

# Population Reports

## Nuevas opciones de anticonceptivos



Melissa May, Population Council

### Temas principales

Ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos anticonceptivos .....	3
Nueva formulación de AMPD de dosis baja .....	10
Más opciones a largo plazo para los hombres.....	19

### Contenido

Resumen de los editores .....	1
El largo camino en el desarrollo de los anticonceptivos .....	3
Anillos vaginales .....	4
Anticonceptivos transdérmicos .....	6
Implantes anticonceptivos.....	7
Inyectables combinados .....	9
Condomes .....	10
Métodos basados en el conocimiento de la fertilidad .....	12
Anticonceptivos orales .....	13
Dispositivos intrauterinos.....	14
Esterilización femenina transcervical	16
Anticonceptivo hormonal para hombres.....	18
Bibliografía .....	20



Publicación del Proyecto INFO, Centro para Programas de Comunicación, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 111 Market Place, Suite 310, Baltimore, Maryland 21202, USA.

Abril de 2005

Tanto usuarios como proveedores de planificación familiar han estado reclamando más opciones. Quieren métodos anticonceptivos que brinden protección altamente eficaz y que, al mismo tiempo, produzcan menos efectos secundarios, sean menos costosos y más fáciles de usar. En respuesta a ello, los investigadores han emprendido la tarea de mejorar los anticonceptivos existentes y desarrollar nuevas formas de administrar hormonas.

La oferta de una amplia gama de métodos de planificación familiar seguros, eficaces y convenientes alienta a más personas a utilizar la anticoncepción. Contar con más opciones ayuda a garantizar la satisfacción de los usuarios con el método de planificación familiar que eligieron. La mayoría de los nuevos métodos disponibles hoy en el mercado son el resultado de inversiones que se hicieron años atrás. Prácticamente todos los métodos tienen que pasar por un largo proceso de investigación y pruebas rigurosas sobre su seguridad y eficacia, y deben obtener aprobación de las entidades reguladoras antes de ponerse a disposición del público.

### Avances importantes

Este informe se enfoca en algunas innovaciones anticonceptivas que son más eficaces, tienen menos efectos secundarios, son de manufactura más barata y más fáciles de administrar que muchas de las opciones actuales. Varios de los nuevos anticonceptivos mencionados en este informe ya están disponibles en muchos países, otros están a punto de introducirse y algunos aún se encuentran lejos de llegar al mercado. Entre los anticonceptivos mejorados recientemente disponibles o en desarrollo están los siguientes:

**Anillos vaginales.** Los anillos vaginales son una nueva forma de hacer llegar hormonas anticonceptivas hasta la corriente sanguínea. Son controlados por la usuaria. Es más fácil usar los anillos correctamente que los anticonceptivos orales (AO). Los anillos con combinación de estrógeno y progestágeno contienen dosis más bajas de hormonas y producen menos cambios en el patrón de sangrado que los AO combinados.

**Parches transdérmicos.** El parche anticonceptivo libera gradualmente una combinación de progestágeno y estrógeno a través de la piel. El parche es seguro, altamente eficaz para prevenir el embarazo, está controlado por la usuaria y requiere atención sólo una vez por semana.

**Implantes.** La nueva investigación sobre implantes se ha enfocado en diferentes progestágenos que hacen posible reducir el número de bastones o cápsulas necesarias de seis a una o dos. Además, los nuevos implantes producen menos alteraciones en el patrón de sangrado y garantizan seguridad de uso durante la lactancia.

**Inyectables combinados.** En comparación con los inyectables sólo de progestágeno, los inyectables combinados producen menos alteraciones en los patrones de sangrado vaginal y permiten que la mujer vuelva a ovular más pronto después de haber suspendido su uso. La mayoría de inyectables combinados se inyectan una vez al mes, a diferencia de los inyectables sólo de progestágeno que se aplican cada dos o tres meses.

**Condones.** Se están desarrollando nuevos condones masculinos de materiales diferentes al látex, al mismo tiempo que se desarrollan nuevos condones femeninos de látex. La fabricación de condones en otros materiales expandirá la variedad, reducirá el costo, evitará las reacciones alérgicas y, por lo tanto, alentará el uso del método.

**Métodos basados en el conocimiento de la fertilidad.** Los dos nuevos métodos de planificación familiar basados en el conocimiento de la fertilidad, el Método de Días Fijos y el Método de Dos Días, son versiones más sencillas de métodos anteriores, que facilitan a las parejas llevar el control de los días fértiles de la mujer y saber cuándo deben evitar el sexo sin protección.

**Anticonceptivos orales.** Las compañías farmacéuticas están introduciendo nuevas formulaciones hormonales de AO diseñadas para reducir los efectos secundarios y, de este modo, alentar la continuación del uso.

**DIU.** Los nuevos DIU que se están desarrollando contienen hormonas o no requieren armazones. Puede que faciliten la inserción y extracción y que reduzcan los incidentes de expulsión, dolor y sangrado —innovaciones que podrían llevar a ampliar su aceptabilidad y uso.

**Esterilización transcervical.** Los métodos transcervicales para las mujeres no son quirúrgicos. Brindan como resultado una protección anticonceptiva comparable a la esterilización quirúrgica pero son más fáciles y seguros de proporcionar. Llegan hasta las trompas de Falopio a través de la vagina y el útero.

**Anticonceptivos hormonales para hombres.** El desarrollo de métodos de anticoncepción hormonal para hombres, que podría ser tan eficaz como los AO para las mujeres, se encuentra aún en la etapa de ensayos clínicos. Este tipo de anticoncepción ofrecería a los hombres un método conveniente y reversible para controlar su fertilidad.

**Este informe fue preparado por Ushma D. Upadhyay, MPH, Indu Adhikary, MPH, y Catherine Richey prestaron asistencia en la investigación.** Bryant Robey, Redactor. Stephen M. Goldstein, Gerente de Redacción. Richard Blackburn, Analista Superior de Investigaciones. Diseño de Linda D. Sadler. Producción a cargo de John Fiege, Deborah Hall, Peter Hammerer, y Mónica Jiménez.

Agradecemos a los siguientes revisores la asistencia prestada: J Gabriel Bialy, Lee Claypool, Jeanette Cachan, Laneta Dorflinger, Henry Gabelnick, John Gillebaud, David Grimes, S.K. Gupta, Michael Harper, Michelle J. Hindin, Monica Jasis, Elaine Lissner, Christine Mauck, Stephen D. Mumford, Roberto Rivera, Pauline Russell-Brown, Sheldon H. Segal, Susheela Singh, Bulbul Sood, J. Joseph Speidel, Irving Sivin, Jeff Spieler, Regina Sitruk-Ware, David Sokal, Robert Spirtas, Markus Steiner, Anil Suri, G.P. Talwar, Kirsten Vogelsong, Mary Beth Weinberger, Dirk Wildemeersch, y Barry R. Zirkin.

Cita sugerida: Upadhyay, U.D. *Nuevas opciones de anticonceptivos.* **Population Reports**, Serie M, No. 19. Baltimore, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Proyecto INFO. Abril de 2005. Disponible electrónicamente en: <http://www.populationreports.org/prs/sm19/>

Volumen XXXII, Número 3

**The INFO Project**  
**Center for Communication Programs**  
**The Johns Hopkins Bloomberg**  
**School of Public Health**

Jane T. Bertrand, PhD, MBA, Profesora y Directora, Center for Communication Programs e Investigadora Principal, INFO Project

Earle Lawrence, Director de Proyectos

Linda D. Sadler, Directora de Redacción de Ediciones en Idiomas Extranjeros de **Population Reports**

**Population Reports** (USPS 063-150) is published by The INFO Project, Johns Hopkins Center for Communication Programs, at 111 Market Place, Suite 310, Baltimore, Maryland 21202, USA.

**Population Reports** tiene por objeto proporcionar información precisa y bien documentada sobre los avances importantes en planificación familiar y asuntos de salud relacionados. Las opiniones aquí expresadas son las de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional ni de la Universidad Johns Hopkins.

Este informe se produce gracias al apoyo de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, de Global, GH/POP/PEC, bajo los términos de la Subvención No. GPH-A-00-02-00003-00.



# El largo camino en el desarrollo de los anticonceptivos

Todo nuevo anticonceptivo debe seguir un largo camino antes de llegar al público. La mayoría de los anticonceptivos modernos son el resultado de inversiones hechas 10 a 20 años atrás. Gran parte de los posibles nuevos anticonceptivos se someten a investigaciones exhaustivas y ensayos clínicos rigurosos durante su desarrollo y deben obtener la aprobación de las entidades reguladoras de gobierno antes de ponerse a disposición del público.

Las decisiones reguladoras de la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (US FDA, por su sigla en inglés) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) juegan un papel importante para introducir nuevos métodos anticonceptivos en los países en desarrollo, al igual que en EE.UU. y Europa (1). Los anticonceptivos distribuidos por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID, por su sigla en inglés), uno de los proveedores más grandes en el mundo en desarrollo, generalmente deben ser aprobados por la US FDA antes de poder ofrecerlos a las organizaciones que la Agencia apoya (248). Muchos países en desarrollo cuentan con sus propios procesos de aprobación o registro para nuevos productos de salud; pero, por su limitada infraestructura de regulación, a menudo dependen de la aprobación estadounidense o europea como guía (270).

Después de recibir la aprobación requerida, los nuevos métodos anticonceptivos llegan a la gente de los países en desarrollo principalmente por dos vías. Primero, es posible introducirlos a través de los programas nacionales de planificación familiar y distribuirlos mediante clínicas del sector público y organizaciones no gubernamentales (ONG), generalmente con el apoyo de agencias donantes, como el Fondo de Población de las Naciones Unidas (FNUAP) y USAID. Segundo, las compañías farmacéuticas privadas que desarrollan métodos anticonceptivos pueden firmar contratos con los fabricantes y distribuidores que las ponen a la venta a través de farmacias, clínicas privadas y otros distribuidores. Sin embargo, no todos los métodos nuevos llegan a los países en desarrollo. Para cada nuevo método aprobado, los donantes y programas nacionales deben comparar el costo adicional de introducirlo con los beneficios adicionales para los usuarios (212, 272). Muchos factores aparte de la aprobación de las entidades reguladoras —incluyendo infraestructura logística, sistemas de prestación de servicios,

características del método, normas culturales y preferencias de los usuarios— influyen en cuánto tarda en introducirse un nuevo método en un país, o si es posible introducirlo (111).

