



Cuadernos de Bioética

ISSN: 1132-1989

ISSN: 2386-3773

bioetica@um.es

Asociación Española de Bioética y Ética Médica
España

Turiel Miranda, Miriam; Agulles Simó, Pau
ASPECTOS ÉTICOS DEL USO DEL DIU MIRENA® EN EL
TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA MENSTRUAL SEVERA
Cuadernos de Bioética, vol. XXIX, núm. 96, 2018, Mayo-Agosto, pp. 159-176
Asociación Española de Bioética y Ética Médica
España

DOI: <https://doi.org/10.30444/CB.4>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87555564004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](https://www.redalyc.org)



ASPECTOS ÉTICOS DEL USO DEL DIU MIRENA® EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA MENSTRUAL SEVERA

ETHICAL ASPECTS OF THE USE OF MIRENA® IUD IN THE TREATMENT OF HEAVY MENSTRUAL BLEEDING

MIRIAM TURIEL MIRANDA¹, PAU AGULLES SIMÓ²

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital de La Paz, Madrid

² Teología Moral y Bioética en la Universidad Pontificia de la Santa Cruz, Roma

E-mail de referencia: agulles@pusc.it

RESUMEN:

Palabras clave:

DIU Mirena,
DIU-Levonorgestrel,
DIU-LNG,
hemorragia
menstrual severa,
ética

Recibido: 21/11/2017

Aceptado: 24/02/2018

El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel conocido como *DIU Mirena®* (20mcg/24h), se considera hoy uno de los principales recursos en el tratamiento de la hemorragia menstrual severa. No obstante, debido a su efecto de *prevención de la concepción* y sobre todo a la sospecha de que también pueda poseer un efecto *antiimplantatorio*, existen fundadas dudas morales tanto en los profesionales como en las pacientes acerca de la licitud ética de su uso terapéutico. Este artículo presenta una revisión exhaustiva de la literatura para tratar de averiguar el mecanismo de acción del *DIU Mirena®*, en orden a una valoración ética de su uso terapéutico atendiendo a estos dos efectos no deseados. Según la bibliografía más reciente, la modificación del factor cervical en las pacientes portadoras de *DIU Mirena®* parece impedir de modo consistente la penetración de los espermatozoides a través del cuello del útero, limitando de esta manera las posibilidades de concepción. En consecuencia, la probabilidad de inducir una pérdida embrionaria imputable al dispositivo parece ser prácticamente nula. Dado que no disponemos de alternativas terapéuticas que permitan conservar la fertilidad y tratar esta patología una vez que fracasan los tratamientos de primera línea, el efecto de prevención de la concepción en el uso del *DIU Mirena®*, puede ser juzgado éticamente aceptable. No se puede concluir, asimismo, que tengan lugar pérdidas embrionarias atribuibles a su uso, que pudieran agravar su valoración moral.

ABSTRACT:

Keywords:

Mirena IUD,
Levonorgestrel
releasing IUD, LNG
releasing IUD, heavy
menstrual bleeding,
Ethics

The levonorgestrel-releasing intrauterine device known as Mirena IUD® (20mcg/24h) is nowadays considered among the leading resources in the treatment of heavy menstrual bleeding. Nonetheless, due to either its effect of prevention of conception and especially to the possibility that it may also have an anti-implantation effect, there is a founded concern on whether its therapeutic use may be ethically licit. This article engages in an exhaustive literature review in order to ascertain the mechanism of action of Mirena® IUD, in view of an ethical evaluation of its therapeutic use, keeping in mind those two unwanted effects. According to the most recent bibliography, the modification of the cervical mucus in patients carrying Mirena® IUD seems to consistently impede the spermatozoa penetration through the cervix, thus keeping down the probability of conception. Therefore, the likelihood of inducing an embryonic loss that can be ascribed to the device seems to be virtually nil. Given that there are no therapeutic alternatives that respect fertility as they address the pathology once the first-line treatments have failed, the prevention of fertilization effect of Mirena® IUD may be judged as ethically acceptable. Moreover one cannot conclude that the embryonic loss that might aggravate the moral evaluation of its use actually takes place.

1. La hemorragia menstrual severa

La hemorragia menstrual severa (*heavy menstrual bleeding, HMB*), antiguamente denominada menorragia¹, es uno de los principales motivos de consulta a los servicios de ginecología en todo el mundo. En EEUU, representa el 10-30% de las consultas ginecológicas y el coste directo e indirecto asciende a 1 billón y 12 millones de dólares respectivamente².

Clínicamente, la hemorragia menstrual severa se define como un sangrado menstrual igual o mayor a 80 ml por ciclo. Sin embargo, algunas pacientes pueden quejarse de sangrado menstrual excesivo por menos de 80 ml. Por ello, se entiende la HMB como un sangrado menstrual excesivo que interfiere con la calidad de vida física, emocional, social y material de la mujer y que puede cursar o no con otros síntomas³. Su prevalencia varía dependiendo del método empleado para valorar el sangrado:

	Prevalencia
Métodos objetivos de evaluación del sangrado ⁴ [Ex.: <i>Alkaline haematin test</i> ⁵]	9-14%
Métodos subjetivos de evaluación del sangrado [Ex.: <i>Pictorial blood loss assessment chart (PBAC)</i> ⁶]	20-52%

1 En el año 2011, la *Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO)* revisó la terminología para evitar el empleo de los términos "menorragia", "menometrorragia" y "oligomenorrea" por ser poco precisos. El resultado de esta revisión fue el sistema de clasificación *PALM-COEIN* (pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad y coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrio, iatrogénico y no clasificado). Dentro de este sistema de clasificación parece conveniente indicar que la HMB se refiere a un sangrado menstrual abundante o prolongado, cíclico pero que no tiene que ver con una disfunción ovulatoria de base.

2 Cfr. Liu, Z., Doan, Q., Blumenthal, P., Dubois, R. «A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding». *Value Health*. 2007; 10(3): 183-194.

3 Cfr. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Publicación en línea] «Heavy Menstrual Bleeding». 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg44/chapter/1-recommendations#pharmaceutical-treatments-for-hmb> [Consulta: 6/10/2017].

4 No empleados habitualmente en la práctica clínica.

5 Cfr. Cole, S., Billewicz, W., Thomson, A. «Sources of variation in menstrual blood loss». *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1971; 78(10): 933-939; Hallberg, L., Hogdahl, A., Nilsson, L., Rybo, G. «Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality». *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966; 45(3): 320-351.

6 Cfr. Higham, J., O'Brien, P., Shaw, R. «Assessment of menstrual blood using a pictorial chart». *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 734-739.

Si bien la hemorragia menstrual abundante es una condición benigna, debe ser tratada ya que supone una pérdida de la calidad de vida notable (necesidad de cambiarse tampones o compresas frecuentemente, manchado de la ropa y necesidad de evitar actividades debido al sangrado). Además, entre el 21 y el 67% de las pacientes desarrollan anemia, que puede llegar a ser mortal en los casos más graves⁷. Por último, hay que tener en cuenta que la hemorragia menstrual severa puede ser el síntoma guía de otros problemas orgánicos como miomas, pólipos o incluso cáncer de endometrio, por lo que debe ser examinada exhaustivamente.

A tenor de lo anterior, es importante indicar que el tratamiento no debe iniciarse hasta que no se haya realizado una evaluación completa del sangrado anómalo. Un tratamiento empírico puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de situaciones más graves. El manejo de cualquier caso de sangrado uterino anormal en mujeres no grávidas en edad reproductiva se basa en los siguientes factores:

- Etiología
- Severidad de la hemorragia: anemia, interferencia con las actividades diarias
- Síntomas asociados: dolor, esterilidad, infertilidad...
- Deseo de preservar la fertilidad
- Comorbilidades
- Diátesis trombótica
- Preferencias de la paciente

En el caso concreto de la hemorragia menstrual severa idiopática los objetivos del tratamiento son reducir el sangrado menstrual y restaurar la calidad de vida así como tratar la anemia si fuera necesario. Para ello actualmente disponemos de las siguientes opciones⁸.

7 Cfr. Moragiani, V., Somkuti, S. «Profound hypothyroidism-induced acute menorragia resulting in life-threatening anemia». *Obstet Gynecol*. 2007; 110(2 Pt 2): 515-517.

8 Cfr. Matteson, K., Rahn, D., Wheeler 2nd, T., Casiano, E., Sidiqui, N., Harvie, H., et al. «Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review». *Obstet Gynecol*. 2013 Mar; 121(3): 632-643; Kaunitz, A. [Publicación en línea] «Management of abnormal uterine bleeding». 2015. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-abnormal-uterine-bleeding> [Consulta: 6-10-2017].

Tratamiento farmacológico	Tratamiento quirúrgico
Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)	Ablación endometrial
Ácido tranexámico	Histerectomía
Administración oral de estrógenos-gestágenos o sólo gestágenos	
DIU liberador de hormonas (DIU-LNG20 ⁹)	
Terapia hormonal postmenopáusica a dosis ultrabajas	

Aunque la histerectomía en sin duda alguna la solución más eficaz (100% de éxito), no se considera la primera opción de tratamiento puesto que es una cirugía mayor no exenta de riesgos. Dado que la HMB es una patología benigna, la mayoría de las mujeres prefieren optar inicialmente por un tratamiento menos agresivo y que les permita conservar el útero. Ésta es una de las principales razones por las que, al igual que sucede con otras patologías (como el leiomioma, el neoplasma benigno de ovario, la endometriosis, el prolapsode órganos pélvicos o en general los cánceres ginecológicos), la histerectomía está en neto declive¹⁰.

