

5.7. Cuarta Pregunta

EFICACIA, SEGURIDAD, INDICACIONES Y CONTROVERSIAS DE LA CONTRACEPCIÓN CON SOLO GESTÁGENOS (CSG): ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DEPOT (DEPO-PROGEVERA®) Y DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL (MIRENA®).

Dra. F. Martínez.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DEPOT (MPA)

EFICACIA

DepoProgevera® es el método anticonceptivo inyectable más ampliamente utilizado en el mundo, eficaz, reversible, sin efectos deletéreos en la lactancia y que no interfiere en la actividad sexual. Consiste en una inyección de microcristales de 150 mg de MPA en solución acuosa que se administra en inyección intramuscular cada 12 semanas. A esta dosis, los estudios muestran una eficacia de 0 a 0.7 embarazos por 100 mujeres año, cuando se administra la primera inyección dentro de los primeros 7 días del ciclo (Petta et al, 1998). El mecanismo principal de acción es la inhibición de la ovulación. Suprime la producción ovárica de estradiol, inhibiendo la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Altera la producción, la composición y las características físicas del moco cervical e induce la formación de un endometrio fino e inactivo, con disminución de la actividad glandular. Tras el uso prolongado, el endometrio se atrofia y la mayoría de mujeres se vuelven amenorreicas. La amenorrea se presenta en 8% de las mujeres tras la primera inyección y en el 45% durante los primeros 12 meses de uso (Gbolade, 2002).

Los niveles de estradiol varían entre 15-318 pmol/l. A los cinco años de uso, los niveles de estradiol permanecen por encima de los de las mujeres post-menopáusicas, y se mantienen en el rango de la fase folicular temprana de mujeres con ciclos ovulatorios, por lo que no suelen presentarse síntomas o signos de déficit estrogénico (Gbolade, 2002).

A pesar de su elevada eficacia y seguridad, la tasa de continuación al cabo del primer año es baja: entre 30 y 45% entre adolescentes (Chotnopparatpattara & Taneepanichskul, 2000), y 20% entre mujeres tailandesas mayores de 35 años (Taneepanichskul et al 2000). La principal causa de abandono son las alteraciones del sangrado (amenorrea, sangrado irregular, sangrado abundante). El asesoramiento previo reduce significativamente la tasa de abandonos (Canto De Centina et al, 2001), mientras que el recuerdo intensivo (mediante citación previa, carta de recuerdo dos semanas antes, llamada de teléfono en caso

de fallar a la cita) no modifica la tasa de continuidad (Keder et al, 1998).

SEGURIDAD

Realizando una búsqueda a través de PubMed, con las palabras “safety, medroxyprogesterone contraception”, no aparece ningún estudio publicado en los últimos 10 años. En un estudio comparativo se analizaron los efectos de la MPA en 85 mujeres diabéticas, metabólicamente compensadas, y se compararon con los producidos por implante de levonorgestrel, anticonceptivo oral combinado de 35mcg Etinil Estradiol (EE)+75 mcg gestodeno, y por DIU CuT380A (Diab&Kaki,2000). Se midieron en la visita basal, a los 3, 6 y 9 meses: glucemia basal (GB), perfil lipídico, Tiempo de protrombina (PT) y Tiempo parcial de Tromboplastina (PTT). No se observaron cambios significativos en el peso ni en la tensión arterial, sistólica ni diastólica. Tampoco se observaron cambios en los requerimientos de insulina o hipoglicemiantes orales requeridos por cualquiera de los grupos de tratamiento, sugiriendo una ausencia de evidencia clínica de disminución del control del metabolismo de los hidratos de carbono por ninguno de los tratamientos hormonales estudiados. No obstante, el grupo tratado con MPA presentó aumento de GB, aumento de Colesterol Total y LDL-colesterol, descenso de HDL-colesterol, y no se observaron cambios significativos en PT ni PTT. Los autores concluyen que es preferible evitar la MPA en mujeres diabéticas porque pueden producir una disminución del control de la glucemia y un perfil lipídico más desfavorable. Se observaron cambios similares en el perfil lipídico en una población sana de 40 mujeres que recibieron MPA como tratamiento para el dolor asociado a endometriosis (Vercellini et al, 1996).

En otro estudio comparativo se compararon los efectos de MPA sobre los tests hepáticos con los de anticonceptivo oral combinado de baja dosis en 156 mujeres con hepatopatía por bilharzia, con o sin esplenomegalia, y test funcionales hepáticos normales (Tagy et al, 2001). No se observaron cambios significativos en los tests funcionales hepáticos (SGOT, SGPT, fosfatasas alcalinas, bilirrubina total). Los autores concluyen que el uso de MPA es seguro en casos de fibrosis hepática por bilharzia con función hepática normal.