## Las pruebas pueden durar años

Típicamente, aún antes de comenzar los ensayos clínicos en humanos, los posibles nuevos anticonceptivos deben pasar por varios años de pruebas preclínicas, incluyendo estudios de probeta o “in vitro”, seguidos de pruebas en animales vivos. Las pruebas preclínicas sirven para evaluar la seguridad del fármaco, el dispositivo o los materiales que se utilizan en la manufactura del método propuesto. Una vez concluidas las pruebas preclínicas, una organización investigadora que busca la aprobación de la US FDA presenta ante la agencia reguladora una Solicitud para Nuevo Fármaco en Investigación o una Exención para Dispositivo en Investigación, que les posibilitarán iniciar los ensayos clínicos. Posteriormente, el método deberá ser sometido a tres o cuatro fases de ensayos clínicos (vea el Cuadro 1).

Por lo general, las compañías prefieren introducir nuevos anticonceptivos que son versiones modificadas de productos actualmente disponibles, porque han comprobado ser seguros y eficaces y, por lo tanto, requieren menos ensayos clínicos y menos tiempo y dinero que el desarrollo de técnicas anticonceptivas completamente nuevas (74, 111). Gran parte de los avances recientes en relación con los anticonceptivos han sido variantes de métodos ya existentes. No obstante, biológica y tecnológicamente es factible seguir avanzando —es decir, desarrollar métodos totalmente nuevos, más eficaces, con menos efectos secundarios y más aceptables que muchos de los métodos actualmente en desarrollo (112) (vea el Suplemento en Internet, “Novedosos enfoques basados en la genética prometen un cambio drástico en los anticonceptivos” visitando <http://www.populationreports.org/prs/sm19/ssupplements/>).

## ¿Continuarán habiendo avances en cuanto a la anticoncepción?

¿Están invirtiendo hoy las compañías farmacéuticas y otras organizaciones lo suficiente como para poder responder a las necesidades futuras de anticonceptivos y aprovechar los adelantos científicos? La investigación y el desarrollo de anticonceptivos son financiados principalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos, USAID, fundaciones benéficas y pequeñas compañías privadas (112). La investigación y el desarrollo recientes de anticonceptivos dentro de la industria farma-

**Cuadro 1. Las cuatro fases de los ensayos clínicos realizados por la US FDA**

Fase	Típica duración del período de estudio	Típico número de participantes	Propósito
Fase I	1 a 2 años	20 a 80	Determinar la dosis segura e identificar efectos secundarios obvios en humanos. Evaluar la seguridad de los medicamentos o dispositivos.
Fase II	1 a 2 años	100 a 300	Evaluar la eficacia inicial, determinar la dosis y continuar evaluando su seguridad.
Fase III	2 a 4 años	200 a 3.000	Confirmar la eficacia, monitorear efectos secundarios y seguridad, comparar con otros anticonceptivos y recolectar información que permitirá el uso seguro del método.
Fase IV (no siempre requerida)	En curso	Illimito	Después de aprobados por la US FDA, a veces se requieren estudios posteriores a la comercialización para evaluar los riesgos, beneficios y uso óptimo. Además, para identificar eventos raros que podrían no haberse detectado en los estudios clínicos o que ocurren en grupos específicos de individuos.

Fuente: Adaptado de los Institutos Nacionales de Salud, 2002 (169).

Population Reports

cética han sido realizados primordialmente por compañías europeas o compañías estadounidenses más pequeñas.

La mayoría de fabricantes con fines de lucro se involucran en el desarrollo de un posible anticonceptivo sólo si los cálculos de futuras ganancias son suficientemente significativos como para compensar los grandes costos de inversión (111, 112). Las compañías farmacéuticas tienden a considerar el mercado estadounidense para anticonceptivos ya saturado, y los mercados potenciales de los países en desarrollo poco rentables (205). Por otra parte, para justificar la inversión en un nuevo método anticonceptivo, la compañía debe proyectar que éste podría reeditar mejores ganancias que otras inversiones (231).

Otra preocupación de las compañías son los juicios y responsabilidad asociados a los posibles nuevos anticonceptivos (17, 205). La tolerancia del riesgo es menor para productos y enfoques médicos preventivos para gente sana, como los anticonceptivos, que para aquellos destinados a curar a los enfermos (111, 181, 231). Además, a diferencia de otros productos médicos, los productos relacionados con la reproducción generalmente provocan reacciones emocionales y causan controversias (181, 205). Los defensores de la planificación familiar han manifestado preocupación acerca de que las agencias reguladoras aplican a los anticonceptivos estándares más estrictos que a otros fármacos y dispositivos (35, 81, 181, 231).

Para ayudar a compensar la disminución de inversiones por parte de las compañías farmacéuticas, los fabricantes de productos anticonceptivos están colaborando con centros de investigación académica y organizaciones sin fines de lucro (111). Las redes internacionales y sociedades público-privadas para el desarrollo de anticonceptivos desempeñan un rol decisivo en atraer y retener el interés de los donantes y del sector privado en este tema (80, 112).

### Alcance del presente informe

El presente informe no tiene la intención de cubrir todos los nuevos métodos anticonceptivos recién lanzados o actualmente en investigación y desarrollo. El informe se enfoca en algunas innovaciones seleccionadas que son más eficaces, de fabricación menos costosa, más fáciles de administrar y con menos efectos secundarios que las opciones actualmente disponibles. El informe también cubre algunos métodos anticonceptivos ya en uso, que no son tan ampliamente conocidos, ni están generalmente disponibles, o que acaban de ser aprobados por la US FDA. Otros métodos nuevos, incluidos los métodos innovadores con bases genéticas y las barreras cervicales, se presentan en un suplemento electrónico a este reporte, disponible en <http://www.populationreports.org/prs/sm19/ssupplements/>

*El NuvaRing (tamaño natural) es el primer anillo vaginal ampliamente disponible. Libera una fórmula combinada de un progestágeno y un estrógeno. La US FDA lo aprobó en 2001.*

Organon USA Inc.



## Anillos vaginales

Los anillos vaginales, recién aprobados por la US FDA y ahora a la venta en algunos países, son una nueva forma de hacer llegar las hormonas al torrente sanguíneo para prevenir el embarazo. Los que contienen estrógeno y progestágeno combinados ofrecen buen control del ciclo y una liberación de hormonas más constante que los anticonceptivos orales combinados (AO).

Las mujeres pueden controlar el uso de los anillos vaginales. Para usar el anillo, la mujer lo introduce dentro de la vagina con los dedos, colocándolo donde se sienta más cómodo. Se acomoda mejor en la parte superior de la vagina. Estudios realizados en países desarrollados han encontrado que las tasas de uso correcto del anillo entre las mujeres son más elevadas que las observadas para los AO combinados (38, 69, 198).

El anillo permanece colocado durante el día y la noche, y no requiere más atención (187). Las hormonas contenidas en el depósito dentro del anillo se van difundiendo continuamente, primero a los tejidos vaginales y luego dentro del torrente sanguíneo. En caso necesario, el anillo puede retirarse hasta por tres horas para mayor comodidad durante la relación sexual, para limpiarlo o por cualquier otro motivo. Los anillos vienen tanto en formulaciones combinadas —con un progestágeno y un estrógeno— como en formulaciones sólo de progestágeno.

### Dos anillos vaginales combinados

La fórmula combinada NuvaRing®, desarrollada por la compañía farmacéutica Organon, es el primer anillo vaginal introducido ampliamente. Ha sido aprobado en nueve países europeos desde fines de los años noventa —más de 30 años después de que se otorgó la primera patente a un anillo vaginal (28). La US FDA aprobó NuvaRing en 2001 (249).

Brasil y Chile son los únicos países en desarrollo donde NuvaRing está disponible, y es improbable que se ponga a la venta en otros países en desarrollo por su alto costo. NuvaRing se encuentra también disponible en Europa y EE.UU. Organon planea introducir el producto en Australia y Canadá en 2005 y en el Reino Unido no antes de 2006 (5).

NuvaRing libera 120 µg (microgramos) del progestágeno etonogestrel y 15 µg del estrógeno etinil estradiol diarios. Las mujeres lo utilizan por tres semanas, luego lo retiran por una semana, durante la cual presentan sangrado de privación. Se necesita un NuvaRing nuevo por cada ciclo de cuatro semanas. En total, una mujer necesitaría 13 anillos en un año; uno solo puede durar hasta 35 días (167). Si bien no se ha examinado el uso continuo del producto en estudios de gran envergadura, algunos más pequeños sugieren que para las mujeres podría ser seguro el uso de los anillos vaginales combinados por períodos de cuatro semanas consecutivas a la vez, obviando el sangrado de privación (63, 166). Actualmente están en curso estudios sobre el uso continuo de NuvaRing.

Otro anillo, todavía en ensayos clínicos, libera una combinación de 150 µg de otro progestágeno, Nestorona®, y 15 µg del estrógeno etinil estradiol al día. Population Council, respaldado por USAID, está elaborando este anillo para usarlo específicamente en los países en desarrollo. Su eficacia de más de 12 meses lo hará más costo-eficaz que NuvaRing. Las usuarias mantendrían colocado el anillo durante tres semanas, a la cuarta semana lo retirarían para permitir el sangrado de privación y luego reinsertarían el mismo anillo por otras tres semanas (119). Los ensayos clí-

nicos iniciales han sido prometedores (136), y se planea iniciar la fase III de los mismos en 2005 (214).

**Eficacia.** Los anillos combinados liberan suficientes cantidades de estrógeno y progestágeno para impedir la ovulación (166). Además, el progestágeno espesa el moco cervical y suprime la proliferación endometrial (235). En un análisis combinado de 2.322 usuarias de NuvaRing en Canadá, EE.UU. y Europa, ocurrieron 1,2 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso. Las mujeres utilizaron el anillo correctamente en 86% de los ciclos (69).

