



El Sistema Liberador de Levonorgestrel Mirena®

McGavigan CJ¹ y Cameron IT²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Southern General Hospital, South Glasgow University Hospitals NHS Trust, Govan, Glasgow; ²Fetal Origins of Adult Disease Division, University of Southampton, Princess Anne Hospital, Southampton, Reino Unido

[The Mirena® Levonorgestrel System]
Drugs of Today 39(12):973-984, 2003

El sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel es un método anticonceptivo de larga duración seguro y eficaz; además, puede ser usado para disminuir las pérdidas de sangre en mujeres con menorragias, el tratamiento de adenomiosomatosis o endometriosis, y para proteger al endometrio de los estrógenos o el tamoxifeno.

Introducción

El sistema Mirena® de liberación intrauterina de levonorgestrel (SIU-LNG) es uno de los principales desarrollos del momento en el área de la ginecología. Si bien se lo ideó como método anticonceptivo, actualmente se lo usa con fines diversos. Brinda un tratamiento efectivo, aceptable y reversible, permitiendo a la mujer mantener su capacidad reproductiva. Alcanza un alto grado de satisfacción en las usuarias. En este artículo se resume la farmacología, acciones biológicas y beneficios de este sistema.

Descripción

El SIU-LNG presenta forma de T, conteniendo la droga en su interior, entrega 20 µg de levonorgestrel cada 24 horas y tiene una duración de 5 años.

Características farmacológicas

El levonorgestrel (LNG) es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona, y se lo usa en los anticonceptivos orales y en la terapia de reemplazo hormonal. En el sistema, está cubierto por un compuesto inerte, similar al utilizado en válvulas y prótesis.

Efectos clínicos

Dos ensayos controlados, aleatorizados, compararon el SIU-LNG con el dispositivo intrauterino con cobre (DIU). Las tasas de enfermedad inflamatoria pelviana fueron muy inferiores con el SIU-LNG. Las tasas de infecciones no variaron. Los extendidos cervicales con microorganismos tipo *Actinomyces* fueron más frecuentes entre las usuarias de DIU. El SIU-LNG reduce el grado de hemorragia menstrual, con aumento de la concentración de hemoglobina respecto de valores basales; estos valores disminuyen con los otros dos métodos de DIU.

En los primeros meses luego de la inserción del SIU-LNG suele ocurrir hemorragia irregular, a destiempo; 20% de las usuarias se vuelven amenorreicas al año. Es importante explicar esto a las pacientes por anticipado, para evitar innecesarias interrupciones del tratamiento.

Efectos biológicos

Cérvix. El moco cervical se vuelve más viscoso, con reducción de la penetración espermática.

Espesor endometrial. La liberación local de LNG regula en forma negativa los receptores endometriales de estrógenos, con "supresión" endometrial. Los subtipos A y B de receptores de estrógenos y progesterona están regulados en menos en las glándulas y el estroma endometrial; a los 6-12 meses hay incremento de la inmunorreactividad de los receptores de progesterona subtipo A en las glándulas endometriales.

Superficie endometrial y epitelio glandular. Se observó dismi-

nución del número de glándulas, y de mitosis, diámetro y altura del epitelio glandular. La lámina basal del epitelio se ondula pero no se interrumpe; persisten las uniones intercelulares. Hay aumento de la apoptosis en las glándulas y el estroma endometrial.

Estroma endometrial. Las metaloproteinasas de la matriz (MPM) son una familia de enzimas capaces de degradar la mayoría de los componentes de la matriz extracelular, y se activan en procesos de remodelación. La actividad de las MPM es mayor en los días 1 a 4 del ciclo menstrual. Algunas son activadas por la falta de progesterona y por leucocitos migratorios, lo que puede tener consecuencias en las hemorragias periovulatorias que se observan, por ejemplo, con el uso del SIU-LNG. En el endometrio expuesto a LNG, en las mujeres que presentan hemorragias periovulatorias, hay aumento de los mastocitos, los cuales contienen MPM. Luego de la exposición a altas dosis de progestágenos, como tras la colocación del SIU-LNG, el endometrio sufre una intensa reacción decidual; también se observa reacción de «cuerpo extraño». Está reducido el número de mitosis estromales. Puede haber necrosis estromal y calcificación focal, especialmente luego de largo tiempo de uso.

