

Análisis de la costo-efectividad del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, como alternativa a histerectomías, en dos países latinoamericanos

(Analysis of the cost-effectiveness of the levonorgestrel intrauterine system as alternative to hysterectomies in two latin american countries)

David Escobar-Paredes¹, Rita Peralta-Rivera²

Resumen

Objetivo: el sistema intrauterino con levonorgestrel ha demostrado un fuerte efecto supresor endometrial de mucha utilidad en gran variedad de problemas ginecológicos. Existen numerosos estudios y revisiones del sistema intrauterino con levonorgestrel que avalan su uso en sangrado uterino anormal, como también bastantes publicaciones que demuestran su costo-efectividad. No se encontraron publicaciones latinoamericanas. El objetivo del estudio es desarrollar un modelo para valorar el beneficio en costos del uso del dispositivo como manejo alternativo del sangrado uterino anormal.

Métodos: se realizó modelo fármaco-económico que ayudará a comparar costos y efectividad de sistema intrauterino con levonorgestrel, inserción, controles clínicos más ultrasonido transvaginal al mes, y anuales, y se comparó con los costos directos de histerectomía. Los costos de histerectomía se obtienen mediante GRD-WinSIG en Chile y los costos reales directos en Costa Rica. El modelo es básicamente comparar los costos de la inserción de sistema intrauterino con levonorgestrel más las fallas del tratamiento versus histerectomías.

Resultados: el modelo permite demostrar que al utilizar el sistema intrauterino con levonorgestrel como alternativa a la histerectomía en pacientes seleccionadas, se produce un ahorro en costos, aun asumiendo el costo de las fallas. Estos modelos no consideran los costos asociados a las complicaciones eventuales de todo acto quirúrgico, de tal forma que el ahorro generado por el uso del sistema intrauterino con levonorgestrel podría ser mayor.

Conclusión: la inclusión del sistema intrauterino con levonorgestrel en guías de práctica clínica permite la posibilidad de disminuir las histerectomías en pacientes refractarias a tratamiento médico convencional, y que cumplan con criterios de inclusión y exclusión estrictos. El modelo permitió demostrar que al utilizar el sistema intrauterino con levonorgestrel como alternativa a la histerectomía, se produce un gasto que es solo un tercio del generado al realizar histerectomías.

Descriptor: sangrado uterino anormal, sistema intrauterino con levonorgestrel, histerectomía, costo - efectividad.

Summary

Objective: The intrauterine system with levonorgestrel has demonstrated a strong endometrial suppressive effect that is useful in a wide variety of gynecological problems. There are numerous

Trabajo realizado en: Servicio de Ginecología Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago de Chile. Servicio de Ginecología Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia", San José, Costa Rica.

Afiliación de los autores: ¹Universidad de Chile. Servicio de Obstetricia, Ginecología y Neonatología. Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Santiago de Chile. ²Universidad de Costa Rica. Servicio Ginecología Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia", San José, Costa Rica.

Abreviaturas: sistema intrauterino con levonorgestrel, SIU-LNG; sangrado uterino anormal, SUA; grupos relacionados de diagnósticos, GRD.

Conflicto de Interés: El Dr. David Escobar-Paredes es asesor médico externo de Bayer, Chile. La Dra. Rita Peralta-Rivera no tiene conflictos de interés. No se recibió financiamiento para elaborar esta publicación.

✉ritaperaltar@hotmail.com

studies and reviews of the levonorgestrel intrauterine system that support its use in abnormal uterine bleeding, as well as numerous publications that demonstrate its cost-effectiveness. As far as we know, there are no Latin American publications in this regard. The objective of the present study was to develop a model to assess the costs benefits of the use of the devices as alternative management of abnormal uterine bleeding.

Methods: a pharmacoeconomic model was performed comparing costs and effectiveness with costs of levonorgestrel intrauterine system, insertion, clinical controls plus ultrasounds per month and annually, compared with the direct costs of hysterectomy. Hysterectomy costs were obtained through DRG-WinSIG or direct real costs in Chile and Costa Rica respectively.

