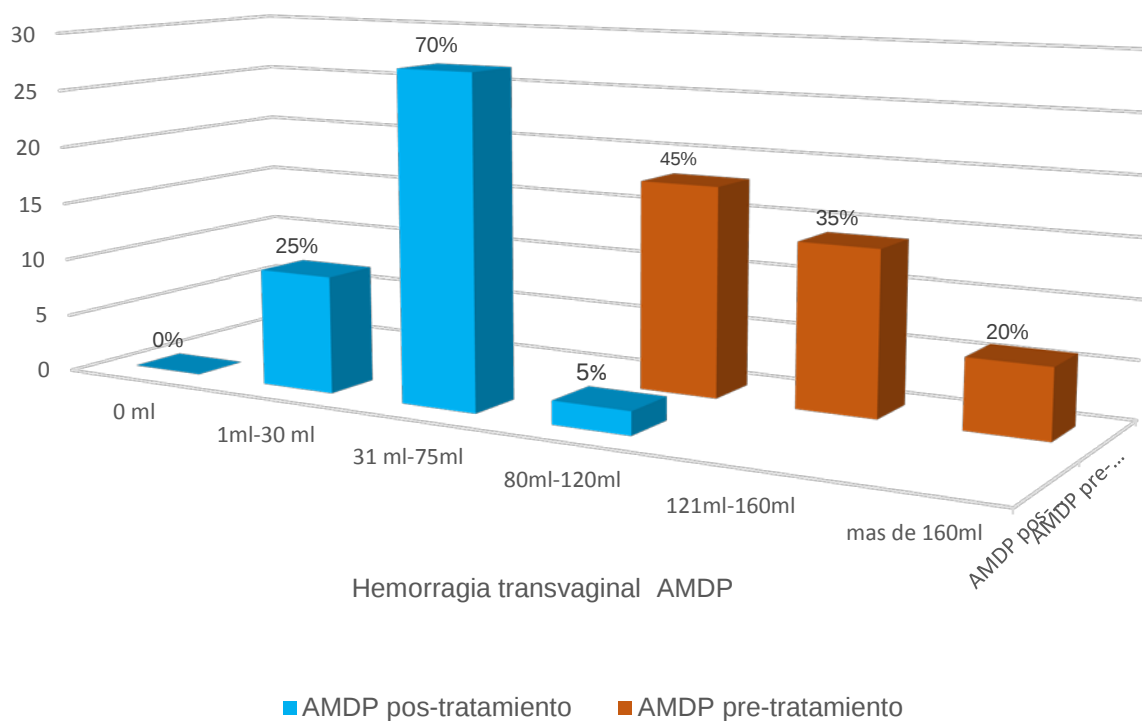
Gráfico 6: Comparativo de hemorragia transvaginal D.I.U levonorgestrel n=34



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La hemorragia transvaginal en el grupo de acetato de medroxiprogesterona pre-tratamiento se presentó con mayor frecuencia en el rango de 80-120 ml en el 45% (n=18) y postratamiento de 31-75 ml en el 70%(n=28), por lo que en el 95% (n=38) presento mejoría de ciclo menstrual y solo el 5 % (n=2) continuo con hemorragia transvaginal significativa.

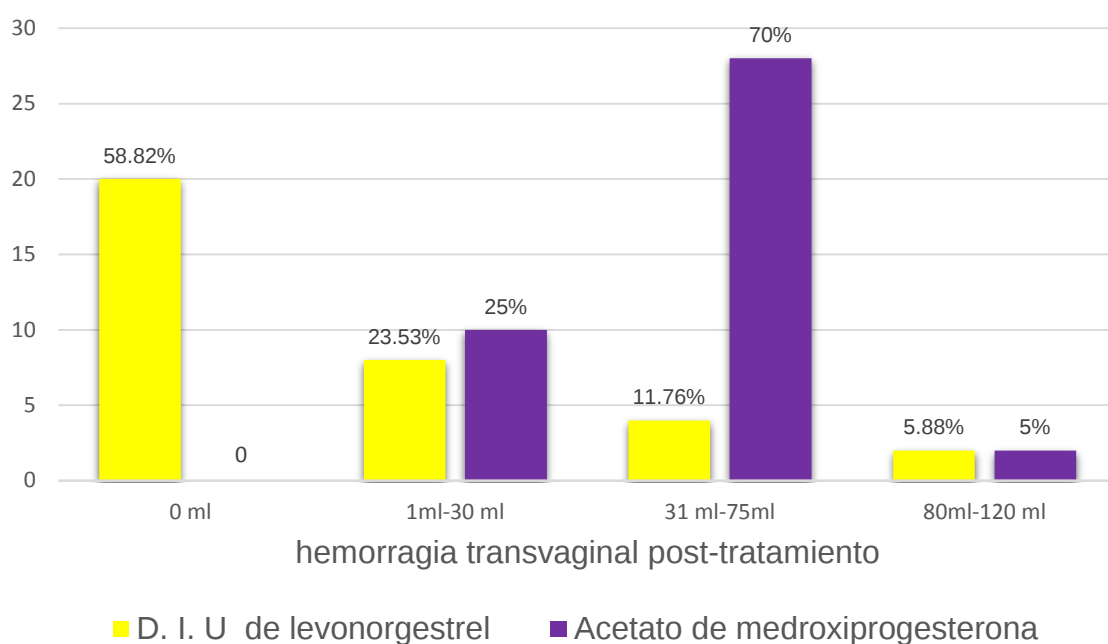
Gráfico 7: Comparativo de sangrado transvaginal acetato de medroxiprogesterona n=40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

El sangrado transvaginal post-tratamiento fue de 0 ml en el 58.82%(n=2) del grupo de levonorgestrel y de 31 a 75 ml en el 70%(n=28) del grupo medroxiprogesterona