Globalmente, el uso de MPA no afecta al riesgo de cáncer de mama (CM), aunque se aprecia un riesgo aumentado entre las usuarias actuales o recientes. Sin embargo se observa un 80% de reducción del riesgo de adenocarcinoma de endometrio, este nivel de protección es superior al de los anticonceptivos orales combinados(Kaunitz, 1996). No se observa efecto de la MPA en el riesgo de cáncer de ovario ni de cervix.

INDICACIONES

1.La principal indicación anticonceptiva es la contracepción de alta eficacia, prolongada, reversible,

siempre que tras un asesoramiento adecuado, la mujer acepte la modificación del patrón de sangrado, predecible en este tipo de CSG, y entienda que puede haber un lapso de tiempo desde que se administra la última inyección y se recupera la fertilidad.

2. Se han publicado numerosos artículos de su utilización en adolescentes (Chotnopparatpattara & Taneepanichskul, 2000; O'Dell et al, 1998; Polaneczky&Liblanc, 1998), observando una elevada eficacia contraceptiva, pero una tasa de continuación menor que entre las mujeres adultas.
3. Parece ser un tratamiento eficaz, seguro, cómodo y de bajo coste para el dolor pélvico asociado a la endometriosis (Vercellini et al, 1996)

DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL (DIU-LNG, MIRENA®)

El DIU-LNG consiste en una estructura de plástico en forma de T con un depósito alrededor de la rama vertical de una mezcla de 52 mg de LNG y un copolímero, cubierto por una membrana de silastic, que regula la liberación de LNG a razón de 20mg /día, y con una duración de 5 años . Los efectos terapéuticos y contraceptivos del SIU-LNG se basan en un doble mecanismo:

- Como DIU, produciendo una reacción de cuerpo extraño en el endometrio:
- Por la liberación intrauterina, continua de 20 mg/día de LNG: se producen cambios en la morfología endometrial, el moco cervical y la función ovárica.

Las tasas acumuladas de embarazo comunicadas por los distintos estudios están entre 0.0 y 2.8% (Odlind, 1996). Su eficacia anticonceptiva persiste más allá de los 5 años. El efecto secundario más frecuente que motiva la extracción del DIU-LNG es la alteración del patrón de sangrado y los efectos hormonales secundarios (tensión mamaria, cambios de humor, acné). Estos efectos secundarios son más frecuentes al inicio del tratamiento y hacia el tercer mes de uso van decreciendo progresivamente.

EFICACIA

El DIU-LNG es un método anticonceptivo reversible eficaz, con un I. Pearl 0.18 por 100 mujeres-año (Sivin et al,1991). Las tasas acumuladas de embarazo comunicadas por los distintos estudios están entre 0.0 y 2.8% (Andersson, 1994; Odlind, 1996).

La revisión sistemática de la Cochane (French et al, 2003) tenía como objetivo determinar la eficacia anticonceptiva, tolerancia y aceptabilidad de los DIU-LNG en comparación con otros métodos anticonceptivos reversibles (DIU no hormonal, anticonceptivos de barrera, anticonceptivos orales, inyectables, e implantes

subdérmicos). Se identificaron 21 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon DIU-LNG con un método anticonceptivo reversible y que cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron 8 en el metanálisis: 4 compararon DIU-LNG con DIU no hormonal, uno con Norplant-2 y tres que compararon Progestasert con DIU no hormonal. No se observaron diferencias significativas entre las tasas de embarazo de las usuarias de DIU-LNG20 y las usuarias de DIU-Cu > 250 mm². Sin embargo fue significativamente menos probable que las usuarias de SIU-LNG20 quedaran embarazadas que las usuarias de DIU-Cu<250 mm².

Hay datos de EAC de eficacia contraceptiva del uso continuado de un DIU-LNG hasta 7 años, aunque está comercializado con autorización para 5 años de uso (Díaz et al, 1993).