**Efectos secundarios.** En general, los problemas de sangrado son menos frecuentes entre las usuarias de anillos vaginales combinados que entre las usuarias de AO combinados (38, 69, 175) o de anillos sólo de progestágeno (29). El sangrado intermitente, que a veces se produce, no es un efecto secundario muy común (198).

Otros efectos secundarios ocurren casi con igual frecuencia entre las usuarias de anillos combinados y las de AO combinados (38). En el análisis combinado de 2.322 mujeres, los efectos secundarios que se reportaron con más frecuencia fueron dolores de cabeza y vaginitis, cada uno de ellos en menos de 6% de las usuarias. Menos de 5% reportaron tener secreción vaginal blancuzca, molestias vaginales, aumento de peso, náuseas, cambios de temperamento, sensibilidad mamaria, cólicos uterinos o acné (69).

### Dos anillos sólo de progestágeno

Hay dos tipos de anillos sólo de progestágeno disponibles o en desarrollo: Progering, un anillo que contiene progesterona natural, y otro anillo que aún no tiene nombre, con el progestágeno sintético Nestorona. La acción principal de los anillos que contienen sólo progestágeno es espesar el moco cervical para prevenir la penetración de los espermatozoides. También tienen algún efecto en impedir la ovulación y la proliferación endometrial (164).

Si bien los anillos sólo de progestágeno son en general menos eficaces que los que contienen un progestágeno y un estrógeno, tienen muy buenos resultados para las mujeres que amamantan, dado que la lactancia de por sí brinda cierta protección contra el embarazo. Además, en este caso, podrían ser más apropiados que los anillos combinados porque no contienen estrógeno, el cual disminuiría la producción de la leche materna (152). La razón más frecuente para suspender el uso de los anillos sólo de progestágeno es el destete, dado que al dejar de amamantar la madre elige un método anticonceptivo más eficaz. Las alteraciones del patrón de sangrado, un efecto secundario común de todos los métodos sólo de progestágeno, es otro motivo para dejar de usarlos, pero probablemente se note menos mientras la mujer está amamantando (39, 152, 153).

**Anillos de progesterona.** Los estudios muestran que los anillos de progesterona son altamente eficaces en prevenir el embarazo entre las mujeres que amamantan, lo cual no difiere demasiado de los DIU. Cada anillo libera 10 mg (miligramos) de progesterona diarios y dura tres meses. Las mujeres pueden utilizar estos anillos continuamente hasta por un año; pero posteriormente su eficacia disminuye (152, 217, 220). El uso de Progering para mujeres lactantes fue registrado y aprobado en Chile y Perú en 1998. Su investigación y desarrollo fueron financiados por Population Council, CONRAD y la compañía privada Silesia.

En los ensayos clínicos las usuarias del anillo de progesterona reportaron haber tenido problemas vaginales relacionados con secreción, molestias urinarias, alteraciones del sangrado e infecciones del tracto reproductivo (152, 199). En un estudio de mujeres lactantes hecho en Chile, menos de 5% de usuarias experimentaron alguno de estos efectos secundarios (153).

**Anillos de nestorona.** Los anillos de nestorona, también desarrollados por Population Council (215), son similares a los de progesterona pero utilizan ST-1435, un progestágeno sintético más potente, con propiedades muy particulares. Este anillo está diseñado para liberar 50, 75 ó 100 µg de nestorona al día (214).

Population Council centró su investigación en la nestorona después de descubrir que ésta se metaboliza y desactiva rápidamente cuando se toma por vía oral. Por tal característica, su uso es particularmente apropiado para mujeres que amamantan, dado que los lactantes no absorberán el progestágeno de la leche materna, ni siquiera en las cantidades mínimas y probablemente sin importancia que se ingieren al usar otros métodos sólo de progestágeno (215). (Para mayor información sobre otros métodos a base de nestorona, ver "Anticonceptivos en spray", en la pág. 7, e "Implantes de nestorona", en la pág. 8.)

Los anillos liberadores de nestorona ofrecen a las mujeres que están amamantando una protección eficaz contra el embarazo hasta por un año, incluso si el destete ocurre con anterioridad (41, 152, 215). Los ensayos clínicos para este tipo de anillos han quedado suspendidos hasta que Population Council pueda conseguir más fondos para continuarlos (214).

### Aceptabilidad

Según estudios de aceptabilidad realizados en Australia, Canadá, Chile, República Dominicana, Estados Unidos y 12 países europeos, en términos generales, las mujeres están satisfechas con los anillos vaginales. Las principales razones obedecen a que los anillos son eficaces, fáciles de insertar, usar y retirar, y que no requieren tomar diariamente ninguna acción (173, 258).

Sin embargo, los estudios encuentran que algunas mujeres no están satisfechas con el anillo vaginal por las mismas razones que otras lo están. Es decir, no quieren tener la responsabilidad de insertarlo y retirarlo (258). Una participante en uno de los ensayos clínicos prefirió un DIU en lugar del anillo porque, según dijo, "Podría olvidarme de volver a colocar [el anillo], o podría retirarlo y luego no poder insertarlo nuevamente" (199). Por otra parte, algunas mujeres no estuvieron satisfechas con el anillo porque prefieren no tener que tocar la vagina, y a algunas no les gusta la tendencia que tiene a salirse de su lugar (173).

## Anillos vaginales

**Descripción:** Anillo liberador de hormona que se coloca en la vagina y permanece en su lugar de día y de noche durante tres semanas o un año, dependiendo de la formulación.

**Etapas de desarrollo:** Hay dos en el mercado y varios en ensayos clínicos.

**Eficacia:** 1,2 a 1,5 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** Liberan sólo progestágeno o progestágeno con estrógeno dentro de las paredes vaginales, hasta llegar al torrente sanguíneo, impidiendo la ovulación, espesando el moco cervical y suprimiendo la proliferación endometrial.

**¿Qué tienen de nuevo?** Nuevo método de liberación de hormonas, controlado por la usuaria. Los anillos combinados ofrecen mejor control del ciclo, con una liberación hormonal más constante que los AO combinados.



## Anticonceptivos transdérmicos

**Descripción:** Parches, sprays o geles que se aplican semanalmente o diariamente y transfieren hormonas a través de la piel.

**Etapas de desarrollo:** Hay un producto en el mercado.



**Eficacia:** Para los parches, 0,8 a 1,3 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** Los parches liberan estrógeno y progestágeno a través de la piel, impidiendo la ovulación, espesando el moco cervical y suprimiendo la proliferación endometrial.

**¿Qué tienen de nuevo?** Los parches requieren atención sólo una vez por semana. Las tasas de uso correcto son más altas que las de los AO combinados. Los sprays o geles transfieren a la piel progestágenos que secan rápido. Se absorben de inmediato y se difunden en el torrente sanguíneo.

## Anticonceptivos transdérmicos

La acción del parche, un nuevo método anticonceptivo hormonal, es transdérmica, es decir, consiste en liberar gradualmente a través de la piel una combinación de progestágeno y estrógeno. Los nuevos parches anticonceptivos son controlados por la usuaria y requieren atención sólo una vez por semana (210, 285). Hay otros métodos de este tipo en spray y en gel.

### Parches combinados

El único parche anticonceptivo actualmente disponible es Ortho Evra® (Evra, fuera de Estados Unidos), un producto desarrollado por Ortho-McNeil Pharmaceutical. La US FDA de EE.UU. aprobó su uso en 2002 y se encuentra a la venta en Europa, Canadá, Hong Kong, Singapur, Corea del Sur y EE.UU.



Ortho-McNeil Pharmaceutical

*Ortho Evra, el único parche anticonceptivo hoy a la venta, libera una fórmula combinada de hormonas que es tan eficaz como los AO, y para muchas mujeres es más fácil usarlo correctamente.*

El parche combinado libera 150 µg del progestágeno norelgestromin y 20 µg del estrógeno etinil estradiol por día. La usuaria usa el parche durante una semana, después debe cambiar ese parche por uno nuevo cada semana, durante un período de tres semanas, y luego no debe usar el parche por una semana. Las hormonas que contiene protegen contra el embarazo previniendo la ovulación, espesando el moco cervical y suprimiendo la proliferación endometrial. Más de 70.000 parches han sido sometidos a pruebas clínicas mundialmente, en más de 3.300 usuarias (19).

Ortho Evra es un parche cuadrado, de color café claro, parecido a un apósito, que mide unos 4,45 centímetros (1,75 pulgadas) por lado. Se está investigando la posibilidad de fabricarlo en más colores para una variedad más amplia de tonos de piel. El parche contiene tres capas: una capa exterior protectora de poliéster, una capa adhesiva al centro empapada del medicamento y un forro de poliéster transparente que debe quitarse justo antes de aplicarlo. La capa adhesiva lleva las hormonas continuamente al torrente sanguíneo a través de la piel. El producto puede aplicarse en las nalgas, el abdomen inferior, la parte superior del brazo o en el tronco (adelante o atrás; pero no en los senos).

El parche se adhiere firmemente a la piel, lo cual permite a las mujeres seguir con sus actividades diarias, como bañarse, nadar, trabajar y hacer ejercicio sin interrupciones, incluso en climas cálidos y húmedos (280). El producto se despega por completo en un 2% de los casos, especialmente si la mujer lo coloca en lugares donde se ha aplicado cremas, aceites, talco o maquillaje (22, 225).

Las mujeres que están satisfechas con los AO combinados; pero tienen dificultad para recordar que deben tomar la píldora diariamente, pueden ser buenas candidatas para usar Ortho Evra (44). La eficacia y control del ciclo que brinda son similares a los que ofrecen los AO cuando se usan correctamente. En los ensayos clínicos, las mujeres manifestaron estar tan satisfechas con el parche como con los AO (100, 209).

Otro producto de este tipo, que está desarrollando Schering AG en Alemania, es un parche combinado semanal que actualmente está en la fase III de los ensayos clínicos. Se trata de un parche cuadrado, transparente, de 3,16 centímetros (1,25 pulgadas) de tamaño (la mitad del Ortho Evra), que libera 50 µg al día del progestágeno gestodeno y 18 µg del estrógeno etinil estradiol (101, 202). En vista de que prácticamente toda la investigación publicada a la fecha es sobre el parche de Ortho-McNeil, la discusión siguiente se enfoca en Ortho Evra.