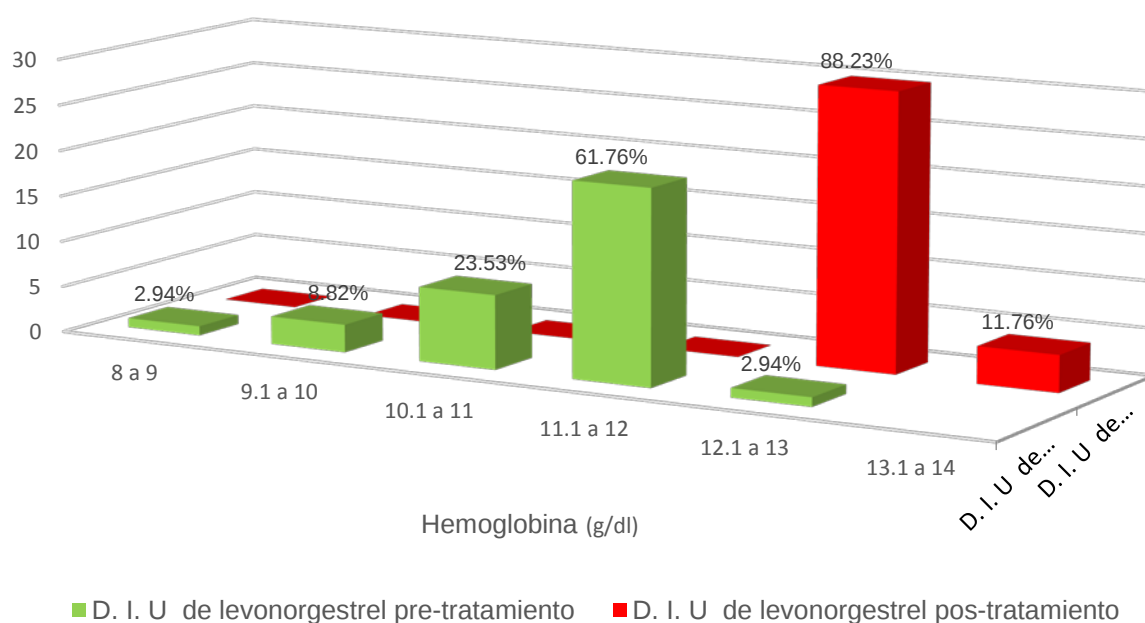
Cuadro 8: Comparativo de sangrado transvaginal post-tratamiento n=74
D.I.U=34 AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La concentración de hemoglobina pre-tratamiento fue de 11.1 a 12 con el 61.76% (n=21), y pos-tratamiento de 12.1 a 13 con el 88.23%(n=30), siendo el 100% la concentración de hemoglobina mayor de 12 g/dl.

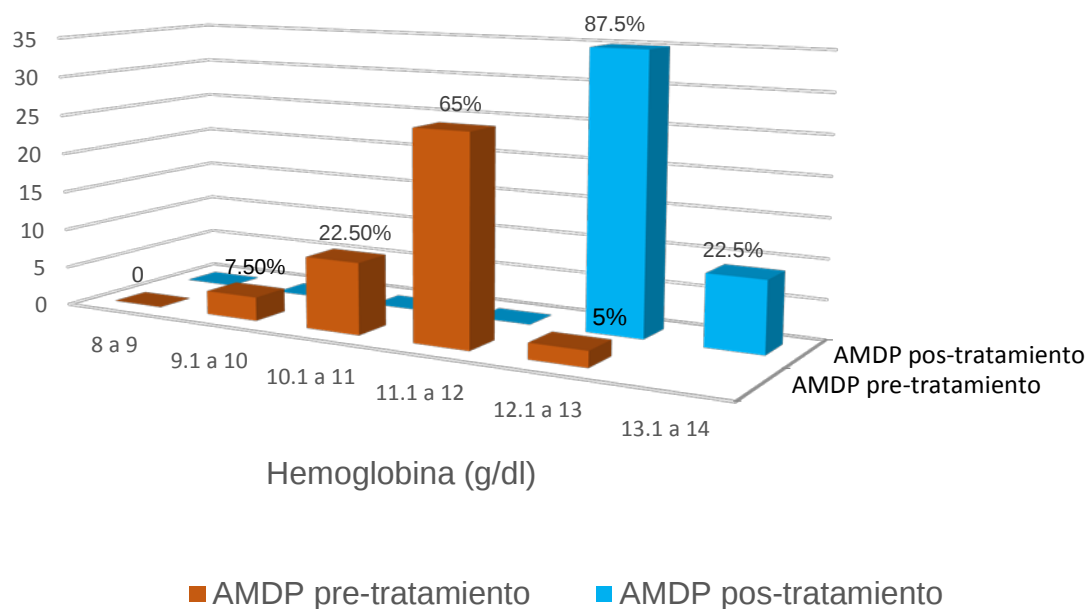
Gráfico 9 : Comparativo de hemoglobina D.I.U levonorgestrel n=34



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La concentración de hemoglobina pre-tratamiento en el grupo de acetato de medroxiprogesterona fue de 11.1 a 12 con el 65% (n=26), y postratamiento de 12.1 a 13 con el 87.5%(n=35), siendo el 100% la concentración de hemoglobina mayor de 12 g/dl.