SEGURIDAD

Tras asesoramiento, el DIU-LNG es una opción adecuada para la mayoría de las mujeres que precisan anticoncepción y/o tratamiento para la menorragia (C) (FFPRHC, 2004)

Los Criterios de elegibilidad de la OMS establecen pocas condiciones en las que los riesgos para la salud de la utilización del DIU-LNG son inaceptables (Categoría 4 de la OMS) o son superiores a los beneficios (Categoría 3 de la OMS). Las condiciones en las que los riesgos superan a los beneficios se deben al contenido de gestágeno, más que a su localización intrauterina(Tabla1), y son la presencia actual de:

El riesgo de embarazo ectópico es similar para los DIU-LNG y los DIU-Cu >300mm² (Sivin et al, 1994).

Datos de un estudio aleatorizado sugieren que las usuarias de DIU-LNG tienen menor probabilidad de tener diagnosticada una Enfermedad Pélvica Inflamatoria(EPI) que las usuarias de un DIU-Cu(Andersson et al, 1994), aunque no se ha podido apoyar una protección frente a la EPI en una revisión sistemática(French et al, 2000).

Debido a la preocupación de que las cefaleas pueden aumentar con el uso de DIU-LNG, la OMS recomienda que se puede iniciar el uso cuando existe migraña con síntomas focales ya conocida (Categoría 2), pero si aparece durante el uso de DIU-LNG, los riesgos superan los beneficios(Categoría 3) y debería valorarse su extracción. El riesgo de ictus en mujeres con migraña con síntomas focales es muy bajo (17-19 por 100.000 mujeres-año). No hay evidencias de asociación entre DIU-LNG, migraña e ictus.

Aunque se pueden presentar síntomas relacionados con el componente hormonal del DIU-LNG(acné, cefalea, tensión mamaria, náusea sangrado prolongado), son poco frecuentes y a los 5 años son similares

a los que presentan las usuarias de DIU-Cu(Andersson et al, 1994).

Una revisión sistemática no identificó un aumento de riesgo de quistes de ovario en usuarias de DIU-LNG a los 5 años comparado con usuarias de DIU-Cu(RR 1.5: 95% IC 0.51-4.4)(French et al, 2000). Se ha identificado la presencia de quistes de ovario en casi un tercio de las usuarias de DIU-LNG a los 3 meses en pequeños estudios de cohorte(Järvela et al, 1998). Se sugiere que ante la presencia de dolor abdominal en usuaria de DIU-LNG se tenga en cuenta la patología ovárica en el diagnóstico diferencial.

INDICACIONES

- 1.La indicación principal del DIU-LNG es Anticoncepción reversible, eficaz y prolongada.
- 2.Menorragia: Existe evidencia de nivel I para recomendar el uso de DIU-LNG como primera línea de tratamiento de la menorragia(Stewart et al, 2001; FFPRHC, 2004), proporcionada por una revisión sistemática que incluyó estudios aleatorizados y caso-control. El DIU-LNG es más eficaz que los tratamientos orales en el manejo de la menorragia, y aumenta los niveles de ferritina.
- 3.Protección endometrial en tratamiento hormonal substitutivo con estrógenos. Estudios aleatorizados sugieren que el DIU-LNG es eficaz proporcionando protección endometrial frente al efecto estimulador de estrógeno administrado vía oral o transdérmica (Andersson et al, 1992; Raudaskoski et al, 1995) y estudios de cohorte proporcionan evidencia de la protección endometrial frente al estrógeno vía percutánea (Suvanto-Luukkonen et al, 1997). Las mujeres portadoras de un DIU-LNG que desarrollan síntomas vasomotores y que desean estrógeno como THS pueden confiar en el DIU-LNG para protección endometrial, aunque esta indicación no está de momento autorizada.

CONTROVERSIAS

1. LACTANCIA

La mayoría de estudios muestran ausencia de efectos adversos de las POP o de la MPA sobre la lactancia, el volumen de la leche, el crecimiento del bebé o su desarrollo (Truit , 2003).

En las primeras 6 semanas postparto, la OMS recomienda que los riesgos de utilizar CSG (oral, implantes, inyectable o DIU-LNG) superan a los beneficios para la mujer lactante, junto con la FFPRHC en Inglaterra, pero la controversia todavía persiste.

La preocupación principal reside en los riesgos teóricos de las hormonas sexuales sobre un recién

nacido con un sistema nervioso central inmaduros, el hígado y otros órganos. Los pequeños estudios de seguimiento de recién nacidos cuyas madres utilizan MPA son tranquilizadores.

El grupo de consenso de la FFPRHC británico disiente de la recomendación de la OMS de que las PSG o los implantes no deban utilizarse antes de las 6 semanas post-parto en mujeres lactantes. Estudios caso-control y observacionales, ensayos aleatorizados y una revisión sistemática no encuentran efecto deletéreo de las PSG sobre el volumen de leche ni la composición, comparado con placebo.