Results: Our model demonstrated that when using the levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy in selected patients there is an expenditure of only one third of the costs of performing the hysterectomies in the same patients, even assuming failures with the device. This model did not consider the costs associated with the eventual complications of any surgical act, thus, savings generated by use of the levonorgestrel intrauterine system in these patients could be even greater.

Conclusion: The inclusion of the levonorgestrel intrauterine system in clinical practice guidelines could allow the possibility of reducing hysterectomies in patients refractory to conventional medical treatment and who meet strict inclusion and exclusion criteria. Our models demonstrate that when using the levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy in selected patients there is a reduction in costs.

Keywords: abnormal uterine bleeding, levonorgestrel intrauterine system, hysterectomy, cost-effectiveness.

Fecha recibido: 09 de octubre 2018

Fecha aprobado: 23 de mayo 2019

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG, Mirena® Bayer Pharma) es un polímero de forma similar a la Nova T, pero en cuya barra vertical hay un reservorio de silastic que contiene 52 mg de levonorgestrel, el cual es liberado a una razón de 20 µg / 24 hr, por al menos 5 años. Aunque fue ideado con fines anticonceptivos, se ha demostrado que posee un fuerte efecto supresor endometrial, de mucha utilidad en diferentes patologías ginecológicas, sobre todo en casos de sangrado uterino anormal (SUA). En la mayoría de los países en donde está registrado tiene también aprobada la indicación para el tratamiento del SUA y protección endometrial en terapia de reemplazo hormonal estrogénica.

Desde el punto de vista anticonceptivo posee una efectividad similar o mayor a la esterilización tubaria, dependiendo de la serie estudiada.^{1,2} Desde la perspectiva de corrección de SUA, numerosos estudios avalan su uso, existiendo abundantes revisiones que lo comparan con tratamientos médicos^{3,4} y quirúrgicos, conservadores o histerectomías.⁵⁻⁷ Es así como algunos países han incorporado el uso de SIU-LNG como alternativa terapéutica para el manejo del SUA, incluso como primera opción.^{7,8} La experiencia chilena demuestra su efectividad en la corrección de SUA al ser utilizado en pacientes de alto riesgo quirúrgico, ASA 2 y 3, evitando así las complicaciones asociadas a una cirugía mayor, como una histerectomía.⁹

Los análisis de costo - efectividad del SIU-LNG en SUA, ya sea costo - minimización, costo - efectividad o costo - utilidad,

han arrojado un positivo balance.¹⁰⁻¹³ Sin embargo, con el fin de incluirlo en guías nacionales, cada país debe hacer un análisis fármaco-económico y verificar su viabilidad económica local.

Para realizar un análisis costo-efectividad existe una novedosa herramienta de gestión hospitalaria llamada grupos relacionados de diagnósticos (GRD). El GRD es una serie de algoritmos computacionales, desarrollados en los años sesenta en la Universidad de Yale. El sistema de clasificación GRD se sustenta en la información que entrega la historia clínica de cada paciente, mediante el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), donde se incluyen datos demográficos y clínicos que permiten clasificar episodios de hospitalización y formar grupos de pacientes similares, tanto en características clínicas como de consumo de recursos.¹⁴⁻¹⁶

El sistema de clasificación GRD permite además, en conjunto con la herramienta WinSIG, Sistema de Información Gerencial, desarrollado por la Organización Panamericana de la Salud, la obtención de indicadores de productividad y eficiencia hospitalaria, por mediciones clínicas fundamentales como producción, complejidad y estancias, útiles para la gestión clínica y financiera.¹⁴⁻¹⁶

Otra posibilidad es obtener los costos promedio entregados por una entidad contralora central, como es el caso del sistema de seguridad social en Costa Rica (Caja Costarricense de Seguro Social), que reporta los costos económicos de los diversos procedimientos médicos realizados en el sistema hospitalario

a nivel nacional. Esto permite comparar los costos del uso SIU-LNG versus la histerectomía en el tratamiento de SUA.

El objetivo es realizar un análisis económico del uso de SIU-LNG como alternativa a la histerectomía en pacientes seleccionadas, mediante dos sistemas de costeos diferentes en dos países latinoamericanos, y comparar los resultados obtenidos.