Las técnicas de resección o ablación endometrial implican la destrucción del endometrio y la capa subyacente de glándulas basales. Estos métodos a priori son más seguros que la histerectomía, pero también pueden causar complicaciones y suponen la esterilización definitiva. Se ha observado que a la larga muchas de las mujeres terminan sometiéndose a una cirugía mayor.

Por todo ello, una terapia alternativa que evite pasar por quirófano parece una solución atractiva. De hecho, la mayoría de las mujeres prefieren iniciar un tratamiento farmacológico. Sin embargo, si éste debe prolongarse a lo largo del tiempo, algunas preferirán optar por una solución más definitiva. Una revisión sistemática de ocho ensayos clínicos realizados en mujeres con HMB encon-

9 Se trata de un DIU con microdepósitos de Levonorgestrel que libera el fármaco a razón de 20 mcg/día.

10 Cfr. Reid, P., Mukri, F. «Trends in number of hysterectomies performed in England for menorrhagia: examination of health episode statistics, 1989 to 2002-3». *BMJ*. 2005; 330(7497): 938-939; Wright, J., Herzog, T., Tsui, J., Ananth, C., Lewin, S., Lu, Y., et al. «Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States». *Obstet Gynecol*. 2013; 122(2 Pt 1): 233-241.

tró que el 58% de las mujeres asignadas aleatoriamente a recibir tratamiento farmacológico se habían sometido a tratamiento quirúrgico a los dos años¹¹. En definitiva, parece importante encontrar una opción farmacológica eficaz que permita tratar esta condición a largo plazo.

A continuación presentamos en una tabla la eficacia comparada de las distintas opciones de tratamiento¹²:

	% reducción de la HMB
Tratamiento farmacológico	NSAIDS 10-52%
	Ácido tranexámico 26-54%
	Administración oral de estrógeno-gestágeno 35-69%
	Administración oral de sólo gestágenos 87%
	DIU liberador de LNG20 71-95%
Tratamiento quirúrgico	Ablación endometrial 71-95%
	Histerectomía 100%

A día de hoy las opciones de tratamiento más empleadas son la medicación oral, el DIU-LNG20, las técnicas de destrucción endometrial y la histerectomía. La revisión *Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding*, de la fundación Cochrane, publicada el 12 de febrero de 2015, comparó estos cuatro tratamientos y llegó a las siguientes conclusiones¹³:

- “El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es más efectivo que la medicación oral como tratamiento de la hemorragia menstrual severa. Se asocia con una mayor reducción del flujo, una mejora en la calidad de vida y una mayor aceptación a lo largo del tiempo puesto que tiene menos efectos adversos que la medicación oral”.
- “Cuando se compara el dispositivo intrauterino con las técnicas de destrucción endometrial, no

11 Cfr. Marjoribanks, J., Lethaby, A., Farquhar, C. «Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding». Cochrane database Syst Rev. 2016 Jan 29; (1): CD003855pub3.

12 Tabla reconstruida a partir de los datos encontrados en la revisión de UpToDate: Kaunitz, A., *op. cit.*

13 Lethaby, A., Hussain, M., Rishworth, J., Rees M. [Publicación en línea] «Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding». Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002126.pub3/full> [Consulta: 6-10-1027].

se observan diferencias en cuanto a la reducción de flujo, la mejora de la calidad de vida y la satisfacción de las pacientes. Algunos efectos adversos menores fueron más comunes con DIU-LNG20 pero, pese a ello, éste parecía más coste-efectivo que las técnicas de destrucción endometrial".

- "El DIU-LNG20 fue menos efectivo que la histerectomía a la hora de reducir la HMB. Sin embargo, ambos tratamientos mejoran sustancialmente la calidad de vida y el DIU-LNG20 demostró ser más coste-efectivo que la histerectomía a los 10 años de tratamiento".

Conclusiones similares fueron publicadas en el estudio *Management of abnormal uterine bleeding* del grupo de revisión UpToDate¹⁴:

- *DIU-LNG20 vs. otros tratamientos farmacológicos:* "Varios estudios han demostrado que el uso de DIU Mirena reduce el sangrado menstrual en mujeres con HMB entre el 71 y el 95%, una eficacia superior a la que proporcionan los otros tratamientos farmacológicos (hormonales o no)".
- *DIU-LNG20 vs. tratamientos quirúrgicos:* "Una revisión sistemática de seis ensayos clínicos y un ensayo clínico que siguió a esta revisión demostró que las mujeres con HMB que eran tratadas con LNG-20 y las que eran tratadas mediante ablación endometrial experimentaban reducciones similares de su flujo menstrual a los 6, 12 y 24 meses así como una mejora similar en su calidad de vida. Tanto es así que en las mujeres que consideran un tratamiento quirúrgico, los riesgos y los beneficios deben compararse con los que se podrían obtener de un tratamiento con un dispositivo liberador de progesterona, ya que éste presenta muchas de las ventajas de la cirugía pero con bajo riesgo de complicaciones".

14 Kaunitz, A., *op. cit.*

Al hilo de este último apunte parece interesante comentar que en muchos centros la decisión entre el DIU-LNG20 y la ablación endometrial suele depender de las preferencias de la paciente. Tal como mostramos en tabla a continuación, se deben tener en cuenta factores como los deseos de fertilidad, los riesgos de la anestesia o la conveniencia del tratamiento:

	DIU Mirena®	Ablación endometrial
Fertilidad	Infertilidad reversible	El embarazo está contraindicado tras la ablación endometrial y este procedimiento no siempre lo impide, por lo que se suele recomendar contracepción tras la ablación
Riesgos de la anestesia	No necesita aunque puede realizarse con anestesia local	Suele realizarse en quirófano bajo anestesia general
Conveniencia	Necesita un recambio regular	Solución definitiva si se realiza correctamente

La posibilidad de embarazo tras ablación endometrial es una cuestión que merece una cierta atención. A pesar de la destrucción del endometrio, se estima que el embarazo tiene lugar en 0,7% de las pacientes que han sido sometidas a este procedimiento, según la revisión *An overview of endometrial ablation* publicada en la base de datos UpToDate en mayo de 2016¹⁵. Esto se debe a que ninguna de las técnicas produce una destrucción perfecta y completa del endometrio con lo que, mientras exista endometrio viable en el interior de la cavidad uterina, el embarazo es posible. Aunque algunas de estas gestaciones han llegado a término satisfactoriamente, la mayoría se asocian con un mayor riesgo de complicaciones.

A continuación se presentan los datos del artículo *Pregnancy After Hysteroscopic Endometrial Ablation Without Endometrial Preparation: A Report of Five Cases and a Literature Review*¹⁶. Este estudio registró un total de 123 embarazos tras ablación endometrial, que son

15 Cfr. Sharp, H. [Publicación en línea] «An overview of endometrial ablation». <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-endometrial-ablation> [Consulta: 6-10-1027].

16 Cfr. Yin, C. «Pregnancy After Hysteroscopic Endometrial Ablation Without Endometrial Preparation: A Report of Five Cases and a Literature Review». *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010; 49(3): 311-319.

todos los disponibles en la literatura en lengua inglesa, incluyendo 5 gestaciones que tuvieron lugar entre las 334 mujeres en seguimiento tras ablación endometrial en el Hospital General Kang-Ning de Taipéi (Taiwán), donde se llevó a cabo el trabajo. De estas 123 gestaciones, 8 (6,5%) fueron gestaciones ectópicas y 59 (48%) se interrumpieron por petición de la madre. En los 64 embarazos restantes se registraron los siguientes eventos:

- Aborto espontáneo: 17/64 (27%)
- Ruptura prematura de membranas: 10/64 (16%)
- Parto pretérmino: 19/64 (31%)
- Adherencia normal de placenta: 17/64 (27%)
- Cesárea: 27/64 (44%)
- Muerte maternal: 1/64 (1,5%)¹⁷

En cuanto a los resultados perinatales, se registraron 9 (14%) muertes y 5 (8%) malformaciones fetales, dos de las cuales (pie equinovaro y malformaciones debidas a sinequias uterinas) pueden ser atribuidas a la ablación endometrial.

Sea como fuere, en virtud de los grandes problemas que plantea la ablación endometrial en relación con el embarazo, la *British Society of Gynaecological Endoscopy* recomienda la esterilización laparoscópica al mismo tiempo que la ablación. Se cree que la probabilidad de embarazo tras ablación y esterilización es 0,002% (1 cada 50.000 mujeres). Asimismo, se suele recomendar que a las pacientes que declinan la esterilización quirúrgica, se les proponga un método de barrera y contracepción hormonal para evitar el embarazo¹⁸. El hecho de que las pacientes estén hipo- o amenorreicas tras la ablación endometrial dificulta –aunque no imposibilita totalmente– el reconocimiento de los predictores naturales de la fertilidad. Este hecho dificulta ulteriormente el éxito del recurso a los métodos naturales de planificación familiar por lo que, si se quisieran utilizar tales métodos, sería fuertemente recomendable consultar a un especialista. Por otro lado, se propone que, si una de estas pacientes decide llevar el embarazo a término, debe hacerlo en régimen de hospitalización,

17 Este caso fue registrado en 2008. La paciente que falleció tenía 29 años, y cursó con ruptura uterina y hemorragia intraabdominal masiva en la semana 24 de gestación.