**Uso correcto.** El uso correcto implica aplicar el primer parche dentro del período de cinco días después del inicio de la menstruación, y luego cambiarlo cada semana por tres semanas. El parche se coloca en distintos lugares cada semana, pero una vez aplicado no debe moverse. Durante la cuarta semana no se usa ningún parche para permitir que se produzca el sangrado de privación (179, 280). Las mujeres podrían utilizar el parche continuamente, aplicándose uno en la cuarta semana, con lo cual evitarían el período de sangrado de privación. El uso continuo se está evaluando en estudios actualmente en curso (20).

Las mujeres reportan el uso correcto del parche con más frecuencia que el de los AO. En un estudio comparativo, por ejemplo, utilizaron correctamente el parche en 88% de sus ciclos, en comparación con 78% de los ciclos entre las usuarias de AO (22). En un ensayo clínico centrado solamente en el parche, las mujeres lo usaron correctamente en 90% de sus ciclos (225).

Para las mujeres más jóvenes, a quienes les resulta difícil seguir las reglas de uso correcto de los AO, podría ser más fácil utilizar el parche correctamente. Un estudio que com-

paró el uso correcto entre las usuarias del parche y las usuarias de AO, encontró que las usuarias del parche menores de 20 años reportaron usarlo correctamente en 89% de sus ciclos, mientras que las usuarias de AO de la misma edad reportaron tomar correctamente sus píldoras solamente en 68% de sus ciclos (14).

**Eficacia.** Cuando el parche Ortho Evra se usa correctamente, 0,6 de cada 100 mujeres (6 de 1.000) quedan embarazadas en el primer año de uso, según datos combinados de tres ensayos clínicos (285). Aun si no se usa correctamente todo el tiempo, el parche es altamente eficaz; con el uso típico, 0,8 de cada 100 mujeres (8 de 1.000) quedan embarazadas en el primer año de uso (285). Otro estudio internacional multicéntrico encontró que la tasa de embarazo con el uso correcto era 1,1 por cada 100 mujeres y la tasa con el uso típico era de 1,3 por cada 100 mujeres. Esta tasa era más baja que entre las mujeres del grupo de control que estaban tomando AO combinados (22).

El mismo análisis encontró una tasa de eficacia más baja entre mujeres con más de 198 libras (90 kg) de peso. Aunque no queda claro por qué el peso afecta la eficacia del parche Ortho Evra (44, 285), la hipótesis de un estudio con resultados similares, en usuarias de AO, es que las mujeres con más peso metabolizan las hormonas más rápidamente, o que la grasa adicional absorbe los esteroides, reduciendo así la cantidad de esteroides que circulan en la sangre (107).

**Efectos secundarios.** Los efectos secundarios más comunes del parche Ortho Evra son irritación de la piel o sarpullido en el lugar de aplicación, que afecta a casi 20% de las usuarias en los ensayos clínicos (22). Otros efectos adversos son los comúnmente asociados con el uso de AO combinados.

La incidencia de sangrado abundante entre períodos y manchas es baja entre las usuarias del parche y disminuye con el uso prolongado (225). Un ensayo clínico bastante amplio comprobó que durante el primer año de uso, 18% de usuarias reportaron estos dos problemas, considerablemente más que entre las usuarias de AO combinados. Después del segundo mes, no obstante, la incidencia de sangrado irregular declinó entre las usuarias del parche, y posteriormente no hubo diferencias significativas respecto al sangrado ni las manchas (22).

## Anticonceptivos en spray

El progestágeno Nestorona, apropiado para las mujeres lactantes, puede administrarse a través de la piel no sólo con el parche sino también en spray o gel. La fase I de los ensayos clínicos del Sistema Transdérmico de Dosis Medida de Nestorona, un spray anticonceptivo sólo de progestágeno



que se aplica diariamente, comenzaron en Australia en 2004. El método del spray constituye una nueva técnica para transferir a la piel una dosis predeterminada de hormonas de secado rápido. Como el spray se absorbe casi al instante, no hay riesgo de eliminarlo con el agua. La hormona se acumula a manera de depósito dentro de la piel, y de allí se difunde gradualmente dentro del torrente sanguíneo (279). En un ensayo clínico, un gel de Nestorona aplicado diariamente a la piel por tres meses suprimió la ovulación en 83% de las participantes que utilizaron 1,2 mg diarios. ❖❖



Karen Tweedy-Holmes, Population Council

# Implantes anticonceptivos

La nueva investigación sobre implantes anticonceptivos se ha enfocado en reducir el número de bastones o cápsulas, utilizando diferentes progestágenos; en minimizar los efectos secundarios, particularmente las alteraciones del sangrado; y en garantizar que el uso de los implantes sea seguro durante la lactancia (221). Mujeres en todo el mundo utilizan los implantes Norplant®, el primer implante que salió al mercado, que fue aprobado por la US FDA en 1990. Norplant está compuesta por seis cápsulas implantadas que contienen el progestágeno levonorgestrel. Ofrecen excelente protección anticonceptiva; pero en algunos países las tasas de discontinuación de uso son elevadas debido a las alteraciones del sangrado. Tales cambios son el efecto secundario más común del uso de implantes y el motivo que las usuarias mencionan más a menudo para discontinuar su uso (87, 193).

Los implantes más recientes son similares al Norplant, pero mejores en varios aspectos. Los nuevos implantes vienen en un o dos bastones o cápsulas. Igual que los implantes Norplant, se insertan en la parte superior del brazo, justo debajo de la piel, para transferir progestágenos al torrente sanguíneo. La mayoría de ellos usan bastones en lugar de cápsulas. La diferencia consiste en que los bastones contienen una mezcla de cristales de esteroides y polímero, mientras que las cápsulas son tubos de polímero llenos de cristales de esteroides libres (62).



El nuevo implante Jadelle, de dos bastones, es más fácil de insertar y extraer que los implantes Norplant.

Dos de los nuevos implantes, Jadelle® e Implanon®, han sido aprobados en muchos países; pero la otra nueva formulación, Nestorona, no ha entrado aún al mercado. Los implantes recientes han tardado en estar disponibles. Esto obedece a varias razones: su desarrollo y comercialización son costosos, el gasto inicial es demasiado para muchos programas de planificación familiar, y se requiere capacitar a los proveedores en las técnicas de inserción y extracción.

Además, para algunas mujeres, los implantes pueden no tener ventajas mucho mayores que las de otros métodos como el DIU, que dura más y cuesta menos. No obstante, tanto los expertos como las compañías farmacéuticas prevén que en los próximos diez años, a medida que más países aprueben su uso, los nuevos implantes reemplazarán al Norplant y se ofrecerán a través de algunos programas de planificación familiar que antes no proveían implantes (106, 221).

Los nuevos sistemas de implantes con menos cápsulas o bastones facilitan mucho la inserción y extracción y producen menos complicaciones y menos molestias a las usuarias, en comparación con las seis cápsulas de Norplant (150, 218). Los implantes recientes se insertan utilizando un aplicador precargado especialmente diseñado, que elimina la necesidad de otra incisión (216).

En la mayoría de los casos, Jadelle puede insertarse en menos de cinco minutos (218, 222). Las tasas de complicación y extracción son casi la mitad de las tasas de Norplant (216). Para los proveedores capacitados, la inserción de Implanon con el aplicador desechable precargado toma menos de un minuto, (254).

## Nuevas formulaciones que usan menor número de bastones

Los nuevos implantes contienen el progestágeno levonorgestrel (Jadelle y Chinese No 2), etonorgestrel (Implanon) o SR-1435 (implante de Elcometrine y Nestorona). Su acción principal es espesar el moco cervical de forma que sea impenetrable para los espermatozoides, evitar varios ciclos de ovulación y suprimir la proliferación endometrial (30, 62, 66).

**Implantes de levonorgestrel.** El implante Jadelle (antes conocido como Norplant-2) fue desarrollado por Population Council y es fabricado por Schering Oy (antes Leiras Pharmaceuticals) de Finlandia. Primero fue aprobado en Tailandia e Indonesia y, posteriormente, en varios países de África, Escandinavia, Europa Occidental y también en los EE.UU. Está disponible a través del sector privado en Europa y a través de los programas nacionales de planificación familiar en países como Colombia, República Dominicana, Etiopía, Guatemala, Kenia, Mauricio, Panamá, Ruanda, Singapur, Yemen, Zambia y Zimbabwe (106).

Sin embargo, los implantes Jadelle nunca han estado a la venta en los EE.UU. (273). Wyeth, la compañía distribuidora, decidió no comercializarlos y Population Council está tratando de encontrar otro distribuidor para el mercado estadounidense (217).

Jadelle fue diseñado para proporcionar la misma dosis diaria de levonorgestrel que Norplant; pero usando dos bastones en lugar de seis cápsulas, que liberan el progestágeno en mayor cantidad por bastón. En un ensayo clínico de Jadelle, con un grupo de 1.198 mujeres, ninguna se embarazó en los primeros cuatro años de uso, y 1 de cada 100 usuarias quedó embarazada en el quinto año de uso (218). Los estudios de eficacia iniciales llevaron a muchos países a declarar que Jadelle proporcionaba tres años de protección. Pero como estudios posteriores demostraron que su efecto dura por lo menos cinco años, muchos países, incluido EE.UU., ahora indican que es eficaz por cinco años de uso (71, 224). Los efectos secundarios de Jadelle, sus tasas de continuación y de eficacia anticonceptiva son similares a las de Norplant (2, 61); pero la inserción y extracción de Jadelle son más fáciles (218).

El sistema de implante Chinese No 2, también llamado Sinoplast o Sino-implante, y desarrollado por Dahua Pharmaceutical en China, es casi idéntico al de Jadelle pero contiene más cantidad de levonorgestrel (150 en lugar de 140 mg) (71).

**Implantes de etonogestrel.** En 1998, después de una investigación de 12 años, Organon lanzó al mercado su implante

de etonogestrel Implanon (178). Indonesia fue el primer país en aprobarlo, en 1998. Desde entonces, más de 40 países en Europa y Asia lo han aprobado (273). Organon solicitó la aprobación de Implanon a la US FDA en 2004 y espera una decisión en el año 2005 (65).