Métodos

Para Chile se realizó revisión de la experiencia entre julio de 2006 y diciembre de 2014, en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. Las pacientes (n=46) incluidas fueron aquellas que presentaban SUA refractario a tratamiento médico, definido como la persistencia de sangrado genital, a pesar del uso adecuado de progestágenos, anticonceptivos hormonales, antiinflamatorios no esteroideos o ácido tranexámico, por un tiempo de 3 meses, de acuerdo con guías elaboradas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Borja Arriarán. Tenían además criterios de inclusión y exclusión definidos en el Cuadro 1.

La revisión de la casuística tuvo como objetivo obtener el dato de efectividad para así presentar un modelo fármaco - económico fácilmente replicable en otros países. Siendo así, no hay necesidad de evaluación por parte de un comité de ética. Se incluyeron solo pacientes hasta 2014, pues los últimos resultados consolidados de GRD son hasta 2014 y se trabajó con esa data de costo.

Por otra parte, se realizó la revisión de la experiencia entre 2014 y 2016, en el Servicio de Ginecología del Hospital “Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia”, con el uso del SIU-LNG como medida alternativa a la histerectomía en mujeres con SUA, a fin de obtener la efectividad del SIU-LNG como alternativa a histerectomía en la serie de Costa Rica. La Caja Costarricense de Seguro Social autoriza la compra del SIU-LNG en pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas con SUA, que cumplan con los siguientes requisitos: sin evidencia de lesión estructural o histológica: mioma menor a 3 cm que no cause deformidad en la cavidad endometrial, biopsia endometrial sin malignidad

Cuadro 1. Criterios para el uso de SIU-LNG en pacientes con SUA, Chile	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Útero < 12 semanas al tacto	Cáncer o HE con atipias
Histerometría < 10 cm	Mioma que deforma cavidad
Útero < 12 cm longitud x ECO TV	Mioma (s) > 3 cm
Categoría 1-2 CME-OMS	Categoría 3-4 CME-OMS
CME-OMS: criterios médicos de elegibilidad OMS, 2015 HE: hiperplasia endometrial; ECO TV: ultrasonografía transvaginal	

en pacientes con sangrado perimenopáusico o factores de riesgo de cáncer endometrial; fallo documentado a la terapia hormonal con anticonceptivos orales combinados, progesterona oral o intramuscular (al menos 6 meses); contraindicación documentada al uso de terapia hormonal combinada oral o de depósito (tromboembolismo, trombosis venosa profunda, disfunción hepática, enfermedad cerebrovascular, cáncer ginecológico o de mama), y comorbilidades documentadas que contraindiquen o retrasen la posibilidad de cirugía histerectomía (pacientes anticoaguladas).

Análisis económico

En el caso chileno, para la obtención del peso GRD específico de cada paciente, se ingresan sus datos básicos al *software* GRD: edad, patología de base, comorbilidades e histerectomía en los casos de falla del tratamiento con SIU-LNG. Para aquellas pacientes con respuesta favorable a SIU-LNG, se simula un egreso por histerectomía en *software* GRD y así se obtiene el peso GRD específico de cada paciente acorde a su situación clínica particular. Una vez obtenido el peso GRD, en las pacientes en quienes se simuló egreso por histerectomía, se registran sus datos y se borra ingreso simulado para no afectar registro histórico de GRD.

El componente de costos de pacientes con SIU-LNG se calculó con base en aranceles nacionales institucionales chilenos año 2014, incluyendo costo de la unidad SIU-LNG, inserción DIU, control ECO TV postinserción al mes, más valor consultas al primero, tercer y sexto mes. También se adiciona el costo de consulta más ECO TV anual por 5 años.

El costo estimado de histerectomía se obtuvo calculando el peso GRD-WinSIG individual de las pacientes. Se utiliza el costo estimado de una unidad base GRD promedio estimado nacional Chile año 2014, de CLP\$ 1 838 724 equivalentes a USD 3224 con valor dólar promedio 2014 de 570,4, según Servicios de impuestos internos de Chile. Al multiplicar el peso GRD por el costo nacional de una unidad base se obtiene el costo de la histerectomía en cada caso indexado por su riesgo.