18 Cfr. Lewis, B. «Guidelines for endometrial ablation». *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Jun; 101(6): 470-473.

monitorizando el crecimiento fetal, el volumen de líquido amniótico y la placentación. Un obstetra experimentado debería estar presente en el momento del parto¹⁹.

Todos estos datos explican por qué en muchos centros el DIU-LNG20 (cuyo nombre comercial es *DIU Mirena®*), haya comenzado a imponerse como tratamiento de elección de la HMB.

2. El DIU Mirena®

Actualmente, el uso del DIU liberador de levonorgestrel a razón de 20 mcg/día, también conocido como *DIU Mirena®* (Bayer), es uno de los métodos contraceptivos más extendidos. Se distribuye en más de 100 países y más de 12 millones de mujeres lo usan en todo el mundo²⁰. Consiste en una estructura de polietileno con forma de T. Anclado al tallo vertical de la T se halla un reservorio que contiene 52 mg de levonorgestrel disperso en polidimetilsiloxano. El tallo vertical contiene sulfato de bario (que es radiopaco, por lo que puede ser detectado mediante rayos X). No contiene látex.

La particularidad del DIU Mirena® respecto al resto de dispositivos intrauterinos modernos es que libera 20 mcg de levonorgestrel (LNG) al día, lo cual se va reduciendo a lo largo del tiempo hasta llegar a una cantidad de 10-14 mcg al cabo de cinco años. La hormona provoca un adelgazamiento del endometrio, atrofia glandular e inflamación local. Todo ello lleva a la reducción del flujo menstrual en más de un 80% a partir de entre los tres y seis meses desde su inserción. La disminución del flujo menstrual provoca el aumento de la hemoglobina en sangre y una mejora de la calidad de vida tanto en mujeres con coagulación normal como en aquellas con diátesis hemorrágica, incluyendo las que reciben tratamientos anticoagulantes. Algunos estudios revelan que los niveles de hemoglobina en pacientes que fueron tratadas con DIU-LNG20 mejoran con el tiempo, respecto a las que fueron

19 Cfr. Lo, J., Pickersgill, A. «Pregnancy after endometrial ablation: English literature review and case report». *J Minim Invasive Gynecol.* 2006; 13(2): 88-91.

20 Cfr. French, R., Sorhaindo, A., Van Vliet, H., Mansour, D., Robinson, A., Logan, S., Helmerhorst, F., Guillebaud, J., Cowan, F. (2004). «Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception». *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004(3), Art. No.: CD001776. Se puede encontrar en línea: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001776.pub2/abstract>.

asignadas a tratamiento con DIU-TCu380A, que siguen disminuyendo durante el tiempo de inserción²¹.

Otros efectos locales del DIU-LNG20 son una mejoría de la dismenorrea y una reducción de la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica porque el progestágeno induce un engrosamiento del moco cervical.

Por todos estos efectos beneficiosos, uno podría plantearse emplear el DIU LNG20 en pacientes con HMB que no tengan contraindicación para dispositivo intrauterino en general²², con el régimen habitual, esto es, hasta la menopausia o, en caso de no tener datos por estar sin menstruación, hasta los 50 años aproximadamente:

Indicaciones	Contraindicaciones
Mujeres multíparas y nulíparas con bajo riesgo de enfermedades de transmisión sexual	Embarazo
Mujeres que desean anticoncepción reversible a largo plazo	Enfermedad inflamatoria pélvica (actual o en los últimos tres meses)
Mujeres con las siguientes afecciones médicas en las cuales el dispositivo intrauterino puede ser un método óptimo: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes - Tromboembolia - Menorragia/dismenorrea - Lactancia materna - Cáncer de mama - Enfermedad hepática no actual 	Enfermedades de transmisión sexual (actuales)
	Septicemia puerperal o posterior a un aborto (actual o en los últimos tres meses)
	Cervicitis purulenta
	Hemorragia vaginal anómala no diagnosticada
	Neoplasia maligna del aparato genital
	Anomalías o fibroides uterinos confirmados que distorsionan la cavidad uterina de un modo incompatible con la introducción de un DIU
	Alergia a cualquier componente del DIU o enfermedad de Wilson (en el caso de los DIU que contienen cobre)

21 Cfr. Kaunitz, A., *op. cit.*

22 Cfr. Nelson, A. «Contraindications to IUD and IUS use». *Contraception*. 2007 Jun; 75(6 Suppl): S76-81.

3. El dilema ético: anticoncepción y antiimplantación

El artículo 51.4 del Código Deontológico médico advierte que "ante el progreso de las nuevas técnicas y de los avances en el conocimiento, el médico ha de tener presente que no todo lo que es técnicamente factible es éticamente aceptable. Su conducta se orientará por criterios éticos"²³. Cuando nos propusimos investigar la eficacia real del uso del DIU-LNG20 en el tratamiento de la HMB, llamaron inmediatamente nuestra atención las implicaciones éticas de este cometido: ante la perspectiva de una vida sexual activa durante el recurso terapéutico a este medio, ¿sería moralmente tolerable su efecto anticonceptivo?; pero, más allá de esta cuestión, hay que preguntarse también sobre el respeto a la vida del ser humano que puede ser concebido: ¿existe la posibilidad de que este dispositivo cause pérdidas embrionarias y, en caso afirmativo, sería lícito acudir a él a sabiendas de ese efecto? Para dar respuesta a estas preguntas hay que ir paso a paso. El primero de ellos consistiría en dilucidar con la mayor claridad posible cuál es el mecanismo de acción a través del cual actúa el DIU-LNG20: ¿cuál es el alcance de su efecto anticonceptivo?, esto es: ¿puede provocar, y en qué medida, la eliminación de embriones? El segundo paso es analizar, a la luz de la ciencia ética, los resultados a los que lleguemos.

El mecanismo de acción de los dispositivos intrauterinos modernos todavía no se conoce con precisión²⁴. A día de hoy se piensa que distintos factores podrían estar involucrados. Parece ser que, en su efecto anticonceptivo, el embarazo se evita tanto por la inserción de un cuerpo extraño como por los cambios locales resultantes:

23 Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos [Publicación en línea] «Código de Deontología Médica». https://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo_deontologia_medica.pdf [Consultado: 6-10-2017].

24 Cfr., entre otros, Rivera, R., Yacobson, I., Grimes, D. «The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices». *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov; 181(5 Pt 1): 1263-1269; Stanford, J., Mikolajczyk, R. «Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects». *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(6): 1699-1708; Ortiz, M., Croxatto, H. «Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action». *Contraception*. 2007 Jun; 75(6 Suppl): S16-30.

Posibles mecanismos de acción del DIU Mirena®
Engrosamiento del moco cervical que impide el transporte de espermatozoides
Cambios inflamatorios crónicos en el endometrio y en las trompas de Falopio. Estos tienen efectos espermicidas e inhiben la fecundación e implantación ²⁵
Aumento de la expresión de glicodelina A en las glándulas endometriales, lo cual inhibe la fecundación ²⁶
Efectos directamente ovicidas
Adelgazamiento y atrofia del endometrio, lo cual inhibe la implantación del embrión

La ciencia estadística nos permite decir con certeza que el dispositivo intrauterino es unos de los métodos anticonceptivos más eficaces que existen. Cuando el uso del DIU Mirena® es perfecto, la probabilidad de embarazo durante el primer año es 0,1-0,2%²⁷, eficacia similar a la que se obtiene tras los procesos de esterilización. A los cinco años, la probabilidad de embarazo, aunque sigue siendo muy baja, asciende a 0,5-1,1%²⁸. Por ello, cuando se emplea con fines únicamente anticonceptivos, se recomienda el recambio del dispositivo cada 5 años.

Aquí puede ser conveniente hacer una breve digresión. Tal como explicábamos en trabajos precedentes²⁹, cuando hoy en día se habla de *anticoncepción* o *contracepción*, se puede hacer de dos maneras. Por un lado los hay quienes, cuando usan el término *gestación* o *embarazo*, están describiendo el proceso que tiene lugar desde la fecundación y formación de un zigoto humano hasta el nacimiento. Anticoncepción, para ellos, sería la acción

25 Cfr. Ammala, M., Nyman, T., Strengell, L., Rutanen, E. «Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium». *Fertil Steril*. 1995; 63(4):

26 Cfr. Wilcox, A., Weinberg, C., Armstrong, E., Canfield, R. «Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay». *Fertil Steril*. 1987 Feb; 47(2): 265-269.

27 Cfr. Sivin, I., *op. cit.* ; Hatcher, R., Trussell, J., Nelson, A.L., Cates, W., Stewart, F., Kowal, D., *Contraceptive Technology*¹⁹, Ardent Media, New York, 2008, tabla 3-2 p. 24.

28 Cfr. Sivin, I., El Mahgoub, S., McCarthy, T., Mishell Jr, D., Shoupe, D., Alvarez, F., et al. «Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study». *Contraception*. 1990 Oct; 42(4): 361-378; Andersson, K., Odlind, V., Rybo, G. «Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial». *Contraception*. 1994; 49(1): 56-72.