Implanon consta de un solo bastón que, según la etiqueta, protege del embarazo durante tres años, aunque varios estudios han encontrado que su efecto puede durar al menos cuatro años (3, 131). Si bien en las usuarias de Norplant, Jadelle o Nestorona la inhibición de la ovulación es incompleta e irregular, las usuarias de Implanon tienen pocos o ningún ciclo ovulatorio (148). En los estudios clínicos, ninguna mujer quedó embarazada de un total de 5.000 años-mujer del estudio (2, 62).

**Implantes de nestorona.** El implante de Nestorona, que está desarrollando Population Council, contiene el progestágeno ST-1435 (también conocido como Nestorona) (214). Es eficaz por dos años y está compuesto por un solo bastón hecho de una membrana de silicona que controla el ritmo de liberación de la hormona (68). Está diseñado específicamente para las mujeres que amamantan. No hay rastros detectables de progestágeno en la sangre de los lactantes de las usuarias del implante de Nestorona (56, 67). El programa de desarrollo de este producto se inició a principios de los años ochenta (134) y ya se ha completado la fase II de ensayos clínicos. Population Council está intentando establecer alianzas para continuar el desarrollo de este implante (214).

Las mujeres que están amamantando han encontrado aceptable el implante de Nestorona; pero las que no lo están se han quejado de sangrado prolongado e irregular (219). Al comparar el implante con el DIU T de Cobre 380A durante más de 2.000 meses-mujer de uso con un grupo de 200 mujeres lactantes, no hubo embarazos en ninguno de los dos grupos; pero entre las usuarias del implante de Nestorona el sangrado irregular fue significativamente menor (151).

## Efectos secundarios

Las alteraciones del patrón de sangrado, incluyendo amenorrea, manchas y sangrado prolongado o irregular, son las mayores desventajas de todos los implantes (62, 273). En algunos ensayos clínicos, estos cambios son responsables de casi la mitad del total de razones mencionadas para discontinuarlos. Este tipo de efectos secundarios generalmente disminuyen con el uso continuo, y para muchas mujeres los patrones de sangrado se regularizan después de seis a nueve meses de uso (57, 61, 87).

Aún no se comprende claramente el mecanismo exacto de las alteraciones del sangrado, inducidas por el progestágeno; pero el riesgo de embarazo de las usuarias de implantes que experimentan tales alteraciones no es mayor que el que corren aquéllas que no las experimentan (62). Los patrones de sangrado reportados para diferentes implantes de progestágeno varían, así como varía la tolerancia del sangrado entre las usuarias, y es imposible predecir los patrones de sangrado para cada individuo (62).

Una revisión de estudios informó que la infección o dolor en el sitio del implante ocurrió en menos de 7% de usuarias. En el análisis de los efectos secundarios de implantes que se reportaron, los más frecuentes que probablemente estén relacionados con el uso de implantes, son los dolores de cabeza y el acné, mencionados por menos de 30% de usuarias. El aumento de peso, mareos y cambios de temperamento son reportados por menos de 20% de usuarias. Las tasas de estos problemas son similares entre las usuarias de diferentes tipos de implantes (40). ❖❖

## Nuevos implantes anticonceptivos

**Descripción:** Un o dos bastones liberadores de progestágeno que se insertan justo debajo de la piel.

**Etapas de desarrollo:** Uno está entrando a la fase III de ensayos clínicos y dos se están comercializando a nivel mundial.

**Eficacia:** 0,3 a 1,1 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** El progestágeno liberado debajo de la piel espesa el moco cervical, impide muchos ciclos de ovulación y suprime la proliferación endometrial.

**¿Qué tienen de nuevo?** Menos bastones que los implantes Norplant, por lo cual la inserción y extracción es más fácil y rápida.



# Inyectables combinados

Los inyectables combinados, es decir, anticonceptivos inyectables que contienen un progestágeno y un estrógeno, están captando nuevamente la atención de los clientes y proveedores de planificación familiar. Las formulaciones combinadas generalmente se inyectan una vez al mes, en lugar de cada dos o tres meses como los inyectables sólo de progestágeno; por ejemplo, el enantato de noretindrona (NET-EN) y el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD). En comparación con estos últimos, los inyectables combinados no alteran tanto los patrones de sangrado vaginal y permiten el pronto regreso de la ovulación después de que la mujer deja de usarlos (170, 271).

La discusión siguiente se enfoca en los inyectables combinados más recientes: Cyclofem® (también conocido como Lunelle®, Lunella®, Cyclo-Provera®, Novafem® y Cyclofemina®) y Mesigyna® (también llamado Norigynon®) (vea el cuadro 2). Los inyectables combinados se han estudiado desde los años sesenta, y varias formulaciones han sido usadas en algunos países en las últimas dos décadas. Las formulaciones más antiguas de inyectables combinados, todavía en uso, incluyen el inyectable Chinese No 1 (también conocido como Gravibinon®) y deladroxato (disponible en Latinoamérica con varios nombres comerciales, incluidos Perlutal®, Patectro y Topasel®) (135, 170).

Si bien incluso los inyectables combinados más nuevos han estado en el mercado por años, se están conociendo y usando más ampliamente en años recientes porque ahora hay nuevos datos disponibles sobre su seguridad y eficacia. La US FDA ha aprobado Lunelle, aunque actualmente no se vende en el país (250). Contiene 25mg de AMP y 5 mg de cipionato de estradiol.

La OMS agilizó el desarrollo de Cyclofem para su uso en países en desarrollo, respondiendo a las solicitudes que India, México y otros países hicieron en los años setenta por un inyectable mensual seguro y eficaz (170). Actualmente, Cyclofem está disponible en 18 países, la mayoría de ellos en Latinoamérica y Asia (114).

Otro inyectable mensual, Mesigyna, contiene 50 mg de NET-EN y 5 mg de valerato de estradiol. Fue desarrollado por la OMS y distribuido por Schering AG aproximadamente al mismo tiempo que Cyclofem. Hoy este producto está registrado en 36 países, gran parte de ellos en Latinoamérica y Asia (96, 114).

## Eficacia

La acción anticonceptiva de los inyectables combinados es principalmente impedir la ovulación y además espesar el moco cervical y suprimir la proliferación endometrial. En los ensayos clínicos, 0,1 a 0,4 de cada 100 mujeres (1 a 4 entre 1.000 mujeres) se embarazaron en el primer año de uso (59, 200, 271). Estudios de inyectables combinados usados regularmente (no en ensayos clínicos) han encontrado tasas de embarazo igual de bajas (86, 96). Las mujeres que dejan de utilizar los inyectables combinados pueden concebir a las seis semanas después de su última inyección, mucho más pronto que las usuarias que suspenden el uso de AMPD (191).

# Inyectables combinados

**Descripción:** Inyecciones mensuales que contienen un progestágeno y un estrógeno.

**Etapas de desarrollo:** Disponibles en el mercado en varios países.

**Eficacia:** 0,1 a 0,4 embarazos por cada 100 mujeres por año de uso, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** El estrógeno y el progestágeno que se inyectan impiden la ovulación, espesan el moco cervical y suprimen la proliferación endometrial.

**¿Qué tienen de nuevo?** Están captando la atención de los clientes y proveedores de planificación familiar desde su reciente aprobación por la US FDA. Ofrecen mejor control del ciclo que los inyectables sólo de progestágeno, como AMPD.



## Efectos secundarios y problemas con el acceso

La primera causa de discontinuación de los inyectables combinados son los efectos secundarios, especialmente las alteraciones del sangrado (86, 95). Otros efectos adversos que se reportan son dolores de cabeza, mareos y sensibilidad mamaria (59, 125, 271), que son típicos efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales en general.

Otra razón frecuente para discontinuarlos es la falta de acceso. Muchas mujeres no pueden regresar a la clínica o farmacia todos los meses para que les administren la inyección (76, 200) y, a veces, las clínicas no pueden reabastecerse para satisfacer la demanda (118). Algunas clínicas sufren grandes desabastecimientos y no tienen posibilidades de ofrecer inyecciones a las mujeres que regresan (146).

Con todo, las tasas de discontinuación de los inyectables combinados mensuales son más bajas que las de los inyectables que contienen sólo progestágeno. La razón principal de esta diferencia es que los patrones irregulares de sangrado son menos frecuentes con el uso de los inyectables combinados, y tienden a disminuir con el uso prolongado. En promedio, después del primer año de uso, 70% de las usuarias de inyectables combinados han regresado a su menstruación regular mensual, en compa-



Los inyectables combinados han captado la atención después de ser aprobados por la US FDA. Ofrecen mejor control del ciclo que AMPD.

## Cuadro 2. Inyectables combinados más recientes

Nombre comercial	Progestágeno	Estrógeno
Cyclofem/Cyclo-Provera Cyclofemina/Lunelle/Lunella	25 mg de acetato de medroxiprogesterona	5 mg de cipionato de estradiol
Mesigyna/Norigynon	50 mg de enantato de noretisterona	5 mg de valerato de estradiol

Fuentes: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Fondo de Población de las Naciones Unidas, Organización Mundial de la Salud, y el Banco Mundial (247)

Schering AG



PATH

*La formulación subcutánea de DMPA estará disponible solamente en Uniject, una jeringa desechable más fácil de usar que otras.*

La Salud (PATH, por su sigla en inglés) está promoviendo el uso de Uniject, su jeringa desechable previamente llenada. Uniject permitiría que los trabajadores de salud comunitarios administren las inyecciones, o que las mismas mujeres puedan aplicárselas. En un estudio en Brasil, cerca de dos terceras partes de las participantes estuvieron de acuerdo en recibir capacitación y usar Uniject para administrarse ellas mismas un anticonceptivo inyectable mensual. De estas 56 mujeres, 93% se lo administraron correctamente y 57% dijeron que prefieren aplicarse las inyecciones en casa en lugar de ir a la clínica cada mes (26). ❖❖

## Aprueban nueva formulación de AMPD

La medroxiprogesterona de depósito subcutánea (AMPD-SC) —una nueva formulación de dosis baja del AMPD actualmente disponible— fue aprobada por la US FDA en diciembre de 2004 con el nombre de depo-subQ provera 104™. Será lanzada al mercado en los EE.UU. en 2005 (207). El AMPD-SC se inyecta en los tejidos justo debajo de la piel con una aguja más delgada y corta que la utilizada para la inyección intramuscular profunda de AMPD convencional. Como resultado, los proveedores que administran inyecciones de AMPD-SC requieren menos capacitación que para las inyecciones de AMPD convencionales.