Vasculatura endometrial. El LNG parece ejercer un efecto localizado en algunos pero no en todos los vasos del endometrio superficial; hay más arteriolas basales en el estroma superficial. Además del efecto directo habría cambios en la expresión de factores de crecimiento vascular endotelial.

Ovarios. El SIU-LNG no inhibe la actividad de los ovarios; la mayoría de las mujeres sigue ovulando. La amenorrea que se produce se debe a efectos locales en el endometrio y no a supresión del eje hipotálamico-hipofisario-ovárico.

Uso clínico

El SIU-LNG es actualmente utilizado para anticoncepción y para el tratamiento de las hemorragias uterinas disfuncionales. Es posible que en el futuro se lo utilice para protección del endometrio durante la terapia de reemplazo hormonal estrogénica. Su ventaja sobre el DIU consiste en que reduce la pérdida de sangre; comparado con los progestágenos orales, presenta mínima absorción sistémica, con menor cantidad de efectos colaterales.

Anticoncepción. Debe ser reemplazado cada 5 años. Ofrece una anticoncepción reversible. La tasa de embarazo con el uso del sistema es muy inferior a la observada con el DIU, y las mujeres presentan menos predisposición a embarazos ectópicos, aunque mayor tendencia a amenorreas y la expulsión del sistema. Las usuarias del SIU-LNG tienen más tendencia a interrumpir su uso debido a efectos colaterales hormonales y amenorrea que las usuarias de DIU, si bien las tasas de interrupción disminuirían si la información aportada a las pacientes fuera adecuada.

Menorragia. Es responsable de anemias por déficit de hierro,

y puede ser controlada en forma efectiva con el SIU-LNG. Muchas histerectomías se realizan debido a hemorragias menstruales muy abundantes, y el sistema podría ser una alternativa en estos casos.

Terapia de reemplazo hormonal. La incidencia de amenorreas aumenta con el uso prolongado del SIU-LNG: el 20% de las usuarias tienen amenorrea a los 12 meses de uso, mientras que este porcentaje se incrementa a un 60% luego de 7-12 años. En la terapia de reemplazo hormonal el sistema contrarrestaría la proliferación del endometrio inducida por los estrógenos.

Terapia adyuvante para el tamoxifeno. El uso de tamoxifeno como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama aumenta la incidencia de hiperplasia y cáncer de endometrio, debido a la acción parcialmente antagonista que tiene a nivel endometrial. El SIU-LNG atenuaría el efecto endometrial.

Endometriosis. La amenorrea o hipomenorrea inducida produce reducción del dolor menstrual, si bien el efecto es mediado por la acción a nivel del endometrio y no en los focos de endometriosis.

Adeniosis. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial en el miometrio; las pacientes presentan menstruaciones abundantes y dolorosas. El SIU-LNG podría ser útil en el tratamiento de esta condición; hay mejora sintomática y aumento de las concentraciones de hemoglobina y ferritina.

Leiomiomas uterinos. Los síntomas más frecuentemente asociados con estos tumores benignos son el dolor pelviano y la menorragia. El SIU-LNG puede tener un efecto benéfico al reducir las pérdidas hemáticas menstruales, por supresión de la proliferación endometrial. Esto a su vez reduce la expresión de factores de crecimiento locales, que pueden participar en la patogénesis de los leiomiomas.

Conclusiones

El SIU-LNG es un método de anticoncepción altamente efectivo y reversible, con una eficacia al menos similar, si no mejor, que la de la esterilización quirúrgica. Su principal sitio de acción es a nivel uterino, donde induce supresión endometrial. Ensayos controlados aleatorizados indican que reduce la pérdida hemática menstrual, es una alternativa a la histerectomía en mujeres con menorragia, aumenta la concentración de hemoglobina, reduce el riesgo de anemia por déficit de hierro, y protege al endometrio contra la proliferación inducida por estrógenos o tamoxifeno. La liberación del progestágeno directamente en la cavidad endometrial reduce la incidencia de efectos colaterales sistémicos. Luego de su inserción pueden producirse hemorragias periovulatorias leves, que suelen desaparecer a los 6-12 meses.

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC, sobre la base del artículo original completo publicado por la fuente editorial.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004
www.siicsalud.com