29 Cfr. Agulles, P., «Efecto abortivo de los anticonceptivos hormonales: una revisión». *Cuadernos de Bioética*. 2015; 26(1): 69-109.

de impedir voluntariamente, a través del mecanismo que sea, el encuentro entre el óvulo y el espermatozoide, o sea, el embarazo; y puesto que el *aborted* se define como la acción de interrumpirse en la mujer de forma natural o provocada el *embarazo* ya instaurado, de ello se desprende que sería un aborto la eliminación del embrión en cualquier estadio de desarrollo, esté o no implantado. Otros, sin embargo, interpretan que el *embarazo* comprende sólo el período de tiempo que se sitúa entre la anidación del embrión en el útero y su nacimiento, con lo que *aborted* sería sólo la eliminación del embrión ya implantado mientras que la *anticoncepción* sería definible como la acción de interrumpir todo aquello que sucede *antes de la implantación*, a saber: evitar el encuentro entre gametos tras una relación sexual o eliminar el embrión antes de que anide en el útero. La ley civil, hoy en día, sigue esta segunda perspectiva a efectos de autorización y comercialización de productos farmacéuticos.

Es por todo esto que, tanto si el DIU Mirena® actúa impidiendo la fecundación como si lo hace eliminando el fruto de la concepción antes de la implantación, siempre se lo puede denominar, con todas las de la ley (estemos o no de acuerdo con tal ley), un *anticonceptivo*. Probablemente también por eso, en general, los estudios acerca de su mecanismo de acción no se detienen a considerar si el efecto final (*anticoncepción*) ha tenido lugar por mecanismos que impiden la fecundación o la implantación.

Pero a nosotros nos parece una cuestión crucial y, por eso, trataremos de esclarecerla. A nuestro entender, la vida humana contenida en el seno materno es un proceso continuo cuyo comienzo sólo puede estar en la fecundación, ya que en cualquier otro momento sucesivo únicamente se produce el desarrollo de lo que ya se inició humano. La anidación no conlleva un cambio sustancial en el embrión, la actualización de una humanidad que antes sólo poseería en potencia: al hacerlo no deja de ser una cosa para convertirse en otra. Por el contrario, parece que se trata de un cambio accidental, manteniéndose la naturaleza originaria intacta: el mismo ser humano en desarrollo y perfeccionamiento que antes no se había implantado, ahora lo ha hecho. En la sociedad de hoy a veces los términos tienen más fuerza que lo que ellos significan o

conllevan, y se puede perder de vista que hay métodos anticonceptivos que, aunque se les llame así y no puedan ser catalogados como *abortivos*, siguen actuando, al menos en parte, mediante la *eliminación de vidas humanas*.

Del mecanismo de acción del DIU-LNG20 ya hemos tratado anteriormente³⁰, pero aquí queremos dar un paso más, ya que desde la fecha de nuestro anterior estudio ha habido publicaciones nuevas que nos permitirán comprender mejor algunos puntos y sacar conclusiones nuevas.

4. Mecanismo de acción del DIU-Mirena®. Cálculo teórico de pérdidas embrionarias

El planteamiento inicial de este trabajo fue buscar evidencias directas de elevación de marcadores bioquímicos relacionados con la gestación en las usuarias de DIU Mirena®. El marcador de embarazo más empleado en la práctica clínica habitual es la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) en orina. Sin embargo, éste no es un buen indicador si queremos detectar las pérdidas espontáneas que se producen previamente a la implantación ya que comienza a elevarse en torno a los días de la anidación en el útero (evento que normalmente tiene lugar entre una y dos semanas después de la fecundación) y nunca antes del día 7.

Para nuestro estudio parece más interesante fijarse en el *Early Pregnancy Factor* (EPF)³¹, que constituye la evidencia bioquímica más precoz de fecundación en humanos. Se trata de una proteína homóloga a la chaperonina-10 que tiene un papel clave en la proliferación celular rápida. Este factor comienza a elevarse en sangre a las 24-36 horas post-fecundación y puede ser detectado por el *Rosette Test*³². Sin embargo –contando con el hecho conocido de que el *Rosette Test* suele dar numerosos falsos positivos y negativos–, al iniciar la búsqueda usando los términos MeSH “*Early pregnancy factor*” y “*Hormone-Releasing Intrauterine Device*” no se hallaron estudios que valoraran la detección de EPF en pacientes

30 Cfr. *Ibid.*, 94-99.

31 Cfr. Bose, R. «An update on the identity of early pregnancy factor and its role in early pregnancy». *J Assist Reprod Genet*. 1997; 14(9): 497-499; Straube, W. «Early embryonal signals». *Zentralbl Gynakol*. 1989; 111(10): 629-633.

32 Cfr. Fan, X., Zheng, Z. «A study of early pregnancy factor activity in preimplantation». *Am J Reprod Immunol*. 1997 May; 37(5): 359-364.

portadoras de DIU Mirena®, aunque sí los había para otro tipo de dispositivos intrauterinos³³.

Con esa premisa, para conocer el efecto abortivo del DIU-Mirena® nos vimos obligados a emplear estimaciones estadísticas que nos sirvan de orientación. Apoyándonos en el modelo ya empleado en otros estudios³⁴ para la estimación del número de pérdidas embrionarias que puede causar este dispositivo, hemos buscado la evidencia más reciente de los siguientes datos:

1. *Tasa de ovulación*
2. *Índice de fecundabilidad de los óvulos que se encuentran*
3. *Índice de pérdidas espontáneas preimplantación*
4. *Índice de embarazos detectados en la práctica clínica*

1. Tasa de ovulación

Apter y Gemzell-Danielsson³⁵ estiman que la incidencia de ovulación en mujeres portadoras de DIU Mirena® se encuentra en torno al 85%, pudiendo aumentar conforme disminuyen las concentraciones séricas del levonorgestrel.

Esta tasa es bastante superior a la encontrada en pacientes tratadas con preparados combinados estrógeno-gestágeno (*escape ovulation* en torno al 10%). La diferencia radica en que, al liberarse la hormona dentro de la cavidad uterina, el efecto del progestágeno es fundamentalmente local³⁶. La concentración endometrial de levonorgestrel es 1000 veces superior a la observada con

33 Cfr. Stanford, J., Mikolajczyk, R., *op. cit.*; Ortiz, M., Croxatto, H., *op. cit.*; Smart, Y., Fraser, I., Roberts, T., Clancy, R., Cripps, A. «Fertilization and early pregnancy loss in healthy women attempting conception». *Clin Reprod Fertil*. 1982 Sep; 1(3): 177-184; Smart, Y., Fraser, I., Roberts, T., Clancy, R., Cripps, A. «Early pregnancy factor as a monitor for fertilization in women wearing intrauterine devices». *Fertil Steril*. 1982 Feb; 37(2): 201-204, especialmente la *Table II*.

34 Se puede consultar el empleado para la estimación del efecto antiimplantatorio de los anticonceptivos hormonales en Agulles, P., *op. cit.*

35 Cfr. Apter, D., Gemzell-Danielsson, K., Hauck, B., Rosen, K., Zurth, C. «Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: Pooled analyses of phase II and III studies». *Fertil Steril*. 2014; 101(6): 1656-1662.e4. Ofrecen una interesante tabla en la p. 1660 (*Table 2*).

36 Cfr. Xiao, B., Zhou, L., Zhang, X., Jia, M., Luukkainen, T., Allonen, H. «Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device». *Contraception*. 1990; 41(4): 353-362.

los implantes subcutáneos de levonorgestrel³⁷ mientras que la concentración plasmática es mucho menor que la intracavitaria, aunque puede variar entre pacientes. Normalmente suele ser de 100-200 pg/ml durante las primeras semanas de uso, con un descenso progresivo a lo largo del tiempo³⁸. En cualquier caso, estos niveles séricos de hormonas son la mitad de los observados con implantes de progestágenos (350 pg/ml) y mucho menores que los asociados con los anticonceptivos orales compuestos de solo progestágenos (1500 a 2000 pg/ml)³⁹. Por todo ello, los efectos secundarios derivados de las concentraciones séricas de la hormona son menores que con los anticonceptivos orales o los implantes intradérmicos.

Por tanto, de cada 100 ciclos se produce de media la ovulación en 85, en los cuales podría haber posibilidad de concepción.

2. Índice de fecundabilidad de los óvulos que se encuentran

Por "fecundabilidad" entendemos la probabilidad de que uno de los óvulos liberados sea fecundado por un espermatozoide. Este parámetro es dependiente de la eficacia de los mecanismos anticonceptivos prefertilización.

Lo que conocíamos hasta ahora sobre este tema se basaba en la publicación de Álvarez et al. de 1988⁴⁰. Este estudio consistió en lo siguiente: 20 mujeres control y 14 voluntarias portadoras de DIU que iban a someterse a esterilización quirúrgica mantenían relaciones sin métodos de barrera durante la ventana fértil del ciclo menstrual (-79 a + 11h horas respecto al pico de LH). Una vez que la inseminación era confirmada mediante análisis del moco

37 Cfr. Nilsson, C., Vierola, H., Luukkainen, T. «Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD». *Clin Endocrinol*. 1982 Dec; 17(6): 529.