No hay evidencia para apoyar la restricción del uso de métodos CSG en las primeras 6 semanas de la lactancia (FFPRHC, 2004).

DIU-LNG puede ser insertado desde las 4 semanas post-parto, independientemente del método de alimentación del recién nacido(FFPRHC, 2004)

2. DENSIDAD MINERAL OSEA

En el momento actual, no es posible una respuesta basada en la evidencia sobre la preocupación del efecto adverso del uso prolongado de MPA sobre la DMO debido a los datos conflictivos de los diferentes estudios. Algunas discrepancias se relacionan con los diferentes puntos anatómicos de medición. La pérdida de DMO en usuarias de MPA a largo plazo parece ser transitoria y reversible, similar a la que ocurre durante la lactancia. La prudencia debe mantenerse en el caso de mujeres con factores de riesgo: atletas, fumadoras, anorexia nerviosa, perimenopausia o terapia prolongada con corticoides(Gbolade, 2002).

3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Un estudio observacional sobre mujeres bajo tratamiento antiepiléptico con fármacos inductores de los enzimas hepáticos y portadoras de un DIU-LNG mostró una tasa de fallo de 1.1 por 100 mujeres-año (95% CI 0.03-6.25). Parece que la eficacia de la MPA tampoco se afecta por los fármacos inductores hepáticos. El Resumen de Características del Producto sugiere que tampoco se afecta la eficacia de AMP, implantes ni DIU-LNG por Rifampicina ni Rifabutina.

4. RIESGO DE CÁNCER DE MAMA(CM): Parece haber un ligero incremento en mujeres jóvenes, usuarias recientes, no mayor que para usuarias de anticonceptivos orales combinados(Skegg et al, 1995). Los resultados combinados de dos grandes estudios caso-control(WHO, 1991, que comprende mujeres con diagnóstico de CM en 1979-88 en Tailandia, Kenia, y Méjico; Estudio de Nueva Zelanda, que comprende mujeres con diagnóstico de CM en 1983-87) ha facilitado la evaluación de esta asociación. En total, habían

utilizado MPA 219 de los 1768 casos de CM y 1725 de los 13.905 controles (OR, 1.1; 95% CI, 0.97-14), sin que se detectara aumento de riesgo con el aumento de la duración del uso. Las mujeres de menos de 35 años de edad en el momento del diagnóstico y las que iniciaron el uso de MPA antes de los 25 años de edad tenían un pequeño aumento de riesgo de CM de significación estadística marginal. Los riesgos mayores se observaron entre mujeres que habían iniciado el uso de MPA dentro de los 5 años anteriores al diagnóstico. Los riesgos disminuyeron con el tiempo desde el primer uso en todas las categorías de edades. Tras los cinco años desde el cese del uso, el uso de MPA por más de 2 años se asoció con un descenso del riesgo de CM. El aumento de riesgo relativo en ciertos subgrupos es difícil de interpretar y puede reflejar sesgo de revisión.

4. USO DE DIU-LNG EN MUJERES TRATADAS CON TAMOXIFENO(TMX) POR CM PARA PROTECCIÓN ENDOMETRIAL

Un ECA en mujeres con CM previo, tratadas con tmx durante un año, sugirió que el DIU-LNG evitó los cambios endometriales inducidos por TMX, aunque fueron frecuentes los problemas de sangrado(Gardner et al, 2000). Se precisan más EAC.

5. SINDROME PREMENSTRUAL

Un estudio no comparativo identificó una reducción de los síntomas premenstruales subjetivos en 56% de las mujeres usuarias de DIU-LNG(Xiao, 2003). Se dispone de evidencia insuficiente de que el DIU-LNG sólo es efectivo en el tratamiento del síndrome premenstrual.

6. MIOMAS

Se han identificado dos estudios observacionales que investigan la eficacia del DIU-LNG sobre los miomas(Grigorieva et al, 2003; Mercurio et al, 2003). Muestran una reducción de la pérdida de sangre menstrual con del DIU-LNG y reducción del tamaño del mioma a los 6 meses. No hay suficiente evidencia para apoyar el uso de DIU-LNG en mujeres con miomas asintomáticos. No obstante, parece que el DIU-LNG puede ser eficaz en el tratamiento de la menorragia incluso en presencia de miomas. La OMS recomienda que los riesgos de insertar un DIU-LNG superan a los beneficios en caso de cavidad uterina muy distorsionada.