La nueva formulación brinda una absorción más lenta y constante del progestágeno que el AMPD convencional, al mismo tiempo que evita sistemáticamente la ovulación (49, 115). Esta formulación utiliza una dosis de progestágeno 30% menor (104 mg en lugar de 150 mg) pero la duración del efecto es la misma que la convencional (116). Igual que con el AMPD actualmente disponible, las usuarias de AMPD-SC reciben inyecciones cada tres meses. La eficacia y los efectos secundarios son también similares (116).

El AMPD-SC únicamente estará disponible en una jeringa Uniject previamente llenada. Un estudio en Polonia comprobó que las mujeres preferían administrarse inyecciones de AMPD-SC en casa con esta jeringa en lugar de recibirlas en el consultorio médico (117). PATH, que desarrolló y patentó la jeringa, dio licencia de la tecnología Uniject a Becton Dickinson (BD, por su sigla en inglés) en 1996. En este momento, Pfizer se encuentra en negociaciones con PATH y BD para distribuir el AMPD-SC en la jeringa Uniject en los países en desarrollo, con el respaldo de USAID (207, 232).

ración con aproximadamente 8% de las usuarias de AMPD. La amenorrea es también menos frecuente entre las usuarias de inyectables combinados mensuales que entre las de AMPD. Gran parte de las mujeres que suspenden el uso por razones relacionadas con el sangrado, reportan sangrado abundante, prolongado o irregular (271).

Para ofrecer mejor acceso a los inyectables combinados, el Programa de Tecnología Aprobada para

## Condomes

Cada vez más, las compañías están fabricando condones masculinos y femeninos en diferentes materiales para expandir la variedad y alentar su uso. Se están desarrollando condones masculinos en variedades diferentes del látex, y los condones femeninos, que antes se hacían de poliuretano, ahora se fabrican de látex.

Si bien los condones ofrecen la mejor protección contra la infección por el VIH, otros nuevos métodos de barrera actualmente en desarrollo, pueden proporcionar alguna protección, especialmente si se usan junto con microbicidas, cuando éstos estén disponibles. (Vea *INFO Reports*, "Microbicidas: Nuevo potencial de protección", enero de 2005). Estos nuevos métodos de barrera incluyen capuchones cervicales, dispositivos parecidos al diafragma y esponjas de uso más cómodo y fácil (vea el Suplemento en Internet: "Barreras vaginales" en <http://www.populationreports.org/prs/sm19/supplements/>).

### Condomes masculinos

Entre las nuevas formas de condones masculinos están los productos sintéticos sin látex, preferidos por muchos hombres. Para los hombres sensibles o alérgicos al látex, los nuevos materiales usados en la fabricación de condones incluyen el poliuretano y el estireno butileno etileno estireno (SEBS, por su sigla en inglés), un material sintético conocido bajo el nombre comercial de Tactylon®.

**Condomes masculinos sintéticos sin látex.** Los condones de poliuretano y SEBS tienen dos ventajas sobre los condones de látex. Su durabilidad previa a la venta es más larga y pueden utilizarse con lubricantes hechos a base de aceite, los cuales dañan los condones de látex (84). Algunos usuarios también indican que los condones sin látex tienen menos olor, se ajustan más cómodamente y son menos apretados, y transfieren el calor del cuerpo mejor que los de látex (84). Sin embargo, no se han realizado encuestas que confirmen estas opiniones.

Los condones de poliuretano han estado a la venta en EE.UU. desde 1995 (250). Los condones de SEBS aún no se han comercializado (70). En los países en desarrollo la disponibilidad de condones que no sean de látex es muy limitada. Una compañía colombiana, Natural Sensation, ha estado produciendo condones de poliuretano desde 1993, bajo la marca Unique® para hombres y Unisex® para hombres y mujeres. Estas marcas se venden por toda Latinoamérica (46).

Muchos estudios han examinado las diferencias entre los condones sintéticos sin látex y los condones de látex (45, 54, 84, 190, 234, 245, 255). Un análisis de datos de 10 estudios comparativos encontró que más usuarios preferían los condones sintéticos sin látex y dijeron que los recomendarían a otras personas. Sin embargo, varios condones sintéticos sin látex (Durex Avanti, eZ-on y Tactylon) se rompieron o se deslizaron con más frecuencia durante el coito o el retiro que los condones de látex (84). A pesar de presentar tasas más elevadas de estos problemas, la mayoría fueron tan eficaces como los condones de látex en la prevención del embarazo (84).

### Condomes femeninos

Muchas mujeres participantes en estudios de grupos focales indican que desean métodos anticonceptivos de barrera cuyo uso puedan controlar (97, 186). No obstante, el único

actualmente disponible, FC Female Condom® (antes conocido como Reality), se fabrica de poliuretano y es demasiado costoso para muchos programas o clientes de planificación familiar. Hay varios productos más nuevos fabricados de materiales más económicos, por ejemplo, el FC2, el condón femenino VA y el PATH Woman's Condom. En este momento se encuentran en ensayos clínicos.

**FC2 Female Condom.** El FC2 Female Condom es la segunda generación de este tipo de producto desarrollado por Female Health Company (FHC, por su sigla en inglés). Se basa en el Condón Femenino FC de poliuretano pero cuesta la mitad del precio. El FC2 se fabrica de látex sintético, más blando que el poliuretano, y se ensambla a través de un proceso de inmersión; una técnica menos costosa que el método de soldadura del poliuretano (137).

Se espera que el FC2 Female Condom pueda estar disponible en los países en desarrollo en 2005. Ya se ha completado la fase II de un ensayo clínico comparativo entre FC2 y el FC Female Condom original, y el producto está esperando el sello "CE" en Europa (indicativo de que un producto cumple con los estándares sanitarios y de seguridad). El fabricante planea asimismo someterlo para aprobación a la US FDA (137).

**Condón femenino VA.** El condón femenino VA, también conocido como Reddy y V-Amour, contiene una esponja suave que ayuda a mantenerlo en su lugar dentro de la vagina, en vez del anillo que emplea el FC Female Condom. Además su borde exterior tiene forma de V. Sus fabricantes, Medtech Products Ltd. e Intellx, Inc., lo introdujeron en Alemania y España en forma limitada en 2002, como el primer condón femenino de látex (180).

El condón femenino VA ha obtenido el sello CE y será comercializado en Europa Occidental y en Brasil, India y Sudáfrica a partir de 2005 (155, 180). CONRAD y Family Health Internacional (FHI, por su sigla en inglés) se encuentran en la fase II de ensayos clínicos del quinto rediseño del



En una fábrica en Colombia, una técnica somete a prueba un condón de poliuretano Unique. Este tipo de condones tiene mayor tiempo de durabilidad previa a la venta que los de látex.

## Nuevos condones

**Descripción:** Condones masculinos —Una funda hecha de materiales diferentes del látex que se coloca sobre el pene. Condones femeninos —Una funda hecha de látex que se introduce dentro de la vagina.

**Etapas de desarrollo:** Hay algunos ya en el mercado y otros en ensayos clínicos.

**Eficacia:** Probablemente similar a la de otros condones: 10 a 15 embarazos por cada 100 mujeres por año, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** Cubren el cuello uterino o el pene para bloquear el paso de los espermatozoides al canal cervical.

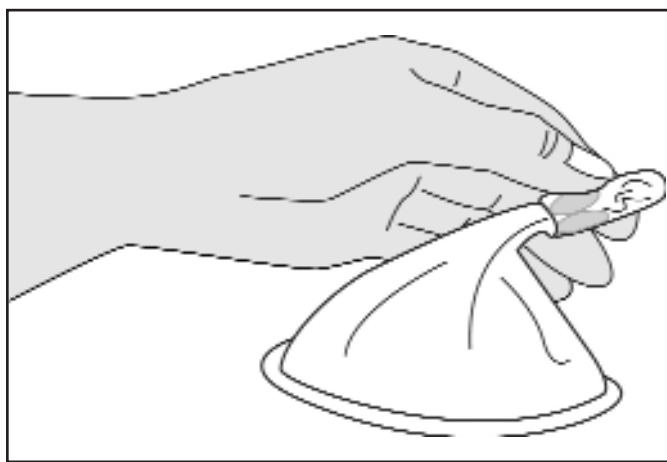
**¿Qué tienen de nuevo?** Están diseñados para expandir la variedad, alentar el uso, producir menos alergias o para que cuesten menos que otros métodos de barrera disponibles.



condón para determinar su eficacia y aceptabilidad (70, 79, 155). Después de completar estos estudios, el fabricante planea solicitar la aprobación de la US FDA (180).

**PATH Woman's Condom.** PATH ha estado desarrollando un nuevo condón femenino desde 1998. Ha sometido a pruebas 50 diferentes prototipos para determinar la facilidad de inserción, confort, estabilidad, diseño y costo. El producto final tiene una cápsula soluble para facilitar la inserción, una funda de condón de poliuretano y un anillo exterior flexible que permite que su tamaño sea casi universal. Una vez colocado, las secciones con espuma de uretano sobre la funda del condón permiten que éste se adhiera ligeramente a las paredes vaginales para evitar que se mueva cuando está en uso (24, 25).

En 2004 PATH concluyó un estudio con 60 parejas durante 180 veces de uso del producto en México, Sudáfrica y Tailandia. Según los resultados, 98% de mujeres y 99% de sus parejas estaban satisfechas con respecto a cómo se sentía el condón (23). Actualmente se está realizando en EE.UU., con apoyo de CONRAD, la fase I de ensayos clínicos para evaluar la seguridad y aceptabilidad del PATH Woman's Condom comparado con el FC Female Condom original y se prevé que concluyan a mediados de 2005. PATH espera obtener la aprobación de la US FDA en 2007 (23, 24).