En cuanto a los costos reales de Costa Rica, se utilizaron los costos promedio unitarios de consultas, ultrasonido, costo del SIU-LNG y costo de la histerectomía, suministrados por la Oficina de Validación de Derechos del Hospital Dr. R. Á. Calderón Guardia, en San José, durante 2017, con costo promedio 572 colones por dólar, según Banco Central de Costa Rica, en 2017. Esta información es de carácter público.

Resultados

De las 46 pacientes en serie chilena a quienes se les insertó SIU-LNG siguiendo criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, 39 (84,8 %) evolucionan en forma satisfactoria. Este éxito se mide en que cesan completamente SUA, o bien, sangran escasamente bajo los 100 puntos, según pictogramas validados en otras publicaciones.^{17,18} Generan un gasto total a los 5 años, de USD\$ 13714. El gasto de estas fallas considera:

las unidades de SIU-LNG, inserciones, controles, ECO TV a 5 años. Las 7 (15,2 %) pacientes definidas como casos fallidos, generaron un gasto total a los 5 años de USD\$ 19082. El gasto de estas fallas considera: las unidades de SIU-LNG, inserciones, controles, ECO TV, y el costo de las 7 histerectomías, indexadas según su peso GRD-WinSIG, como solución final del SUA. Es así como se estima el gasto total del uso de SIU-LNG, en la serie de 46 pacientes con SUA, en USD\$ 32796.

Con el sistema GRD se calcula el costo indexado del riesgo individual de cada paciente operada por fallas del tratamiento, y se simula los costos asumiendo que todas las pacientes hubiesen sido operadas. Es así como el grupo control simulado es de 46 pacientes de idénticas características. Así se construye un modelo que considera 92 pacientes, y se compara los costos de 46 pacientes sometidas a histerectomía sin mediar un intento de manejo con SIU-LNG (Figura 1). Este grupo control genera un gasto total de USD\$ 109 204.

En el caso de Costa Rica se obtienen los costos de todas aquellas pacientes con resultado favorable y otro grupo con aquellas con resultado desfavorable a la fecha, según consulta telefónica para saber si han sido sometidas a histerectomía por falta de respuesta a SIU-LNG. Se obtiene costos de SIU-LNG, consultas, controles ecográficos en el grupo de resultados favorables y en el grupo de resultado desfavorable se obtienen los mismos costos, pero se agrega el costo de la falla, que es la histerectomía. Posteriormente, se obtienen costos directos de las mismas pacientes, simulando que todas fueron operadas para establecer un análisis de costo - efectividad entre ambos procedimientos.

De las 200 pacientes en Costa Rica a quienes se les insertó SIU-LNG siguiendo criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, 167 (83,5 %) evolucionan en forma satisfactoria, generando un gasto total de USD\$ 176 352. Las 33 pacientes definidas como casos fallidos, generaron un gasto total USD\$ 185 771. El gasto de estas fallas considera: las unidades de SIU-LNG, inserciones, controles, ECO TV, y el costo de las 33 histerectomías como solución final del SUA. Es así como se estima el gasto total del grupo de pacientes con SIU-LNG de la serie de Costa Rica en USD\$ 362 123.

Se construye un modelo que considera 400 pacientes, y se comparan los costos de 200 sometidas a histerectomía sin mediar un intento de manejo con SIU-LNG, con costos de 2 y 3 días cama (Figura 2). Estos grupos controles generan un gasto total de USD\$ 653 621 y 914 600, respectivamente. De esta manera, se establece que el grupo tratado con SIU-LNG, aun considerando las fallas, representa un costo de del 39 %, al compararlo con el costo de realizar histerectomías en todos los casos, con 3 días camas, y de un 49 % al compararlo con el costo de histerectomía con 2 días cama.

En la serie chilena, el modelo con costos obtenidos por GRD-WinSIG permite demostrar que al utilizar el SIU-LNG como alternativa a la histerectomía en pacientes seleccionadas, se produce un gasto que es solo un tercio del generado al realizar histerectomías a todas las pacientes de iguales características (USD\$ 32256 versus USD\$ 109 204), aun asumiendo el costo de las fallas.