7. DISMENORREA

En un estudio prospectivo, no comparativo, se observó que el 80% de las usuarias de DIU-LNG

experimentaron una disminución de la dismenorrea primaria, junto con la reducción de la cantidad de sangrado menstrual (Barrington et al, 1997). Un estudio aleatorizado mostró una disminución significativa de la dismenorrea con DIU-LNG comparado con DIU-CU (Nilsson et al, 1982). Esta disminución podría deberse a la reducción del sangrado excesivo. Se ha observado reducción del dolor asociado a endometriosis del tabique recto-vaginal en un pequeño estudio no aleatorizado (Fedele et al, 2001) y en un estudio abierto aleatorizado (Vercellini et al, 2003). Por el momento, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de DIU-LNG en mujeres con dolor, en ausencia de sangrado abundante.

RECOMENDACIONES

- El uso de CSG en las primeras 6 semanas post-parto no parece tener efecto adverso sobre el volumen de leche (B)
- El uso de CSG durante la lactancia proporciona una eficacia superior al 99% (B)
- El sangrado problemático asociado a la CSG parece ser más aceptable que el experimentado por las mujeres no lactantes (B)
- Tras asesoramiento, la mujer lactante puede elegir CSG antes de las 6 semanas post-parto, si otros métodos anticonceptivos son inaceptables (BPC).
- El uso de AMP, PSG e Implantes antes de las 6 semanas post-parto está fuera de la licencia de los productos.
- Se puede insertar un DIU-LNG a partir de la 4ª semana post-parto, independientemente del método de alimentación del recién nacido (C)
- Tras las 6 semanas post-parto la OMS recomienda que la CSG puede ser utilizada sin restricciones por las mujeres lactantes (A)
- Los antibióticos no inductores de enzimas hepáticas no modifican la eficacia de los CSG (C)
- Los fármacos inductores de enzimas hepáticas no afectan la eficacia de MPA y pueden continuarse las inyecciones con los mismos intervalos (C)
- Los fármacos inductores de enzimas hepáticas parecen no afectar la eficacia del DIU-LNG
- Se debe informar de la asociación del uso prolongado de MPA y la pérdida de DMO. Recomendar normas de estilo de vida que ayuden a construir y mantener la DMO. El miedo a la pérdida reversible de DMO no puede ser una contraindicación para usar MPA (BPC)
- En adolescentes, se puede usar MPA como anticonceptivo de primera elección, tras discutir otros métodos y considerarlos no adecuados o inaceptables.

- En mujeres de todas las edades, se debe re-evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios en las que deseen continuar su uso más de 2 años
- El DIU-LNG es un método de anticoncepción reversible, eficaz, con una tasa de fallos < 1 por 100 años-mujer(A)
- El DIU-LNG reduce la pérdida de sangre menstrual >90%(A)
- El DIU-LNG puede utilizarse como opción de primera línea en el tratamiento de la menorragia(A)
- Aunque se presentan síntomas relacionados con el componente hormonal del DIU-LNG, no son significativamente diferente de los presentados por usuarias de DIU-CU al cabo de 5 años(A)
- El riesgo de presentar quistes de ovario en usuarias de DIU-LNG no es significativamente superior al de usuarias de DIU-Cu (A)
- Las mujeres portadoras de un DIU-LNG que desarrollan síntomas vasomotores y que desean estrógeno como THS pueden confiar en el DIU-LNG para protección endometrial, aunque esta indicación no está de momento autorizada.

CONDICIÓN	CATEGORIA OMS	
	MPA	DIU-LNG
trombosis venosa profunda	3	3
embolismo pulmonar	3	3
cardiopatía isquémica	2	3
migraña con signos focales	2 inicio 3 continuación	2 inicio 3 continuación
hepatitis viral activa	3	3
cirrosis severa descompensada	3	3
tumores hepáticos benigno o hematoma maligno	3	3
enfermedad trofoblástica actual maligna	4	4
cáncer de mama actual	4	4
cáncer de mama pasado > 5 a.	2	3
cáncer de endometrio	4 inicio 2 continuación	4 inicio 2 continuación
cáncer de cérvix	4 inicio 2 continuación	4 inicio 2 continuación

Categorías:

1. uso no restringido;
2. los beneficios generalmente superan a los riesgos;
3. los riesgos generalmente superan a los beneficios;
4. riesgo inaceptable para la salud.