38 Cfr. Nilsson, C., Luukkainen, T., Robertson, D. «Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years». *Fertil Steril*. 1986 Jun; 45(6): 805; Luukkainen, T., Toivonen, J. «Levonorgestrel-releasing intrauterine device». *Ann Med*. 1990 Apr; 22(2): 85; Seeber, B., Gschließer, A., et al. «Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system». *Contraception*. 2012 Oct; 86(4): 345.

39 Cfr. Orme, M., Breckenridge, A. «Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids». *Clin Pharmacokinet*. 1983 Mar-Apr; 8(2): 95; Sivin, I., Ranta, S., et al. «Levonorgestrel concentrations during use of levonorgestrel rod (LNG ROD) implants». *Contraception*. 1997 Feb; 55(2): 81.

40 Cfr. Alvarez, F., Brache, V., Fernandez, E., et al. «New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women». *Fertil Steril*. 1988; 49: 768-773.

cervical, en el mismo acto quirúrgico de esterilización se realizaba un lavado tubárico y se analizaban los óvulos a microscopio de luz y electrónico. Se recuperaron 18 óvulos de mujeres control y 14 de portadoras de DIU. De la proporción obtenida en el DIU con progestágeno (1 de cada 5 óvulos son fecundados) inferimos que el índice de fecundabilidad de los óvulos en portadoras de DIU es 20% frente al 77% (14/18) de las pacientes control. Si corregimos este parámetro por el factor de oportunidad de Standford y Mikolajczyk⁴¹, 0,7, se ve reducido a 14%. El factor de oportunidad representa el descenso en la posibilidad de obtener una fecundación debido a la frecuencia y al momento de la relación sexual.

Retomando lo que hemos comentado en el apartado anterior, habrá ovulación en 85 de cada 100 ciclos. De estos son potencialmente fecundables el 14%. Es decir, la posibilidad de fecundación será 11,9 cada 100 ciclos. 100 ciclos son aproximadamente 7 años y 9 meses, redondearemos a 8 años. Por tanto, si asumimos estos datos como ciertos, una mujer portadora de DIU tiene posibilidades de concebir en torno a 12 veces en 8 años según nuestro modelo.

3. Índice de pérdidas espontáneas pre-implantación

Mediante la detección de los marcadores bioquímicos del embarazo se puede estimar que se pierden espontáneamente alrededor de un 30% de los embriones antes de la implantación⁴². Este dato está extraído de estudios que miden elevaciones mínimas de hCG en sangre u orina para detectar embarazos bioquímicos⁴³. Aunque hemos dicho que en nuestro caso sería más adecuado usar el *Early Pregnancy Factor*, al no emplearse en la práctica clínica diaria, no hay estudios con este marcador. Debemos asumir que ese 30% de pérdidas espontáneas es aplicable en portadoras de LNG-DIU, lo cual no resulta descabellado ya los factores que provocan las pérdidas son independientes del anticonceptivo.

41 Cfr. Stanford, J., Mikolajczyk, R., *op. cit.*

42 Cfr. Fritz, M., Speroff, L. «Recurrent early pregnancy loss». En: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*⁸. Seigafuse, S. (ed.), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011: 1191-1221.

43 Cfr. Wilcox, A., Weinberg, C., O'Connor, J., Baird, D., et al. «Incidence of early loss of pregnancy». *N Engl J Med*. 1988 Jul; 319(4): 189-194; Edmonds, D., Lindsay, K., Miller, J., Williamson, E., Wood, P. «Early embryonic mortality in women». *Fertil Steril*. 1982 Oct; 38(4): 447-453.

Habíamos dicho, una usuaria de *DIU Mirena®* tiene posibilidades de concebir en torno a 12 veces cada 8 años. De estas concepciones el 30% se perderán por causas ajenas al dispositivo. Luego, si no hubiese mecanismos post-fecundación, encontraríamos 8 embarazos clínicamente detectados en 8 años. Es decir, cabría esperar 1 embarazo al año.

4. Índice de embarazos detectados en la práctica clínica durante el uso de estos dispositivos

Ahora bien, si lo que podríamos esperar en usuarias de LNG-DIU es un embarazo al año, lo que en la realidad se observa es que la incidencia de embarazos en prácticamente nula; 0,1 durante el primer año y $1,1 \pm 0,5$ durante los 5 años de uso⁴⁴.

5. Estimación del número de pérdidas embrionarias imputables a estos preparados

La diferencia entre la probabilidad teórica de embarazo y la incidencia real de los mismos es el reflejo de la eficacia de los mecanismos post-fertilización. Según nuestros cálculos, la tasa de pérdida embrionaria imputable al *DIU Mirena®* se encuentra en torno a una por año. El bajo número de embarazos que se registran en usuarias de Mirena se explica por la eficacia extrema ($> 99\%$) de los mecanismos post-fecundación. Este dato

grado de continuación y satisfacción de las píldoras anticonceptivas desarrollado por Standford y Mikolajczyk⁴⁵, cientes⁴⁶, puesto que más del 80% de las pacientes continuarán usando estos dispositivos al año de su inserción.

Pero hasta aquí hemos prescindido del efecto anticonceptivo debido a la modificación del moco cervical, pues hasta hace poco se consideraba casi inexistente. La bibliografía más reciente ha demostrado que puede revelarse crucial para explicar el modo de acción del *DIU Mirena®*.

5. Nuevos datos: modificación del moco cervical

5.1. Natavio et al (2013)

En abril de 2013, la revista *Contraception* publicó un estudio de cohortes realizado por Natavio et al.⁴⁷ en el que se evaluó la calidad del moco y el grado de penetración del esperma en pacientes portadoras de *DIU Mirena®*. Según los propios autores, se trata del único trabajo hasta la fecha que había abordado esta cuestión. En él se siguieron a 25 pacientes durante dos ciclos menstruales. Durante el primer ciclo menstrual, el moco cervical de cada paciente fue evaluado los días 8, 10, 12, 14 y 16 por un investigador ciego para el día del ciclo de acuerdo con los parámetros descritos en el manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción esperma-moco cervical⁴⁸:

Table 1
WHO criteria for CM evaluation

Score	0	1	2	3
Volume	0 mL	0.1 mL	0.2 mL	0.3+ mL
Consistency	Thick, highly viscous	Intermediate viscosity	Mildly viscous	Normal midcycle mucus
Ferning	No crystallization	Atypical ferning	Primary and secondary ferning	Tertiary and quaternary ferning
Spinnbarkeit	<1 cm	1–4 cm	5–8 cm	≥9 cm
Cellularity	≥11 cells/HPF*	6–20 cells/HPF	1–5 cells/HPF	0 cells/HPF

Scoring: ≥ 10 indicative of good CM favoring sperm penetration.

* HPF=high-powered field.

es consistente con el obtenido mediante el modelo. Es importante considerar estos datos teniendo en cuenta el

⁴⁴ Cfr. la revisión del grupo UpToDate: Dean, G., Goldberg, A. [Publicación en línea] «Intrauterine contraception: Devices, candidates and selection». http://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-devices-candidates-and-selection?source=search_result&search=intrauterine+devices&selectedTitle=1~150 [Consulta: 6-10-2017].

⁴⁵ Cfr. Stanford, J., Mikolajczyk, R., op. cit. La tabla que se recoge a continuación es de la p. 1705.

⁴⁶ Cfr. Baldaszi, E., Wimmer-Puchinger. «Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®): A 3-year follow-up study». *Contraception*. 2003; 67(2): 87-91; Diedrich, J., Zhao, Q., Madden, T., Secura, G., Peipert, J. «Three-year continuation of reversible contraception». *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(5): 662e1-662e8.

⁴⁷ Cfr. Natavio, M., Taylor, D., Lewis, R., Blumenthal, P., Felix, J., Melamed, A., et al. «Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system». *Contraception*. 2013; 87(4): 426-431.

⁴⁸ Cfr. WHO. [Publicación en línea] «Examination and processing of human semen». 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf [Consulta: 6-10-2017].

Un CMGS mayor o igual de 10 puntos se consideró como "bueno", favorable a la penetración del esperma. Un score menor de 10 se clasificó como "pobre".

Aquellas participantes que no obtuvieron un CMGS mayor o igual a 10 fueron eliminadas del estudio mientras que a las restantes se les pidió que volvieran a partir del día 8 del ciclo siguiente para tomar muestras diarias hasta volver a alcanzar CMGS mayor o igual a 10. En ese momento se introdujo el DIU-LNG20 a las pacientes y se realizó un test de penetración de esperma en moco cervical (SCMPT) basal (día 0). A continuación, las pacientes regresaron los días 1, 3 y 5 post-inserción para tomar muestras de moco cervical. Con esta muestra se realizaron análisis cualitativos del moco cervical y del grado de penetración del esperma.

Para evaluar el grado de penetración del esperma en el moco cervical, se realizó un SCMPT (*Sperm Cervical Mucus Penetration Test*) in vitro a las 2-6 horas de incubación del moco cervical con semen procedente de un único donante obtenido en un banco de semen de California. En este examen se valoran los siguientes parámetros:

- Distancia de migración del esperma más alejado
- Densidad de la penetración del esperma en cada centímetro entre 1 y 5 cm
- Calidad de la motilidad espermática en el extremo distal del tubo capilar

Cada uno de estos parámetros se evaluó con una escala entre el 0 y el 3 y se sumaron los resultados. De acuerdo con un sistema validado en estudios previos de acuerdo a la correlación con embarazos subsecuentes, un *sperm penetration score* (SPS) de 9 se considera excelente, 7 u 8 es considerado bueno y menos de 7 se considera pobre.