El Condón para Mujeres de PATH, aún en desarrollo, está diseñado para inserción fácil, tamaño casi universal y costo razonable —factores que muchas mujeres consideran importantes en un método de barrera.

# Métodos basados en el conocimiento de la fertilidad

Dos nuevas variantes de los métodos basados en el conocimiento de la fertilidad —el Método de Días Fijos™ y el Método de Dos Días™— ayudan a las mujeres a llevar la cuenta de sus días fértiles. Incorporar éstos u otros métodos basados en el conocimiento de la fertilidad dentro de los servicios de planificación familiar puede atraer particularmente a las parejas que no desean utilizar métodos clínicos o que dependen de suministros, ya sea por convicciones personales, restricciones económicas, falta de acceso a otros anticonceptivos u otros motivos (161, 233). Ambos métodos han sido desarrollados por el Instituto de Salud Reproductiva (IRH, por su sigla en inglés) de la Universidad de Georgetown, con el apoyo de USAID.

Los métodos de planificación familiar basados en el conocimiento de la fertilidad dependen del compromiso y la cooperación de los dos miembros de la pareja para evitar el sexo sin protección durante el período fértil de la mujer. La participación del hombre es indispensable para poder usar eficazmente estos métodos (121, 165). Por ello, no son prácticos para las parejas que no tienen comunicación respecto al sexo. Las mujeres que carecen del poder de decidir cuándo tener relaciones tampoco son buenas candidatas para utilizar estos métodos (99).

## Método de Días Fijos

Las parejas pueden usar el Método de Días Fijos para identificar los días probablemente fértiles y limitar el sexo sin protección a los días en que no es probable que la mujer conciba. Para facilitar que la mujer lleve la cuenta de sus días fértiles, los creadores del método idearon un collar de cuentas de colores llamado Collar del Ciclo™, que representa el ciclo menstrual de la mujer. Para usar el Collar

## Nuevos métodos basados en el conocimiento de la fertilidad

**Descripción:** Llevar control de los días fértiles y evitar el sexo sin protección en esos días.

**Etapas de desarrollo:** Están incluidos en algunos programas.

**Eficacia:** Método de Días Fijos —12 embarazos por cada 100 mujeres por año, con el uso típico. Método de Dos Días —14 embarazos por cada 100 mujeres por año, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** Evitan el coito sin protección durante los días que se identifican como probablemente fértiles.

**¿Qué tienen de nuevo?** Ofrecen formas más simples de llevar el control de los días fértiles, con el uso de cuentas de colores o anotando las secreciones en un diario.



Para utilizar el Método de Días Fijos, una mujer evita el sexo sin protección del día 8 al día 19 de su ciclo. Las cuentas de colores (Collar del Ciclo) le ayudan a contar sus días fértiles. La participación del hombre es crucial para la eficacia del método.

del Ciclo, la mujer hace pasar un anillo de goma de una cuenta a la siguiente cada día, y así identifica en qué parte de su ciclo se encuentra. Las cuentas de colores indican si está en un día fértil o infértil. Cuando el anillo de goma está sobre una cuenta blanca, indica que es un día fértil y, por lo tanto, la pareja debe evitar el sexo sin protección.

El Método de Días Fijos se basa en el momento llamado la “ventana fértil” durante el ciclo menstrual de la mujer (varios días antes de la ovulación y unas horas después), que es cuando ella puede quedar embarazada. El momento de la ovulación varía de una mujer a otra y entre los ciclos de la misma mujer. Los creadores del Método de Días Fijos utilizaron una simulación computarizada que tomaba en cuenta esta variación para determinar cómo proporcionar la máxima protección contra el embarazo a las usuarias, minimizando al mismo tiempo el número de días que se debe evitar el sexo sin protección. Sus análisis llegaron a la conclusión de que el período fértil probablemente ocurre entre los días 8 y 19 del ciclo menstrual (16, 260).

El Método de Días Fijos funciona mejor para las mujeres cuyos ciclos menstruales duran generalmente (al menos 10 de cada 12 ciclos) entre 26 y 32 días (16). El método no es eficaz para las mujeres que tienen ciclos más cortos o más largos, porque la ovulación puede ocurrir fuera del período entre los días 8 a 19. Algunas mujeres pueden creer que sus ciclos son regulares; pero no lo son. Mediante la evaluación inicial y el monitoreo, los proveedores de planificación familiar pueden ayudar a identificar qué mujeres podrían usar este método en forma más eficaz (213).

**Eficacia.** Para las mujeres con ciclos regulares (entre 26 y 32 días de duración) el Método de Días Fijos es tan eficaz como los métodos de barrera. En un ensayo clínico realizado en Bolivia, Perú y Filipinas, solamente de mujeres con ciclos regulares, el uso típico del Método de Días Fijos dio como resultado 12 embarazos por cada 100 mujeres en un año de uso. El uso típico incluye la abstinencia o el uso de condones, el retiro, o ningún método durante los días fértiles. Entre

Georgetown University, Institute for Reproductive Health

quienes usaron el método correctamente (absteniéndose del sexo durante los días fértiles), 5 de cada 100 mujeres quedaron embarazadas en un año (16).

### Método de Dos Días

El Método de Dos Días ayuda a las mujeres a determinar si un día determinado es fértil observando la presencia o ausencia de secreciones cervicales. El método se basa en el hecho de que las secreciones cervicales de una mujer son clave para su fertilidad. Sin ellas, los espermatozoides tendrían dificultad para trasladarse hasta el óvulo (37, 176).

El Método de Dos Días es apropiado para mujeres con ciclos de cualquier duración, independientemente de su regularidad (15). Las parejas que pueden usar con éxito este método son las que pueden evitar el sexo sin protección por 10 a 15 días de cada ciclo.

Para usar el Método de Dos Días, una mujer debe hacerse dos preguntas cada día: (1) “¿Advertí hoy alguna secreción?” y (2) “¿Advertí ayer alguna secreción?” Si observó secreciones de cualquier tipo, hoy o ayer, debe considerar que está fértil y evitar el sexo sin protección. Si no observó secreciones cervicales durante dos días consecutivos, sería improbable quedar embarazada si tuviera relaciones sexuales hoy (15, 274).

El Método de Dos Días se desarrolló para ofrecer una técnica de identificación de los días fértiles más sencilla que el Método de la Ovulación Billings o el método sintotérmico, que también se basan en la observación de las secreciones cervicales (109). Las usuarias de estos otros dos métodos tienen que ser capaces de diferenciar las múltiples características de sus secreciones cervicales (color, textura y apariencia general), interpretar correctamente los cambios en los patrones de secreción u observar también los cambios de la temperatura basal del cuerpo.

**Eficacia.** En un ensayo clínico del Método de Dos Días realizado en Guatemala, Perú y Filipinas, los resultados del uso típico del método fueron 14 embarazos por cada 100 mujeres en un año. Entre las mujeres que usaban el método correctamente (absteniéndose del sexo en los días fértiles), 4 de cada 100 quedaron embarazadas en un año (15). Después de la consejería inicial, la mayoría de participantes (96%) podían detectar la presencia o ausencia de secreciones cervicales. No obstante, las tasas de continuación al cabo de un año eran solamente cerca de 53%. De las participantes que no completaron el estudio (el grupo más grande), se pidió a cerca del 16% que se retirara del estudio porque sus ciclos eran demasiado largos para los criterios del estudio, o porque no podían cumplir con el protocolo. Otro 10% de participantes abandonó porque quedaron embarazadas y las restantes dejaron el estudio por otras razones (15). ❖❖

*Seasonale, un nuevo AO de uso continuo, viene en paquetes para 3 meses. La mujer toma una píldora activa cada día por 84 días y luego toma las píldoras inactivas durante 7 días. Los AO de uso continuo reducen el número de días de sangrado y otros efectos secundarios.*



Barr Labs

## Nuevos anticonceptivos orales

**Descripción:** Productos de uso continuo y píldoras que contienen nuevos progestágenos.

**Etapa de desarrollo:** Comercializados.

**Eficacia:** Similar a otros AO combinados (6 a 8 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso, con el uso típico). Posiblemente los AO de uso continuo sean más eficaces.

**Cómo funcionan:** Liberan sólo progestágeno o progestágeno con estrógeno impidiendo la ovulación, espesando el moco cervical y suprimiendo la proliferación endometrial.

**¿Qué tienen de nuevo?** El uso continuo de la píldora disminuye a cuatro el número anual de ciclos menstruales y reduce los efectos secundarios. Los nuevos progestágenos pueden reducir los efectos secundarios.



## Anticonceptivos orales

Las compañías farmacéuticas introducen periódicamente nuevas formulaciones de AO, generalmente con el afán de reducir los efectos secundarios e incrementar las tasas de continuación, sin perder su alta eficacia. Los AO recientemente introducidos incluyen una formulación específica de uso continuo, un AO combinado que contiene un nuevo progestágeno y un nuevo AO sólo de progestágeno.

### Anticonceptivos orales de uso continuo

Cada vez más expertos en salud reproductiva están cuestionando la necesidad del sangrado mensual de privación, que se presenta en usuarias de AO mientras toman las siete píldoras inactivas o no toman píldoras por siete días durante el ciclo mensual (124, 242). Según las nuevas investigaciones, las mujeres pueden usar en forma segura y eficaz muchos AO monofásicos continuamente por unos cuantos ciclos seguidos, omitiendo las píldoras inactivas (8, 163, 237, 238). (“Monofásico” significa que cada píldora activa del ciclo contiene la misma cantidad de hormonas.)

El régimen mensual de 21 píldoras activas que contienen estrógeno y progestágeno, seguidas de 7 píldoras inactivas, se creó para permitir el sangrado mensual de privación y para replicar los ciclos menstruales espontáneos (58). Tomar continuamente las píldoras activas permite a las mujeres reducir el número de veces que ocurre el sangrado mensual cada año y reducir el número de días de sangrado (162). Los AO de uso continuo también reducen significativamente los efectos secundarios asociados con el retiro de la hormona, incluyendo jaquecas, dolores de cabeza, síndrome premenstrual, cambios de temperamento y sangrado mensual abundante o doloroso, que afectan a las mujeres principalmente en los días en que toman las píldoras inactivas (237, 238).