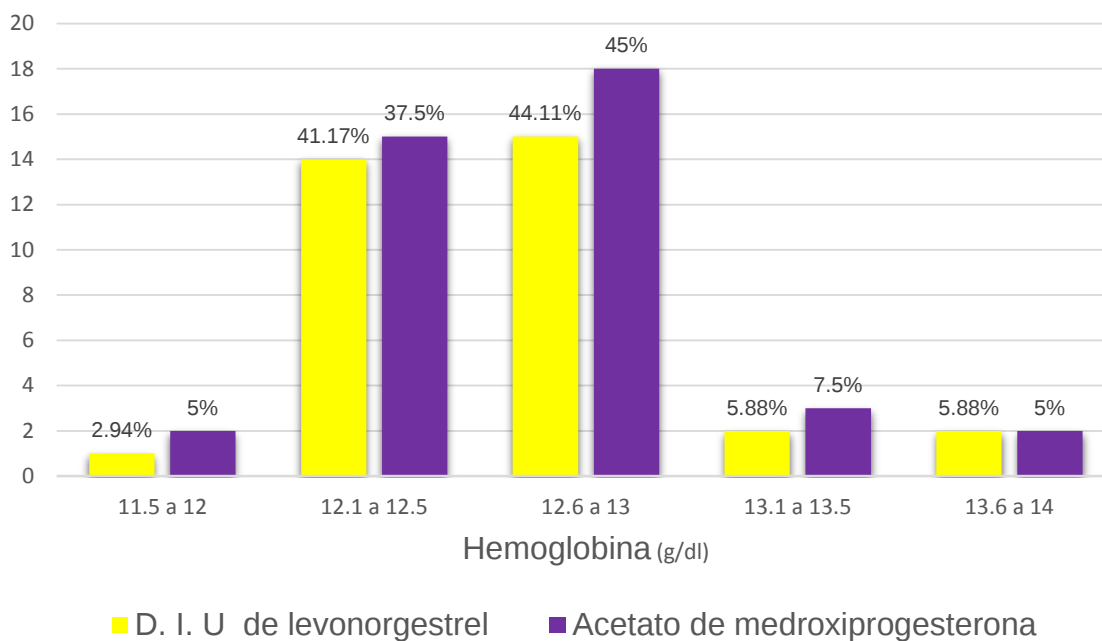
Gráfico 10: Comparativo de hemoglobina post-tratamiento Acetato de medroxiprogesterona n= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

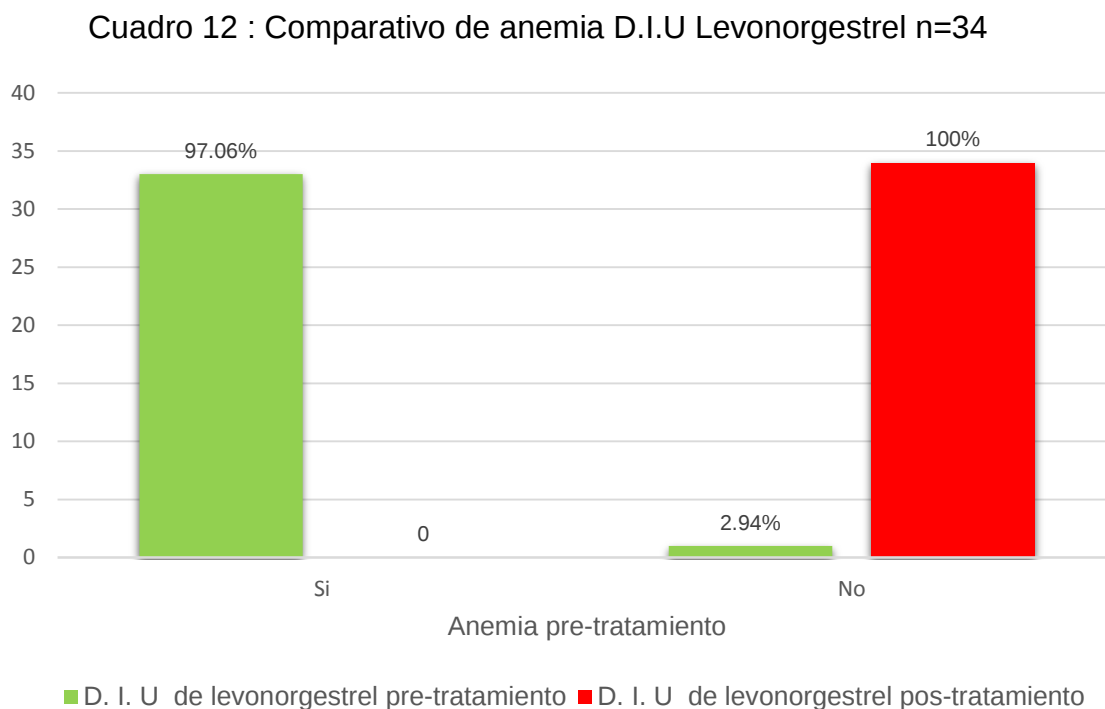
La concentración de hemoglobina mayor, fue de 12.6 a 13 g/dl en ambos grupos, siendo el 44.11(n=15) en el grupo de D. I. U de levonorgestrel y el 45%(n=18) en el grupo de medroxiprogesterona