REFERENCIAS

- Andersson K, Mattson LA, Rybo G, Stadberg E: Intrauterine release of levonorgestrel: a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 1992; 79:963-967
- Andersson K, Od lind V, Rybo G: Levonorgestrel-releasing and copper-releasing(Nova-T) IUDs during five years of use. *Contraception*, 1994; 49:56-72
- Barrington JW, Bowen-Simpkins P: The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104; 614-616
- Bounds W, Guillebaud J: Observacional series on women using the contraceptive Mirena® concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2002, 28:78-80
- Canto De Cetina TE, Canto P, Ordoñez M: Efecto of counselling to improve compliance in Mexican women receiving depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception*, 2001; 143-146
- Chotnopparatpattara P, Taneepanichskul S: Use of depot medroxyprogesterone acetate in Thai adolescents. *Contraception*, 2000; 62:137-140
- Diab KM, Zaki MM: Contraception in Diabetic Women: Comparative Metabolic Study of Norplant, Depot Medroxyprogesterone Acetate, Low Dose Oral Contraceptive Pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res*, 2000; 26(1):17-26
- Diaz J, Faúndes A, Díaz M, et al: Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD , up to seven years of use, in Campinas, Brazil. *Contraception*, 1993; 47:169-175
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance July 2004: Contraceptive choices for breastfeeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2004; 30:181-189
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance Abril 2005: Drug interactions with hormonal Contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2005; 31:139-151
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al: Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*, 2001; 75:485-488
- Gardner FJE, Konje JC, Abrams KR et al: endometrial protection for tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000; 356:1711-1717
- Gbolade BA: Depo-Provera and bone density. *FFPRHC. J Fam Plann Reprod Health Care*, 2002; 28(1):7-11
- French RS, Cowan FM, Mansour DJA et al: Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness , acceptability, tolerability and cost-effectiveness(Review). *Health Technol Assess* 2000; 4:i-iv, 1-107
- French R, VanVliet H Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhost F, Guillebaud J: Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Review* En: *Cochrane Library*, Issue 4, 2003, Chichester, UK
- Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, et al: Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*, 2003; 79:1194-1198
- Järvela I, Tekay A, Jouppila P: The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* , 1998; 13:3379-3383
- Keder LM, Rulin MC, Gruss J: Compliance with depot medroxyprogesterone acetate: A randomized , controlled trial of intensive reminders. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179:583-5
- Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, et al: The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception*, 2003; 67:277-280
- Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, et al: Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intra-uterine device: a randomized comparison with a Nova-T-Copper device. *Contraception*, 1982; 25:345-356
- O'Dell CM, Forke CM, Polanczky MM, Sondheimer SJ, Slap GB: Depot medroxyprogesterone acetate or oral contraception in post-partum adolescents. *Obstet Gynecol* 1998; 91:609-14
- Od lind V: Long-term experience of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Health*, 1996; 4:319-323
- Petta CA, Faundes A, Dunson TR, Ramos M, DeLucio M, Faundes D, Bahamondes L: Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users. II. Effects on ovarian function. *Fertil Steril*, 1998; 70:817-20

Pharmacia. Depot Medroxyprogesterone Acetate. 2004. <http://www.medicines.org>

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al: Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis : a pilot study. *Fertil Steril*, 2003; 80:305-309

World Health Organization (WHO). Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.

Polaneczky MM, LiblancM: Lon-term depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) use in inner city adolescents. *J Adolesc Health*, 1998; 23:81-8

Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ et al: Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172:114-119

Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, Spears GFS, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: a pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand Studies, *JAMA*, 1995; 273:799-804

Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CER, El Mahgoub S, Diaz S, Pavez M, Alvarez F, et al: Prolonged intrauterine contraception : a seven year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day(LNg 20) and the Copper T380Ag IUDs; *Contraception*, 1991; 44:473-480

Sivin I, Stern J: Health during prolonged use of the levonorgestrel 20 mcg/day and the Copper T380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril*, 1994: 61:70-77

Suivanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J et al: percutaneous estradiol gel with an intrauterine levonorgestrel releasing device or natural progesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 1997; 26:211-217

Taneepanichskul, S, Reiprayoon D, Phaosavadi S: DMPA Use Above the Age of 35 in Thai Women. *Contraception*, 2000; 61:281-282

Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, y cols. Hormonal contraception during lactation: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*, 2003; 68:233-238

Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG: Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very low-dose danazol for long-term treatment of pelvis pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175:396-401

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet*, 1991; Oct 5; 338(8771):833-8

Xiao B, Wu S, Chong J, et al: Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia, *Fertil Steril* , 2003; 79:963-969