Los resultados en cuanto al análisis de moco cervical, tal como tabulan nuestros autores⁴⁹, fueron que el día 1 post-inserción, 3 de 10 participantes tenían moco cervical de buena calidad. Ninguna paciente tuvo moco cervical de buena calidad los días 3 y 5 post-inserción. En

cuanto al *Sperm-CM penetration test*, si bien casi todas las pacientes tenían una buena penetración del esperma el día de la inserción del dispositivo, sistemáticamente todas ellas lo fueron perdiendo conforme avanzaban los días⁵⁰.

En este estudio, el DIU-LNG20 se insertó a mitad de ciclo durante el período de máxima producción de moco cervical, estando todas las pacientes en fase preovulatoria. En el día siguiente a la inserción, la mayoría de las participantes tenían un moco cervical de pobre calidad, impenetrable al esperma a pesar de la evidencia de que todas las pacientes seguían en fase preovulatoria. La ovulación se identificó mediante la elevación de progesterona (> 3 ng/ml). Parece ser que esto se debió al gran incremento en las concentraciones de LNG cervical (pico de LNG en día 1 post-inserción) aun cuando no hay elevación de los valores séricos de levonorgestrel. La pobre calidad del moco y de la penetración del esperma en los días 3 y 5 tras la inserción del LNG-DIU podría compararse con el descenso natural de la calidad de moco de la segunda mitad de ciclo.

En cualquier caso, según este trabajo parece bastante evidente que las modificaciones del moco cervical hacen bastante improbable que tenga lugar la fecundación del óvulo liberado en la ovulación. Por tanto, la fecundabilidad real de los óvulos en las pacientes portadoras de *DIU Mirena®* es menor que la declarada por Álvarez et al., que pudieron haberla sobreestimado por diversos motivos: por un lado, por el escaso tamaño de la muestra ($n = 5$); por otro lado, y esto creemos que es lo más importante, hay que tener en cuenta que para aquel estudio se usó *Progestasert®* (que libera progesterona y no LNG) y un dispositivo que liberaba LNG a razón de 2 mcg/ día, o sea 10 veces menos que *Mirena®*. Considérese que el *DIU Mirena®*, en el que se centra nuestro trabajo, fue aprobado por la FDA en diciembre de 2000⁵¹ y el trabajo de Álvarez et al. data de 1988.

Uno de los mayores reproches que se le podrían poner al estudio de Natavio et al. es el escaso tamaño

50 Ibid., 430 (especialmente *Table 3*).

51 Cfr. FDA-Bayer. [Publicación en línea] «Mirena package inserta». 2017. http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf [Consulta: 6-10-2017].

49 Cfr. Natavio, M., et al., *op. cit.*, 429 (*Table 2*).

muestral así como las notables pérdidas de seguimiento. Las participantes se reclutaron en las consultas ginecológicas de Los Angeles County y la Universidad de Carolina del Sur. Se realizó un *screening* de las posibles candidatas durante un periodo de 20 meses en busca de un adecuado cumplimiento de los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad comprendida entre 18 y 39 años	Mujeres nuligrávidas o con historia sugerente de infertilidad
Periodos regulares (25-35 días)	Infección vaginal o cervicitis
Ovulación presente	Lactancia
No embarazo en los tres meses previos al estudio	Displasia cervical
No contraceptivos esteroides en los tres meses previos al estudio	Corización cervical
No DMPA ⁵² en los seis meses previos al estudio	Uso de duchas vaginales
Deseo de inserción de DIU-LNG para contracepción	

Para realizar los cálculos sobre el tamaño muestral, los investigadores asumieron que el 80% de los sujetos tendrían una calidad de moco aceptable en los días previos a la inserción y que esta proporción descendería al

30% tras la colocación del dispositivo. Es decir, el efecto esperado era un descenso del 50% en la proporción de pacientes con moco cervical de buena calidad. Empleando el *Test de McNemar*, se calculó que una muestra de 19 participantes podría ser suficiente para detectar esta reducción con un potencia estadística del 80% y una seguridad del 95%. Además se añadieron algunas para paliar el efecto de las posibles pérdidas durante la investigación.

Siendo, finalmente, 28 el número de las pacientes con que se inició el proyecto, de ellas se excluyeron 13 por fallo en el *screen* o porque negaron el consentimiento informado; de las 15 restantes, 5 discontinuaron la prueba, y sólo 10 la completaron⁵³. Podría parecer que por este motivo los resultados de este estudio no son válidos, pero esto no es del todo así. El efecto de reducción en la proporción de pacientes con moco cervical favorable fue prácticamente del 100%, frente al 50% que se había pensado en un inicio. Si calculamos la potencia de la muestra teniendo en cuenta los resultados, vemos que con una $n = 5$, para lograr un efecto del 80% tenemos una potencia de 95% y una seguridad del 5%⁵⁴. Por tanto, aunque los datos son escasos, estadísticamente son bastante fiables.

Indique número del tipo de test		
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	2	BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)		95%
Poder estadístico		80%
P_1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)		100%
P_2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)		20%
TAMAÑO MUESTRAL (n)		4
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS		
Proporción esperada de pérdidas (R)		15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS		5

Beatriz López Calviño
Salvador Pita Fernández
Sonia Pértiga Díaz
Teresa Seoane Píllado
Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

53 Natavio, M., et al., *op. cit.*, 429 (Figure 1).

54 Cfr. López, B., Pita, S., Pértiga, S.P., Seoane, T. [Publicación en línea] «Cálculo de tamaño muestral», 2010. <https://www.fisterra.com/mbel/investiga/9muestras/9muestras2.asp> [Consulta: 6-10-2017].

52 Depósitos inyectables de acetato de medroxiprogesterona.

5.2. Apter y Gemzell-Danielsson (2014)

En la misma dirección apuntan los resultados de la fase II y fase III del estudio comparativo del *DIU Mirena®* con otros tipos de dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel a bajas dosis dirigido por Apter y Gemzell-Danielsson⁵⁵. Estos autores siguieron a 742 mujeres en la fase II y 2.885 mujeres en la fase III a lo largo de tres años, evaluando anualmente los siguientes cuatro parámetros: farmacocinética del LNG, tasa de ovulación, función cervical y efectos sobre el endometrio. Estos investigadores evaluaron el moco cervical usando el *Insler Score System*. Éste se divide en cuatro apartados (cantidad, filancia, cristalización en helecho y aspecto del cérvix), cada uno de los cuales se valora del 0 al 3, de menos a más según se observe⁵⁶. La puntuación de cada uno de estos parámetros se suma obteniendo un resultado final entre 0 y 12.

La puntuación media del moco cervical en pacientes portadoras de DIU-LNG durante los tres años de seguimiento fue de 3,5 lo que equivale igualmente a un moco de muy baja calidad⁵⁷.

Con el estudio de Natavio et al. no quedaba claro si los resultados encontrados son un cambio puntual en respuesta a un estallido local de progesterona o si por el contrario son una modificación sustancial del moco mantenida a lo largo del tiempo. Este último estudio esclarece la duda: parece que la pobre calidad del moco cervical en pacientes portadoras de *DIU Mirena®* apenas se modifica con el paso del tiempo, lo cual debe tenerse en cuenta como importante factor reductor de la posibilidad de que se dé el encuentro entre los gametos, y por consiguiente, de que haya pérdidas embrionarias como consecuencia de su uso. A la luz de los nuevos hallazgos y en ausencia de una prueba directa y definitiva, la probabilidad a la que habíamos llegado en artículos precedentes de que el DIU-LNG20 podía producir la eliminación de un embrión cada año de uso se ha revelado excesiva, y es incluso plausible asumir que esa eventualidad no se dé en absoluto.

55 Cfr. Apter, D., Gemzell-Danielsson, K., Hauck, B., Rosen, K., Zurth, C., *op. cit.*

56 Cfr. *Ibid.*, 1662.e1 (*Supplemental Table 1*).

57 Cfr. diagrama en *Ibid.*, 1661.

6. Valoración ética del recurso al *DIU Mirena®* en el tratamiento de HMB

A la luz de los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio, y tal como adelantábamos al inicio, ante el dilema acerca de la licitud ética del recurso al *DIU Mirena®* en el tratamiento de la hemorragia menstrual severa, surgen dos cuestiones importantes, que son los dos posibles efectos indirectos (o colaterales) de este dispositivo: el *anti-conceptivo estricto* y el *antiimplantatorio*.