Gráfico 11: Comparativo de hemoglobina post-tratamiento n=74 D.I.U=34
AMDP= 40



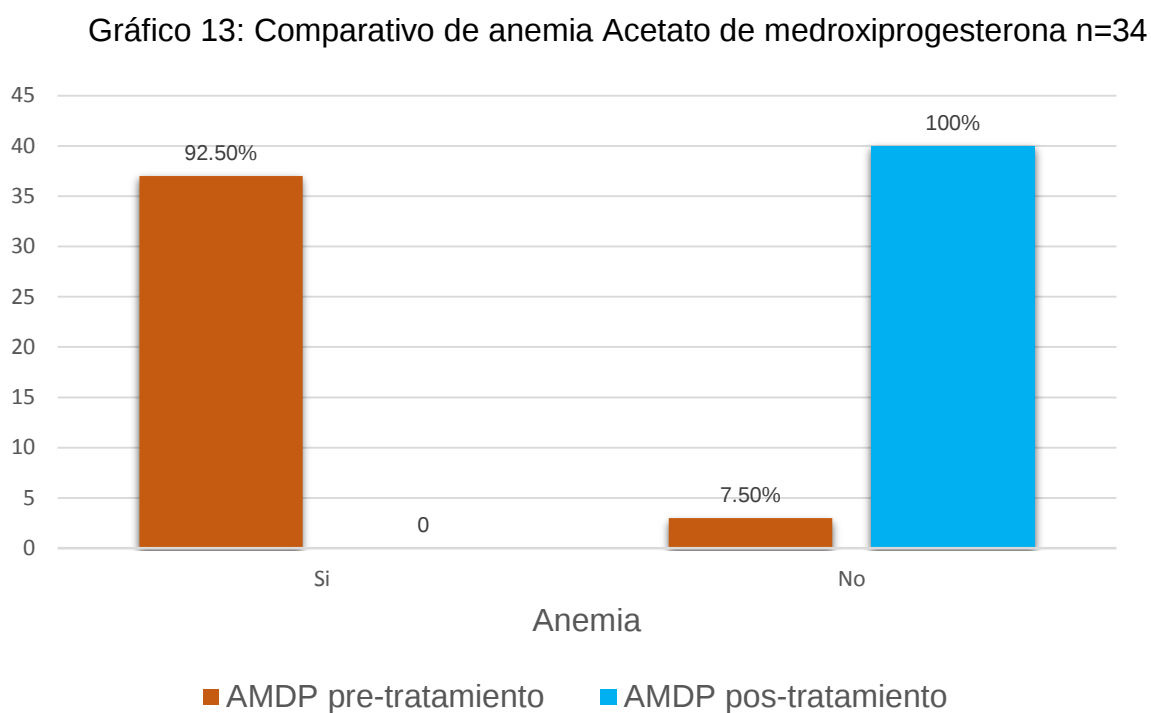
Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La anemia pre-tratamiento en el grupo de D.I.U. Levonorgestrel se presentó en el 97.06% (n=33) y pos-tratamiento en el 100% (n=34) se corrigió la anemia.



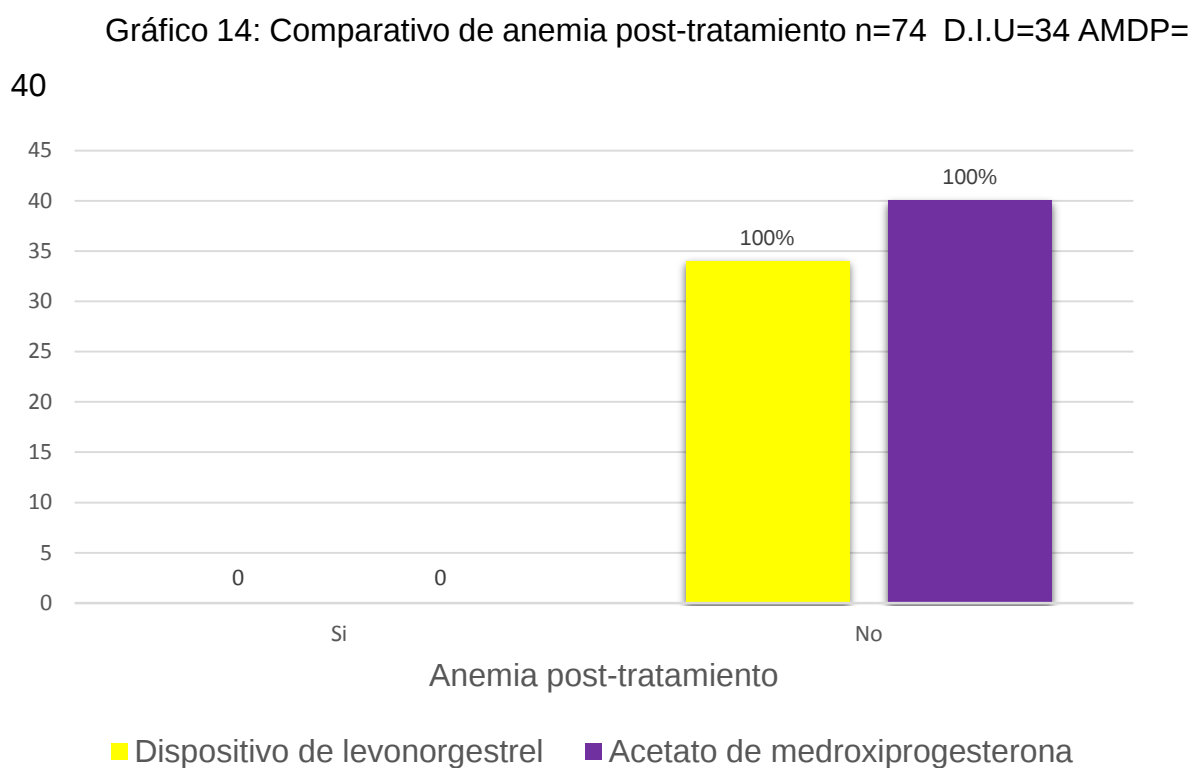
Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La anemia pre-tratamiento en el grupo de acetato de medroxiprogesterona se presentó en el 92.50% (n=37) y pos-tratamiento en el 100% (n=40) se corrigió la anemia.