En la serie costarricense, con costos medios de contraloría, se produce un gasto que es solo un tercio del generado al realizar histerectomías con 3 días cama postoperatorios a todas las pacientes, y un gasto que es la mitad del generado al realizar histerectomías calculando 2 días cama postoperatorios.

Estos modelos no consideran los costos asociados a las complicaciones eventuales de todo acto quirúrgico, sobre todo en subgrupo de pacientes con un alto riesgo quirúrgico, de tal manera que las ventajas pueden ser aún mayores.

Discusión

Desde el punto de vista clínico resulta relativamente sencillo obtener la información de efectividad del SIU-LNG en la indicación del manejo del SUA, pues abundan las revisiones y sus resultados son muy similares. La mayor complejidad está en obtener la información de costos para realizar un buen análisis costo - efectividad que pueda ser utilizado en la toma de decisiones en salud. Existen países que ya han

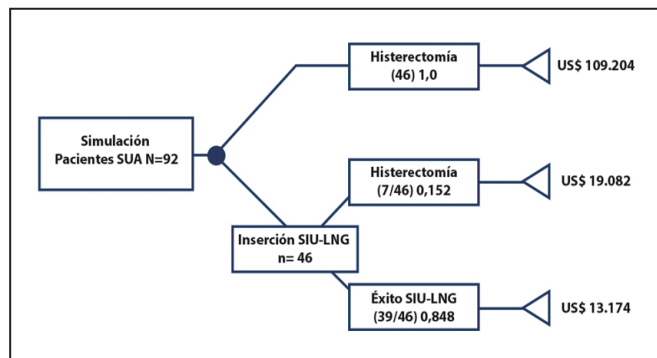


Figura 1. Árbol de decisión en Chile para 92 personas con grupo simulado de 46 histerectomías en pacientes de idéntico peso GRD a cohorte estudiada, con horizonte de 5 años. Promedio estimado unidad base GRD nacional 2014 = CLP\$ 1 838 724 equivalentes a USD 3224 con valor dólar promedio 2014 de 570,4 colones, según servicios de impuestos internos (SII).

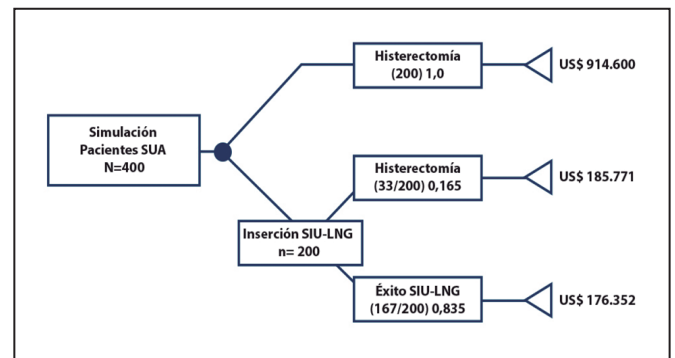


Figura 2. Árbol de decisión en Costa Rica para 400 pacientes con grupo simulado de 200 histerectomías con horizonte de 5 años. Fuente: Oficina de Validación de Derechos del Hospital Dr. R. Á. Calderón Guardia para septiembre 2017. Valores en colones costarricenses. Tipo de cambio del dólar de los Estados Unidos a septiembre 2017: 572 colones por dólar (Banco Central de Costa Rica)

incorporado SIU-LNG en sus Guías de Práctica Clínica (GPC), mediante extensas revisiones que incluyen un análisis de costo - efectividad.^{7,8} Desgraciadamente, las experiencias de otros países y sus GPC no se pueden extrapolar directamente: cada país debe realizar su esfuerzo.

En el estudio se encuentra que el uso de SIU-LNG es una eficiente alternativa en el tratamiento de pacientes con SUA refractario a tratamientos convencionales. En efecto, el 84,8 y el 83,5 % de las pacientes en los casos de Chile y Costa Rica, respectivamente, obtuvieron una remisión de sus síntomas durante los seguimientos. Asimismo, en un modelo con horizonte de 5 años que considera un grupo de pacientes que utiliza SIU-LNG para el manejo del SUA, los costos se reducen a un tercio al compararlos con los del mismo grupo de pacientes si son intervenidas mediante histerectomía, sin mediar uso de SIU-LNG.