1. Efecto anticonceptivo de un medio terapéutico

La licitud del uso terapéutico de un medio que puede causar también la esterilidad –en este caso temporal– en una persona, como consecuencia no elegida sino sufrida y tolerada, ha sido ampliamente estudiada por la ciencia moral bajo la categoría de las *acciones de doble efecto*⁵⁸, que son aquellas en las que, junto con el efecto o fin intentado o directamente buscado, que es bueno, se da, de modo previsible, uno o varios efectos o consecuencias que son moralmente negativos. En este caso, desde la perspectiva intencional, al fin próximo (o efecto) terapéutico se lo denomina *objeto directo de la voluntad* del sujeto agente, y las consecuencias anticonceptivas de su uso, previstas y toleradas, aunque no deseadas como tales, constituyen lo que se ha llamado *objeto indirecto de la voluntad*. Para que la decisión clínica de acudir a estos medios sea éticamente lícita, tienen que cumplirse simultáneamente todos los requisitos que hacen de esta acción de *doble efecto* una acción moralmente aceptable. Vamos a examinarlas:

1. *El acto médico y la intención de quien actúa deben mirar a una finalidad buena. En este caso, sería la finalidad terapéutica: lo que se proponen tanto el médico como la paciente (el objeto directo de su voluntad) es curar o curarse.*
2. *La finalidad buena debe ser buscada por sí misma mientras que las consecuencias negativas únicamente son toleradas o sufridas. Si se pudiese se evitaría el efecto anticonceptivo.*

58 También llamadas –de un modo a nuestro parecer más acertado– acciones con consecuencias *praeter intentionem* (más allá de la intencionalidad objetiva o directa del sujeto que actúa), o acciones de *voluntario indirecto*. Cfr., por ejemplo, Rodríguez Luño, Á., Bellocq, A. *Ética general*, Eunsa, Pamplona, 2014⁷, 176-178.

3. *El fin bueno no se debe alcanzar a través de la consecuencia que se rechaza. El efecto del fármaco sobre los espermatozoides no tiene nada que ver con la sanación de un endometrio patológico.*
4. *Debe existir proporcionalidad entre ambos efectos o, dicho de otra manera: la necesidad y la magnitud del efecto bueno directamente buscado deben ser proporcionadas a la gravedad de las consecuencias malas previsibles que se siguen y a la probabilidad de que éstas tengan lugar.*

A este respecto cabe recordar cómo al inicio de este trabajo hemos examinado, como elemento indispensable para el fin que nos proponíamos, la relativa gravedad de la HMB. Hemos visto también que las alternativas (que se deben valorar en este momento), no son ni tan eficaces terapéuticamente ni tan convenientes para la paciente que, si decidiera optar por otra alternativa terapéutica, siendo ésta la ablación endometrial en la mayoría de las ocasiones, se expondría a riesgos nada indiferentes. Como ya se ha comentado, aparte de los riesgos quirúrgicos, tras la ablación existe una probabilidad pequeña pero real de embarazo de alto riesgo: es por este motivo que algunas sociedades científicas recomiendan la esterilización quirúrgica de las pacientes tras la ablación o, al menos, el uso de contraceptivos de barrera. Estas actuaciones también están sujetas a consideraciones éticas que deben ser tenidas en cuenta.

Además y en cualquier caso, hay que tener presente que, a día de hoy, todos los métodos disponibles son necesariamente anticonceptivos (histerectomía, ablación, anticonceptivos hormonales orales...). No se dispone de otras opciones de tratamiento que permitan conservar la fertilidad de la mujer, lo cual refuerza el argumento a favor de la legitimidad del recurso a este medio.

Podemos concluir, por tanto, que el mal de las consecuencias *anticonceptivas* del uso del DIU Mirena® en el tratamiento de la HMB, desde el punto de vista ético, puede ser tolerado frente al bien del beneficio que aporta.

2. Efecto antiimplantatorio del medio terapéutico

Para que el recurso a un medio terapéutico que puede causar, como efecto no deseado pero previsto, la eliminación de un ser humano en el seno materno sea éticamente lícito, desde la perspectiva de las acciones de doble efecto, el elemento crítico al que hay que atender –sin detrimento, lógicamente, de los demás– es la *condición de proporcionalidad* entre la gravedad y necesidad del efecto bueno perseguido y el efecto malo tolerado o sufrido. El ejemplo clásico que ofrece la bibliografía de carácter bioético es el tratamiento de una mujer embarazada, con un tumor maligno grave, que debe ser abordado con cierta urgencia, aunque el único medio para ello se sepa que puede tener como consecuencia la muerte fetal. Somos conscientes de que hoy en día, con las posibilidades que nos ofrece la ciencia oncológica, es ésta una eventualidad bastante remota, pero en cualquier caso el ejemplo nos sirve, y la literatura es unánime en afirmar que en este caso se cumpliría el requisito de proporcionalidad entre la gravedad de la enfermedad y la urgencia de recurrir a la única alternativa terapéutica posible y la gravedad de las consecuencias negativas de esta acción, con lo cual el instaurar el tratamiento puede ser considerado un acto éticamente lícito⁵⁹. El *peso moral* de los dos “fines” del tratamiento, el elegido (salvar la vida de la mujer) y el aceptado pero no deseado (la muerte del hijo) es equivalente, cosa que no sucedería si se optara por tratar una enfermedad leve en una mujer embarazada mediante un medio que pudiera provocar la interrupción de su embarazo.

Precisamente atendiendo a esta lógica, en un estudio precedente, aconsejábamos limitar al máximo el uso terapéutico del DIU-LNG para el tratamiento de la HMB⁶⁰: con los datos que nos ofrecía la bibliografía

59 Lo cual no significa que haya una obligación de llevarlo a cabo: tan lícito como lo dicho sería esperar –aunque con cierto riesgo– al nacimiento del hijo para comenzar el tratamiento.

60 Cfr. Agulles, P., *op. cit.*, 97-99. En concreto aconsejábamos implementarlo sólo en mujeres con la fertilidad comprometida por el motivo que fuera (edad, salud, etc.) o con una actividad sexual muy limitada. En estos casos, pues, se proponía como lícito, sin ulteriores requerimientos, el recurso al dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel para el tratamiento de la HMB.

Por ser exhaustivos, es cierto que también se ha propuesto su uso para el tratamiento de enfermedad neoplásica o preneoplásica,

científica del momento, llegamos a la conclusión de que el recurso a este medio podía llegar a causar, en condiciones normales de fertilidad y actividad sexual por parte de la mujer, alrededor de una pérdida embrionaria asociada al dispositivo intrauterino cada año de uso. Esto, aunque desde el punto de vista estrictamente estadístico se pueda considerar una eventualidad bastante improbable, desde el punto de vista moral tiene mucho peso. Y, aunque hemos definido la HMB como una enfermedad que puede mermar en un grado consistente la calidad de vida de la paciente, este motivo no es comparable (éticamente, *proporcionado*) con la probabilidad de causar muertes embrionarias con esa frecuencia. Ahora, aunque los principios en los que nos apoyamos no han cambiado, sí nos vemos obligados a cambiar nuestro parecer porque, tal como hemos podido exponer en la última parte de este trabajo, estudios recientes han demostrado que el efecto cervical del impedimento del ascenso de los espermatozoides hacia el lugar de encuentro con el óvulo, que en nuestro precedente artículo considerábamos estadísticamente despreciable, se ha revelado altamente consistente y efectivo. La posibilidad de que se dé la eliminación de embriones como consecuencia directa del uso del DIU Mirena® parece ser muy remota, puesto que la práctica totalidad de su efecto sobre la fertilidad de la mujer se situaría antes de la fecundación.

Siendo cierto que el DIU Mirena® aúna mecanismos que podrían tener consecuencias pre-fecundación y post-fecundación –es innegable, entre otras cosas, que actúa en el endometrio–, es importante recordar que éstos no operan simultáneamente. Los mecanismos *post-únicamente* se ponen en marcha en la eventualidad del fracaso de los mecanismos *pre-*. La influencia del dispositivo en el factor cervical revela que la eficacia de los mecanismos que operan previamente a la concepción probablemente es mucho mayor de lo que se pensaba. Teniendo en cuenta este efecto creemos que estamos en condiciones de asumir que, entre las usuarias de este

compleja con atipia, y en tumores de endometrio muy precoces (endometrioides bien diferenciados y sin infiltración), junto con el tratamiento sistémico con gestágenos. Pero, por el seguimiento minuciosísimo y bastante incómodo que requiere, muchos especialistas se decantan hacia otras opciones.

dispositivo, *la probabilidad de concebir es realmente remota*. Tanto que nos atrevemos a considerar lícito su uso terapéutico, asumiendo que el efecto *indirecto* (moralmente) de su uso es *más bien anticonceptivo que antiimplantatorio*.

Es cierto que nos hemos basado, para formular nuestra opinión, fundamentalmente en dos estudios. A ello se suma que la muestra poblacional era más bien limitada –aunque a nuestro modo de ver suficiente–. Esto, en cualquier caso, nos ayuda ciertamente a remarcar la importancia de que, en centros de atención sanitaria sensibles a las repercusiones éticas de la implantación de esta terapia, se amplíe la investigación prospectiva, con el fin de consolidar la evidencia inicial reunida por nosotros. Pero nuestra opinión es que a día de hoy no hay datos de peso que permitan emitir conclusiones distintas a las alcanzadas. En cualquier caso, la ciencia médica se ha movido siempre dando vigencia al llamado *principio de cautela*, y ante la magnitud del efecto que queremos evitar, hay que extremar la prudencia en la actuación. En estos casos, por tanto, siempre se deberá valorar el tratamiento junto con cada paciente, debidamente informada acerca de lo que se ha tratado en este estudio, teniendo en cuenta su situación clínica concreta y los bienes que están en juego en este caso, hoy y ahora, así como los riesgos que se asumen al optar por una u otra decisión. Si ulteriores investigaciones apuntan en otra dirección, entonces mostraremos gus- tosos toda disponibilidad para revisar nuestro parecer.