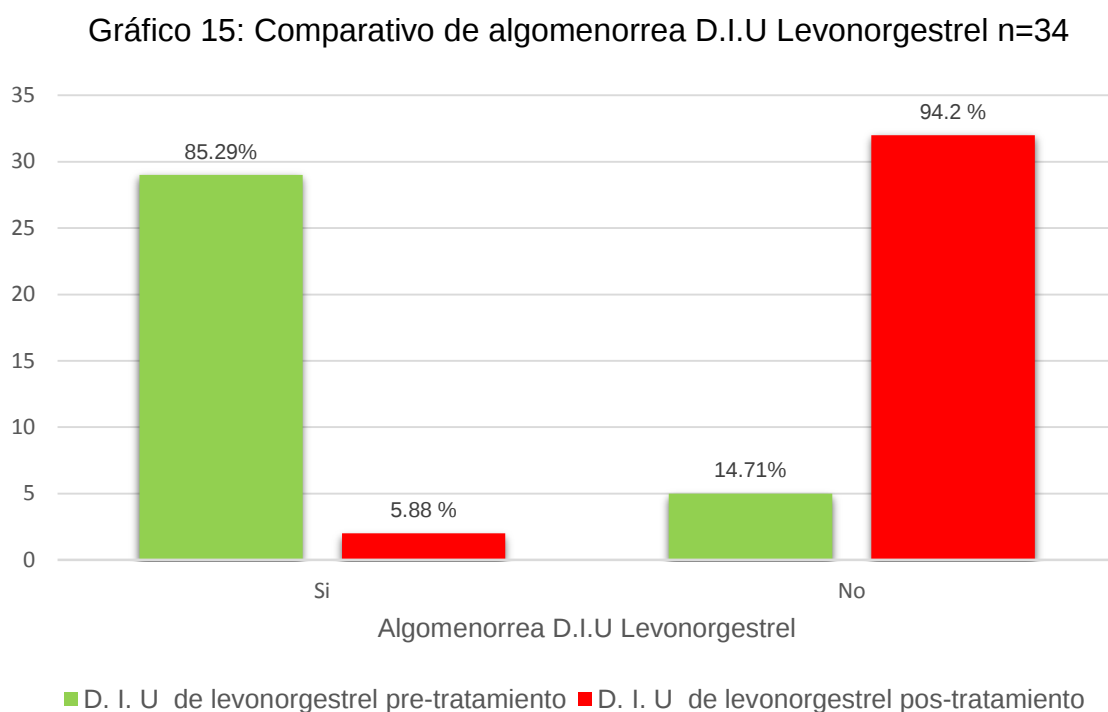
Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La anemia post-tratamiento se presentó en el 0% de ambos grupos, cabe destacar que ambos grupos se complementó el manejo con fumarato ferroso.



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

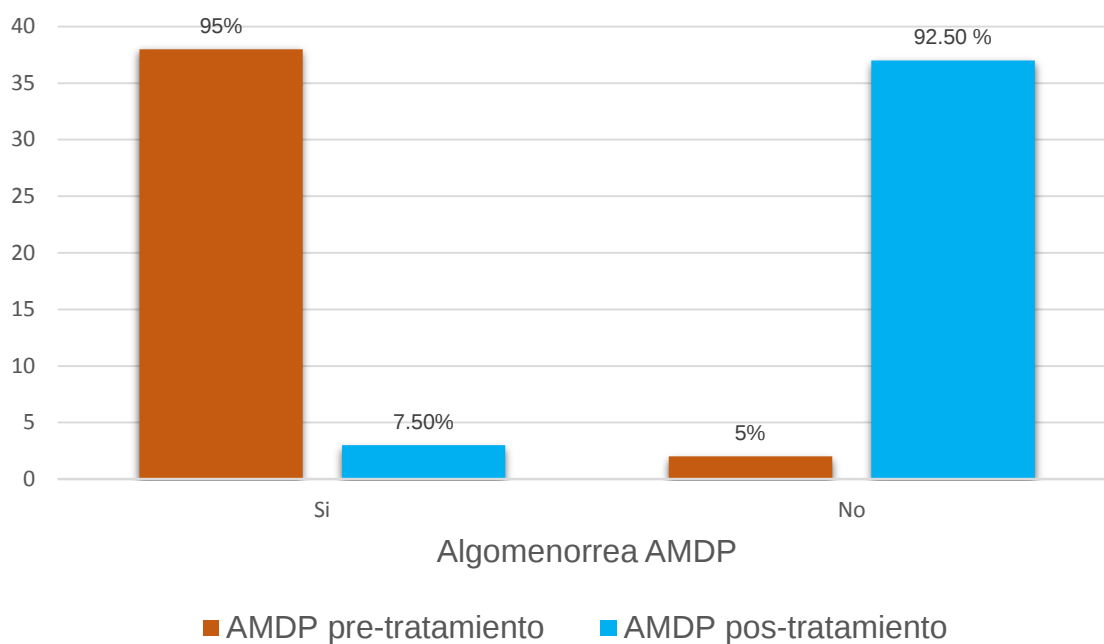
La algomenorrea pre-tratamiento en el grupo de D.I.U. Levonorgestrel se presentó en el 85.29% (n=29) y pos-tratamiento solo el 5.88% (n=2) persistió con algomenorrea.



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La algomenorrea pre-tratamiento en el grupo de acetato de medroxiprogesterona se presentó en el 95% (n=38) y pos-tratamiento solo el 7.50% (n=3) persistió con algomenorrea.