La utilización del sistema GRD para fines de estudio fármaco-económico, permite obtener la información de costos en forma más sencilla y real. Con este sistema es posible calcular el costo indexado al riesgo individual de las pacientes operadas por fallas del tratamiento, y simular los costos si todas hubiesen sido intervenidas. Este sistema se encuentra vigente y operativo con distintos desarrollos en gran parte de los países americanos, de tal manera que constituye una buena herramienta por utilizar para obtener los costos locales. Otra forma de hacer un análisis económico es obteniendo la información de costos promedios y realizando el mismo ejercicio.

La principal desventaja del estudio es que no se trata de uno aleatorizado, en el que la intervención en estudio i.e. uso de SIU-LNG, fuera administrada en forma aleatoria, y comparado su efectividad y eficiencia con un control e.g. histerectomía. Sin embargo, el uso del sistema GRD es lo suficientemente válido para estimar los gastos asociados al manejo quirúrgico del SUA.

Otra desventaja es que la casuística de Chile es de solo 47 pacientes con una media de seguimiento de 37 meses cerrado a 2014, fecha de último consolidado de GRD de Chile. La casuística de Costa Rica es mayor, pero con una media de 24,8 meses de seguimiento. Conviene aclarar que las fallas de tratamiento ocurren en los 6 primeros meses postinserción. Por lo tanto, ambas series clínicas permiten obtener los datos de efectividad de cada país y así analizar el costo efectividad con horizonte de 5 años en los modelos.

En conclusión, al utilizar distintas fuentes de obtención de costos en cada país, se encuentra que ambos modelos permiten demostrar que utilizar el SIU-LNG como alternativa a la histerectomía en pacientes con SUA, es una medida efectiva y eficiente, produciendo un ahorro de dos tercios del costo generado al realizar histerectomías a todas las pacientes de iguales características.

Referencias

1. OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 5ta edición. Editorial Organización Mundial de la Salud. Génova. 2015.
2. Peterson HB1, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 1161-8.
3. Lethaby A, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestagen releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 19:CD002126.
4. Kriplani A1, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 97:190-4.
5. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 19: CD003855.
6. Andrew M. Kaunitz and Pirjo Inki. The Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Heavy Menstrual Bleeding. A Benefit-Risk Review. *Drugs* 2012; 72: 193-215.
7. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Heikinheimo O Safety and efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: recent insights *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2013; 8: 235-247.
8. Heavy Menstrual Bleeding. En Guía NICE 44 (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK. London: RCOG Press 2007: 54-68.
9. Escobar D y col. Uso del DIU con levonorgestrel como alternativa a la histerectomía en pacientes con alto riesgo quirúrgico. *Rev Chilena Obstet Ginecol;* 2007; 72: 217-221.
10. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A, *et al.* Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA.* 2004; 291:1456-63.
11. Brown PM, Farquhar CM, Lethaby A, Sadler LC, Johnson NP. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG.* 2006 Jul; 113:797- 803.
12. Lete I, Cristóbal I, Febrer L, Crespo C, Arbat A, Hernández FJ, Brosa M. Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 154:71-80.
13. Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112: 171-8.
14. Carnero Gómez, R; Rodríguez Barrios, JM. Impacto de los grupos relacionados por el diagnóstico en los "medical devices". *Economía de la Salud.* 2006; 5: número 4.
15. González Chordá, VM. Maciá Soler, ML. Grupos de pacientes relacionados por el diagnóstico (GRD) en los hospitales generales españoles: variabilidad en la estancia media y el coste medio por proceso. *Rev. Enfermería Global* 2011; 24: 125-144.
16. Sebastián Viana, T, *et al.* Impacto de la codificación de información de enfermería en el peso medio de los grupos relacionados con el diagnóstico y su repercusión en la facturación de un hospital. *Gac Sanit.* 2009; 23: 55-57.
17. Janssen C, Scholten P, Heintz P. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977-982.
18. Larsen L, Coyne K, Chwalisz K. Validation of the menstrual pictogram in women with leiomyomata associated with heavy menstrual bleeding. *Reprod Sci.* 201;20: 680-7.