Referencias

- Agulles, P., «Efecto abortivo de los anticonceptivos hormonales: una revisión». *Cuadernos de Bioética*. 2015; 26(1): 69-109.
- Alvarez, F., Brache, V., Fernandez, E., et al. «New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women». *Fertil Steril*. 1988; 49: 768-773.
- Ammala, M., Nyman, T., Strengell, L., Rutanen, E. «Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium». *Fertil Steril*. 1995; 63(4): 773-778.

- Andersson, K., Odlind, V., Rybo, G. «Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial». *Contraception*. 1994; 49(1): 56-72.

Apter, D., Gemzell-Danielsson, K., Hauck, B., Rosen, K., Zurth, C. «Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: Pooled analyses of phase II and III studies». *Fertil Steril*. 2014; 101(6): 1656-1662.e1-4.

Baldaszt, E., Wimmer-Puchinger. «Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®): A 3-year follow-up study». *Contraception*. 2003; 67(2): 87-91.

Bose, R. «An update on the identity of early pregnancy factor and its role in early pregnancy». *J Assist Reprod Genet*. 1997; 14(9): 497-499.

Cole, S., Billewicz, W., Thomson, A. «Sources of variation in menstrual blood loss». *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1971; 78(10): 933-939.

Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos [Publicación en línea] «Código de Deontología Médica». https://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo_deontologia_medica.pdf [Consultado: 6-10-2017].

Dean, G., Goldberg, A. [Publicación en línea] «Intrauterine contraception: Devices, candidates and selection». http://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-devices-candidates-and-selection?source=search_result&search=intrauterine+devices&selectedTitle=1~150 [Consulta: 6-10-2017].

Diedrich, J., Zhao, Q., Madden, T., Secura, G., Peipert, J. «Three-year continuation of reversible contraception». *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(5): 662e1-662e8.

Edmonds, D., Lindsay, K., Miller, J., Williamson, E., Wood, P. «Early embryonic mortality in women». *Fertil Steril*. 1982 Oct; 38(4): 447-453.

Fan, X., Zheng, Z. «A study of early pregnancy factor activity in preimplantation». *Am J Reprod Immunol*. 1997 May; 37(5): 359-364.

FDA-Bayer. [Publicación en línea] «Mirena package inserta». 2017. http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf [Consulta: 6-10-2017].

French, R., Sorhaindo, A., Van Vliet, H., Mansour, D., Robinson, A., Logan, S., Helmerhorst, F., Guillebaud, J., Cowan, F. (2004). «Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception». *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004(3), Art. No.: CD001776.

Fritz, M., Speroff, L. «Recurrent early pregnancy loss». En: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*⁸. Seigafuse, S. (ed.), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011: 1191-1221.

Hallberg, L., Hogdahl, A., Nilsson, L., Rybo, G. «Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality». *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966; 45(3): 320-351.

Hatcher, R., Trussell, J., Nelson, A.L., Cates, W., Stewart, F., Kowal, D., *Contraceptive Technology*¹⁹, Ardent Media, New York, 2008.

Higham, J., O'Brien, P., Shaw, R. «Assessment of menstrual blood using a pictorial chart». *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 734-739.

Kaunitz, A. [Publicación en línea] «Management of abnormal uterine bleeding». 2015. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-abnormal-uterine-bleeding> [Consulta: 6-10-2017].

Lethaby, A., Hussain, M., Rishworth, J., Rees M. [Publicación en línea] «Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding». *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002126.pub3/full> [Consulta: 6-10-2027].

Lewis, B. «Guidelines for endometrial ablation». *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Jun; 101(6): 470-473.

Liu, Z., Doan, Q., Blumenthal, P., Dubois, R. «A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding». *Value Health*. 2007; 10(3): 183-194.

Lo, J., Pickersgill, A. «Pregnancy after endometrial ablation: English literature review and case report». *J Minim Invasive Gynecol*. 2006; 13(2): 88-91.

López, B., Pita, S., Pértega, S.P., Seoane, T. [Publicación en línea] «Cálculo de tamaño muestral». 2010. <https://www.uptodate.com/contents/calculo-de-tamano-muestral>

- fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp [Consulta: 6-10-2017].
- Luukkainen, T., Toivonen, J. «Levonorgestrel-releasing intrauterine device». *Ann Med.* 1990 Apr; 22(2): 85-90.
- Marjoribanks, J., Lethaby, A., Farquhar, C. «Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding». *Cochrane database Syst Rev.* 2016 Jan 29; (1): CD-003855pub3.
- Matteson, K., Rahn, D., Wheeler 2nd, T., Casiano, E., Siddiqui, N., Harvie, H., et al. «Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review». *Obstet Gynecol.* 2013 Mar; 121(3): 632-643.
- Moragianni, V., Somkuti, S. «Profound hypothyroidism-induced acute menorrhagia resulting in life-threatening anemia». *Obstet Gynecol.* 2007; 110(2 Pt 2): 515-517.
- Natavio, M., Taylor, D., Lewis, R., Blumenthal, P., Felix, J., Melamed, A., et al. «Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system». *Contraception.* 2013; 87(4): 426-431.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Publicación en línea] «Heavy Menstrual Bleeding». 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg44/chapter/1-recommendations#pharmaceutical-treatments-for-hmb> [Consulta: 6/10/2017].
- Nelson, A. «Contraindications to IUD and IUS use». *Contraception.* 2007 Jun; 75(6 Suppl): S76-81.
- Nilsson, C., Luukkainen, T., Robertson, D. «Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years». *Fertil Steril.* 1986 Jun; 45(6): 805-807.
- Nilsson, C., Vierola, H., Luukkainen, T. «Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD». *Clin Endocrinol.* 1982 Dec; 17(6): 529-536.
- Orme, M., Breckenridge, A. «Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids». *Clin Pharmacokinet.* 1983 Mar-Apr; 8(2): 95-136.
- Ortiz, M., Croxatto, H. «Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action». *Contraception.* 2007 Jun; 75(6 Suppl): S16-30.
- Reid, P., Mukri, F. «Trends in number of hysterectomies performed in England for menorrhagia: examination of health episode statistics, 1989 to 2002-3». *BMJ.* 2005; 330(7497): 938-939.
- Rivera, R., Yacobson, I., Grimes, D. «The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices». *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov; 181(5 Pt 1): 1263-1269.
- Rodríguez Luño, Á., Bellocq, A. *Ética general*, Eunsa, Pamplona, 2014.
- Seeber, B., Gschlier, A., et al. «Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system». *Contraception.* 2012 Oct; 86(4): 345-349.
- Seigafuse, S. (ed.). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
- Sharp, H. [Publicación en línea] «An overview of endometrial ablation». <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-endometrial-ablation> [Consulta: 6-10-1027].
- Sivin, I. «Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study». *Fertil Steril.* 1994 Jan; 61(1): 70-77.
- Sivin, I., El Mahgoub, S., McCarthy, T., Mishell Jr, D., Shoupe, D., Alvarez, F., et al. «Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study». *Contraception.* 1990 Oct; 42(4): 361-378.
- Sivin, I., Ranta, S., et al. «Levonorgestrel concentrations during use of levonorgestrel rod (LNG ROD) implants». *Contraception.* 1997 Feb; 55(2): 81-85.
- Smart, Y., Fraser, I., Roberts, T., Clancy, R., Cripps, A. «Early pregnancy factor as a monitor for fertilization in women wearing intrauterine devices». *Fertil Steril.* 1982 Feb; 37(2): 201-204.
- Smart, Y., Fraser, I., Roberts, T., Clancy, R., Cripps, A. «Fertilization and early pregnancy loss in healthy women attempting conception». *Clin Reprod Fertil.* 1982 Sep; 1(3): 177-184.

- Stanford, J., Mikolajczyk, R. «Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects». *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(6): 1699-1708.
- Straube, W. «Early embryonal signals». *Zentralbl Gynakol.* 1989; 111(10): 629-633.
- WHO. [Publicación en línea] «Examination and processing of human semen»⁵. 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf [Consulta: 6-10-2017].
- Wilcox, A., Weinberg, C., Armstrong, E., Canfield, R. «Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay». *Fertil Steril.* 1987 Feb; 47(2): 265-269.
- Wilcox, A., Weinberg, C., O'Connor, J., Baird, D., et al. «Incidence of early loss of pregnancy». *N Engl J Med.* 1988 Jul; 319(4): 189-194.
- Wright, J., Herzog, T., Tsui, J., Ananth, C., Lewin, S., Lu, Y., et al. «Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States». *Obstet Gynecol.* 2013; 122(2 Pt 1): 233-241.
- Xiao, B., Zhou, L., Zhang, X., Jia, M., Luukkainen, T., Allonen, H. «Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device». *Contraception.* 1990; 41(4): 353-362.
- Yin, C. «Pregnancy After Hysteroscopic Endometrial Ablation Without Endometrial Preparation: A Report of Five Cases and a Literature Review». *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010; 49(3): 311-319.