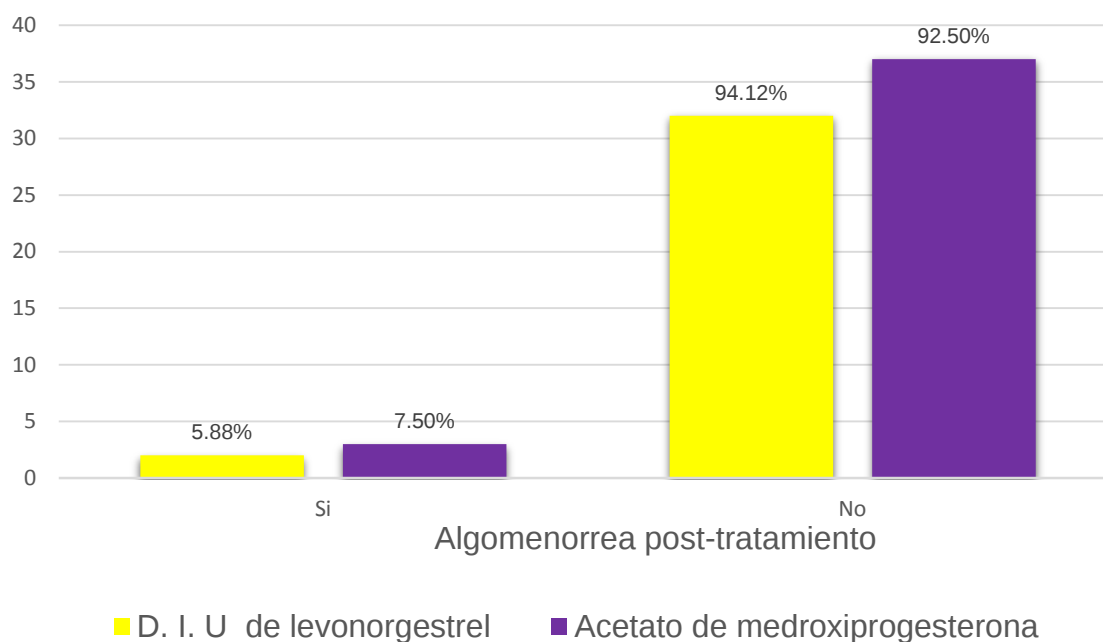
Gráfico 16: Comparativo de algomenorrea Acetato de Medroxiprogesterona
n=40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La algomenorrea post-tratamiento se presentó en el 5.88% del grupo de D. I. U de levonorgestrel y el 7.50% del grupo medroxiprogesterona.

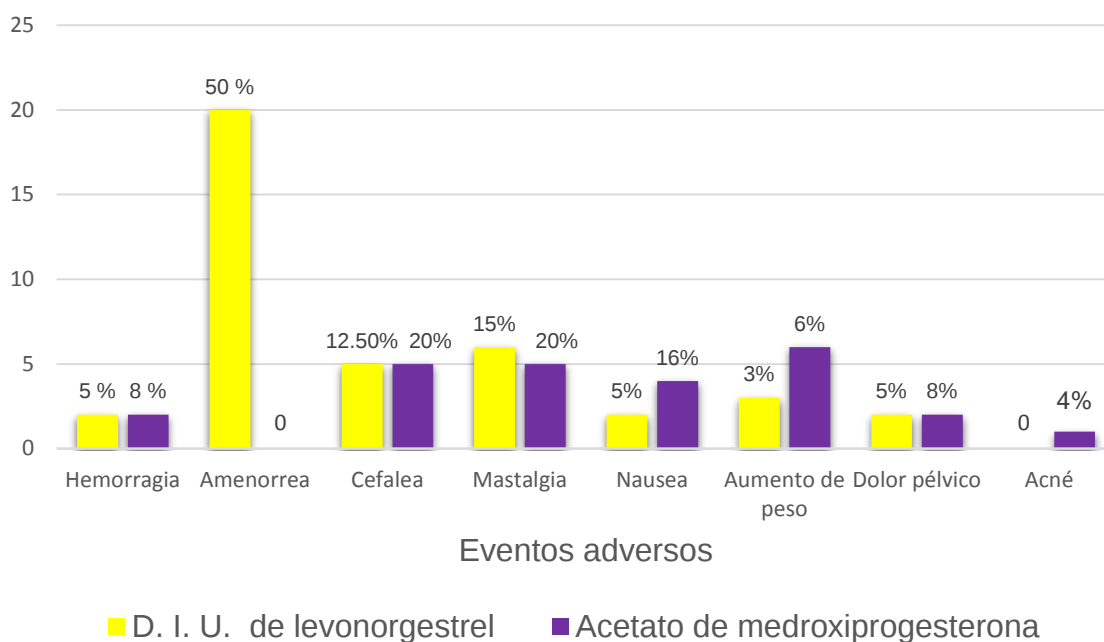
Gráfico 17: Comparativo de algomenorrea post-tratamiento n=74 D.I.U=34
AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

El evento adverso predominante en el grupo de levonorgestrel fue amenorrea con el 50% (n=20) y en el grupo medroxiprogesterona fue aumento de peso en el 24% (n=6).

Gráfico 18: Comparativo de eventos adversos n=74 D.I.U.=34 AMDP= 40



Fuente: Encuesta realizada en Hospital ISSSTEP, periodo 2016-2017

La prueba estadística para variables cuantitativas arroja un valor de $p < 0.05$, el que indica que existen diferencias en el valor medio de hemorragia transvaginal, siendo la media de sangrado menor para el grupo de levonorgestrel, en la evaluación de la hemoglobina post-tratamiento el valor de $p > 0.05$; por lo que se concluye que en ambos grupos posterior al tratamiento presentan mejoría.

Cuadro 1: Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	Valor t	Valor p
Hemorragia pre-tratamiento en ml	D. I. U de Levonorgestrel	34	126	-0.549	>0.05
	Medroxiprogesterona	40	131		
Hemorragia post-tratamiento en ml	D. I. U de Levonorgestrel	34	16	-5.057	<0.05
	Medroxiprogesterona	40	49		
Hemoglobina pre-tratamiento en g/dl	D. I. U de Levonorgestrel	34	11.0	-1.015	>0.05
	Medroxiprogesterona	40	11.0		
Hemoglobina post-tratamiento en g/dl	D. I. U de Levonorgestrel	34	12.6	0.089	>0.05
	Medroxiprogesterona	40	12.6		

La prueba estadística para variables cualitativas de chi cuadrada indica que el valor calculado de chi cuadrada es menor que el chi cuadrado crítico entonces se acepta que no hay diferencia en la eficacia para mejorar la algomenorrea.

Cuadro 2: Estadística de chi cuadrada de algomenorrea postratamiento

		n	Si	No	Chi2	Valor p
Algomenorrea Pos-tratamiento	D.I.U levonorgestrel	34	2	32	0.0949	0.99
	AMDP	40	3	37		

9. DISCUSIÓN

La hemorragia transvaginal pre-tratamiento se comportó de manera muy parecida en ambos grupos, siendo más prevalentes los sangrados de 80 a 120 ml en ambos grupos, 61.76% (n=61.76) en el grupo de levonorgestrel y 45% (n=18) en el grupo de medroxiprogesterona, por lo cual podemos afirmar que existe cierta similitud entre los grupos. Posterior al tratamiento, el sangrado de 0 ml fue el más frecuente con el 58.82% (n=20) de pacientes del grupo levonorgestrel; para el grupo medroxiprogesterona el rango de 31 a 75 ml representó el 70% (n=28).

En relación a otros estudio realizados, Kaunitz et al. ha demostrado previamente que la reducción en la mediana de la pérdida de sangre menstrual lograda con el dispositivo intravaginal de levonorgestrel fue significativamente mayor que con medroxiprogesterona oral (128.8 mL frente a 17.8 mL).²¹⁾ En el estudio de Karimi et al., la cantidad mejorada de hemorragia uterina anormal en el grupo de medroxiprogesterona fue de 50% y en el grupo de levonorgestrel fue del 80%. Según Godha et al., el efecto del fármaco en el grupo de medroxiprogesterona se desarrolló gradualmente: en el primer seguimiento sólo 80 (41.6%) pacientes tuvieron pérdida de sangre <80 ml, pero en la segunda, 144 (83.3%) tuvieron pérdida de sangre < 80 ml.⁽²³⁾ En cuanto a la evaluación subjetiva de la cantidad de sangrado realizada por Lee et al., un mayor porcentaje de mujeres informó de sangrado "no" o "leve" en el grupo de levonorgestrel; esta diferencia se observó en el primer seguimiento y aumentó con el tiempo.⁽²⁴⁾

La anemia pre-tratamiento se reportó en el 97.06% (n=33) de pacientes del grupo levonorgestrel y en el 92.50%(n=37) del grupo de medroxiprogesterona; durante el manejo de las pacientes ambos grupos se complementó con fumarato ferroso y posterior al tratamiento ambos grupos presentan un 0% de pacientes con anemia, por lo que en ambos grupos se presenta mejoría del estado hemodinámico de las pacientes.

Existen estudios previos que informan disminución del número de días de sangrado o amenorrea y una mejora en la calidad de vida. Kingman et al realizaron un estudio

piloto prospectivo en 16 mujeres de 15-50 años de edad (edad media de 30.8 años) con desórdenes del sangrado, a quienes se había insertado un dispositivo intrauterino con levonorgestrel después de no recibir otro tratamiento médico. A lo largo de un período de seguimiento de 9 meses, el 56.3% (9/16) se convirtió en amenorrea y el resto mostró una mejora en la puntuación de un score basado en pictogramas. Todas las mujeres mostraron una mejoría significativa en la concentración de hemoglobina, y ninguna informó efectos secundarios. ⁽²⁶⁾ Por lo que en comparación con la literatura los resultados en el presente estudio se presentaron similar respuesta en cuanto al D.I.U de levonorgestrel, sin embargo cabe destacar que el grupo de acetato de medroxiprogesterona logró un control medio estable en el control de la perdida sanguínea mayor que el comparado con la literatura.

En cuanto a la presencia de eventos adversos el grupo acetato de medroxiprogesterona presento hemorragia en el 8.00%(n=2), cefalea en el 20.00% (n=5), nausea en el 16%(n=4), aumento de peso en el 24%(n=6), dolor pélvico en el 8.00%(n=2) y acné en el 4%(n=1) en comparación con el grupo de D.I.U levonorgestrel presentó hemorragia en el 5.00%(n=2), amenorrea en el 50.00%(n=20), cefalea en el 12.50%(n=5), nausea en el 5% (n=2), aumento de peso en el 7.50% (n=3) y dolor pélvico en el 5.00% (n=2). Siendo que la amenorrea es un evento adverso esperado por su acción local del D.I.U levonorgestrel, no se considera que condicione valor relevante en contra de la salud puesto que su efecto remite posterior al retiro intrauterino del mismo y no interfiere en la vida reproductiva ni endocrinológica de la paciente.

El valor p de la prueba T de Student para la hemorragia transvaginal pre-tratamiento es mayor de 0.05, por lo que se demuestra que no existen diferencias entre ambos grupos, las condiciones basales son muy parecidas entre ambos grupos. la cantidad de sangrado post-tratamiento es menor a 0.05; por lo cual se asume que las diferencias no son debidas al azar, y que las diferencias en el sangrado son consistentes. Siendo la media del grupo de levonorgestrel menor; por lo cual este último grupo se muestra como más efectivo en la disminución del sangrado vaginal, sin embargo en general ambos grupos presentan mejoría al entrar dentro de un

parámetro del ciclo menstrual normal.

En la evaluación de la hemoglobina pre-tratamiento el valor P de la prueba T de student es mayor de 0.05, no existen diferencias entre ambos grupos, las condiciones basales son parecidas entre ambos grupos, la cantidad de hemoglobina post-tratamiento es mayor a 0.05; el valor de chi cuadrado para algomenorrea es menor que el chi cuadrado critico por lo que se acepta que no existe diferencia en la eficacia entre ambos grupo; por lo tanto se concluye que en ambos grupos posterior al tratamiento presentan mejoría, siendo de esta manera que el acetato de medroxiprogesterona es seguro y eficaz en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal, ya que las paciente entran en un ciclo regular promedio, en consecuencia mejoría de la hemoglobina y la mejoría en algomenorrea se presenta en ambos grupos.

10. CONCLUSIONES

La prueba estadística arroja un valor de $p < 0.05$, el que indica que existen diferencias en el valor medio de hemorragia transvaginal, siendo la media de sangrado menor para el grupo de levonorgestrel. Sin embargo el grupo de acetato de medroxiprogesterona entra dentro de un ciclo menstrual normal. En la evaluación de la cantidad de hemoglobina post-tratamiento el valor de P es mayor a 0.05 para ambo grupos, en la evaluación de chi cuadrada el valor critico de la misma es menor del valor critico. Por lo que se concluye que en ambos grupos NO existe diferencia estadística significativa, sin embargo a largo plazo el costo-beneficio es mejor con D.I.U Levonorgestrel ya que si hacemos un calculo del costo del medicamento por año con acetato de medroxiprogesterona por 5 años que es el periodo de uso del D.I.U Levonorgestrel, la economía de nuestra institución presentaría disminución en la inversión, así como el numero de consultas.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Franco R. Hemorragia uterina anormal orgánica. Rev. Nac. (Itauguá) 2012; 4(2):15-22.
- 2.- Magaña D, Rojas M, et al. Epidemiología del sangrado uterino anormal en el Hospital Benito Juárez del IMSS, Mérida, México. Rev Biomed 2013; 24:13-20.
- 3.- Matthews M. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-aged Women. ObstetGynecolClin North Am. 2014; 42(1):103-115.
- 4.- Vaidya S, Lakhey M, et al. Histopathological pattern of abnormal uterine bleeding in endometrial biopsies. Nepal Med Coll J 2013; 15(1):74-77.
- 5.- Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine CEU Bleeding. J MidwiferyWomensHealth 2016; 61:376–379.
- 6.- Soto J, Álvarez S, et al. SANGRADO UTERINO ANORMAL. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA 2016; LXXIII(620):459–463.
- 7.- Hendriks E, Rubin S, et al. Abnormal bleeding in your female patient? Consider a progestin IUD. TheJournal of FamilyPractice 2014; 63(1):17-21.
- 8.- Grajales C, Bonilla P, et al. HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA 2016; LXXIII(620):617–621.
- 9.- Bennett A, Gray S. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. CurrOpinPediatr 2014; 26:413–419.
- 10.- Yuk J, Song J, et al. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxyprogesterone Acetate in Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta-Analysis. Ann SurgOncol 2016; 10.1245/s10434-016-5699-9.
- 11.- Munro M. Acute Uterine Bleeding Unrelated to Pregnancy: A Southern California Permanente Medical Group Practice Guideline. Perm J 2013; 17(3):43-56, S3-S4.
- 12.- Palmara V, Sturlese E, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of abnormal uterine bleeding: a 6- and 12-month morphological and

clinical follow-up. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2013; 53:381–385.

13.- Berni R, Taboada D, et al. 5 años de Experiencia en la Utilización del Dispositivo Intrauterino liberador de Levonorgestrel. Rev. Salud Pública Parag. 2012; 2(2):18-26.

14.- Gopimohan R, Chandran A, et al. A clinical study assessing the efficacy of a new variant of the levonorgestrel intrauterine system for abnormal uterine bleeding. Int J Gynecol Obstet 2015; 10.1016/j.ijgo.2014.11.023.

15.- Polis R, Hertweck S. Treatment Options for the Adolescent Patient Experiencing Abnormal Uterine Bleeding. Curr Treat Options Peds 2016; 2:184–195.

16.- Ammerman S, Nelson A. A new progestogen-only medical therapy for outpatient management of acute, abnormal uterine bleeding: a pilot study. Am J ObstetGynecol 2013; 208:499.e1-5.

17.- Bradley L, Gueye N. The Medical Management of Abnormal Uterine Bleeding In Reproductive Age Women, American Journal of Obstetrics and Gynecology 2015; 10.1016/j.ajog.2015.07.044.

18.- Billow M, El-Nashar S. Management of Abnormal Uterine Bleeding with Emphasis on Alternatives to Hysterectomy. ObstetGynecolClin N Am 2016; 43:415–430.

19.- Cancelo M. Tratamientos hormonales en las hemorragias por mioma. ¿Una alternativa o un complemento a la cirugía? MedClin (Barc). 2013; 141(Supl 1):30-34.

20.- Bastianelli C, Farris M, et al. Different Bleeding Patterns with the Use of Levonorgestrel Intrauterine System: Are They Associated with Changes in Uterine Artery Blood Flow? BioMedResearch International 2014; 815127.

21.- Kaunitz A, Bissonnette F, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels. Contraception 2012; 86:452–457

22.- Karimi M, Dehghani R, et al. A comparison of the effect of levonorgestrel IUD with oral medroxyprogesterone acetate on abnormal uterine bleeding with simple

endometrial hyperplasia and fertility preservation. ClinExpObstetGynecol. 2013; 40(3):421-424

23.- Godha Z, Mohsin Z, et al. Comparative Study of Ormeloxifene and Medroxyprogesterone Acetate in Abnormal Uterine Bleeding. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2015; 10.1007/s13224-015-0761-2

24.- Lee B, Ling X, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus conventional medical therapy for heavy menstrual bleeding in the Asia-Pacific region. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2013; 121:24–30

25.- Goshtasebi A, Moukhah S, et al. Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid. ArchGynecolObstet 2013; 10.1007/s00404-013-2839-3

26.- Adeyemi O, Santos X, et al. Levonorgestrel Releasing Intra-Uterine Device Use in Adolescent Females with Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders: Single Institution Review, Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 2016; 10.1016/j.jpog.2016.04.001.