Las mujeres que toman AO continuamente tienen casi el doble de probabilidades que las mujeres que usan el régimen convencional de tener sangrado entre períodos, lo cual lleva a muchas a discontinuar su uso. Sin embargo, el sangrado entre períodos y las manchas disminuyen después de unos ocho o nueve meses de uso (8, 162). Los investigadores han estudiado varios AO para uso continuo con diferentes resultados en cuanto al control del sangrado entre períodos y otros efectos secundarios (50, 163, 211).

Seasonale® es una formulación que viene en un paquete específicamente para uso continuo y está aprobada por la

US FDA. Contiene 150 µg del progestágeno levonorgestrel y 30 µg del estrógeno etinil estradiol. Las usuarias de Seasonale toman una píldora diaria por 84 días (12 semanas) y luego toman píldoras sin hormonas durante 7 días. Sólo 10 meses después de que el producto estuvo disponible, había sido recetado a 260.000 personas en los EE.UU. (73). Quienes lo desarrollan, Barr Laboratories, planean solicitar su aprobación en otros países (60).

### Anticonceptivo oral combinado de drospirenona

La drospirenona es el nuevo progestágeno que contiene el AO combinado Yasmin®, desarrollado por Schering AG. Yasmin contiene 3 mg de drospirenona y 30 µg del estrógeno etinil estradiol (EE). Yasmin fue aprobado por la US FDA en 2001 y ahora se encuentra disponible en Australia, EE.UU. y Europa.

Las píldoras de drospirenona/EE son casi tan eficaces como otros AO combinados en el primer año de uso (108, 182). La drospirenona, un progestágeno único, brinda muchos beneficios a algunas mujeres además de evitar el embarazo (211, 243). Los ensayos clínicos sugieren que la drospirenona/EE podría reducir en algunas mujeres ciertas condiciones que padecen como el acné y el crecimiento excesivo de pelo. Algunos ensayos clínicos han encontrado que la drospirenona/EE causa menos retención de líquido y, por lo tanto, menos aumento de peso ligado a ella, que otros AO (108, 177). Entre los hallazgos de otros ensayos figura el que algunas usuarias tienen una mayor sensación de bienestar (13, 149, 201).

Los efectos secundarios de la drospirenona/EE son similares a los de otros AO combinados e incluyen dolor de cabeza, dolor mamario, náuseas y dolor abdominal (108). Reportes de varios casos de tromboembolismo venoso en el Reino Unido despertaron preocupaciones acerca de que la drospirenona aumentaba el riesgo (208). Sin embargo, no existe evidencia epidemiológica de que las usuarias de AO combinados que contienen drospirenona enfrenten un mayor riesgo de tromboembolismo venoso que las usuarias de otros AO combinados (103).

### Anticonceptivo oral sólo del progestágeno desogestrel

El desogestrel es el progestágeno que contiene la nueva píldora Cerazette®, desarrollada por Organon. Está disponible sobre todo en Brasil, Ecuador, Hong Kong, México y algunos países de Europa Occidental (114). Organon no ha decidido si solicitará aprobación de la US FDA para Cerazette (138).

Las usuarias deben tomar una píldora diaria que contiene 75 µg de desogestrel. A diferencia de otras píldoras sólo de progestágeno, que primordialmente espesan el moco cervical para impedir que los espermatozoides lleguen al óvulo, la principal acción del desogestrel es impedir la ovulación (78, 132). Además, el desogestrel es único entre las píldoras sólo de progestágeno porque una mujer puede tomar una píldora hasta 12 horas más tarde sin reducir su eficacia (132). En contraste, la eficacia de otras píldoras sólo de progestágeno puede comprometerse si se las toma con un retraso de apenas 3 horas (basado en los niveles hormonales) (33).

En los ensayos clínicos hubo cerca de 0,2 embarazos por cada 100 mujeres (2 embarazos en 1.000 mujeres) usando correctamente el desogestrel en el primer año de uso, una tasa similar a la de los AO combinados (51). Algunos investigadores, sin embargo, cuestionan si existe suficiente evidencia para afirmar que el desogestrel es tan eficaz como los AO combinados, porque no se han completado suficientes ensayos clínicos comparativos entre el desogestrel y los AO combinados (72). ❖❖

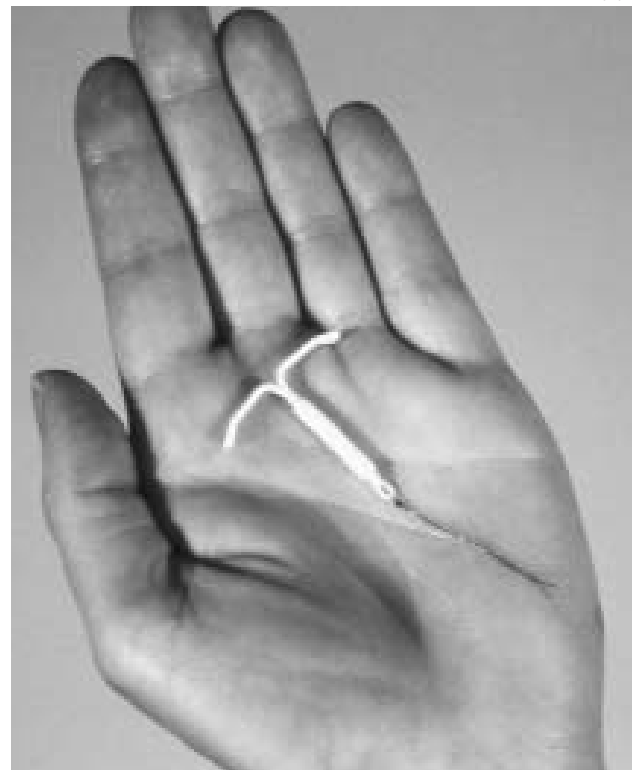
## Dispositivos intrauterinos

Los nuevos DIU hoy en el mercado son más fáciles de colocar y extraer, y reducen problemas como la expulsión, el dolor y el sangrado. Estos avances podrían traer como resultado la mayor aceptación y uso de los DIU (53, 268). Entre los nuevos productos están el sistema intrauterino (SIU) (un tipo de DIU que libera gradualmente un progestágeno, que torna la menstruación más escasa y menos dolorosa (11)) y el DIU sin armazón rígido GyneFix®, que se fija en la pared del útero.

### Un SIU que libera progestágeno

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel —comercializado con el nombre de Mirena (o LevoNova® en Escandinavia)— entró por primera vez en el mercado de Finlandia en 1990. En los últimos 15 años, su uso ha sido aprobado en más de 100 países; la US FDA aprobó Mirena en 2000 (188). En 2004, sus creadores — Population Council y la compañía farmacéutica Leiras Oy (ahora Shering Oy)— establecieron la Fundación Internacional de Acceso a Anticonceptivos, que suministrará el método a las organizaciones del sector público gratis o a muy bajo costo, a fin de incrementar el acceso a la anticoncepción para las mujeres en los países en desarrollo (189).

El SIU de levonorgestrel libera inicialmente 20 µg de la hormona por día. La US FDA lo ha aprobado por cinco años de uso (223). Es mucho más eficaz que los DIU de cobre que contienen 250 mm<sup>2</sup> de cobre o menos, como Nova-T; pero no más eficaz que los DIU con más de 250 mm<sup>2</sup> de cobre



Mirena es un nuevo tipo de DIU que libera el progestágeno levonorgestrel en forma gradual. Con los DIU liberadores de progestágeno, la menstruación es más escasa y menos dolorosa. El uso de Mirena ha sido aprobado por 5 años en más de 100 países.

(82). El SIU de levonorgestrel es también casi igual de eficaz que la esterilización femenina pero, a diferencia de ésta, es fácil de revertir (223). Los estudios muestran que 0,1 a 0,2 de cada 100 mujeres (1 a 2 entre 1.000 mujeres) que usan el SIU de levonorgestrel, estando éste bien colocado, quedan embarazadas en el primer año de uso. Después de 5 años de uso, esta cifra es de 0,5 a 1,1 por cada 100 mujeres (11, 99).

Los efectos secundarios se parecen a los de otros métodos anticonceptivos hormonales. En un ensayo comparativo aleatorio, las usuarias del SIU de levonorgestrel reportaron tasas bastante más elevadas de acné, mareos, dolores de cabeza, sensibilidad mamaria, náuseas y vómitos, aumento de peso y quistes ováricos (223).

En los primeros tres meses de uso, el SIU de levonorgestrel también produce alteraciones del sangrado, incluyendo sangrado entre períodos y manchas. Con el tiempo, el dispositivo causa menos sangrado que los DIU portadores de cobre (183, 223, 240). El sangrado abundante o prolongado es considerablemente menos frecuente, y la amenorrea es bastante más común entre las usuarias del SIU de levonorgestrel que entre las que usan los DIU portadores de cobre (11, 244). Entre 20% y 50% de usuarias tienen amenorrea al cabo del año (27, 104, 147). Las mujeres también pueden emplear el SIU de levonorgestrel como tratamiento para el sangrado abundante y prolongado o el dolor de los cólicos menstruales, y para algunas mujeres podría ser una alternativa útil a la histerectomía (110).

La organización investigadora belga Control está desarrollando un SIU liberador de levonorgestrel en forma de T, llamado Femilis™, con una versión pequeña para mujeres que nunca han estado embarazadas (y tienen úteros más pequeños), llamada Femilis Slim. Su intención es simplificar los procedimientos de inserción mediante una "técnica de empuje" que no requiere émbolo, como en el caso de Mirena. Femilis y Femilis Slim podrían ser colocados por proveedores de salud capacitados que no efectúan a menudo inserciones de DIU (266).



### Los DIU sin armazón rígido

El DIU sin armazón (fabricado sin la estructura rígida de plástico en forma de T, común a la mayoría de otros tipos de DIU) está compuesto por varios cilindros (vainas) de cobre enhebrados sobre un hilo. Se fija a un centímetro de profundidad en el fondo del útero (parte superior). El propósito de este diseño es provocar menos dolor y sangrado que los dispositivos con armazón (154).

GyneFix, el DIU sin armazón más reciente, fue introducido en Europa a principios de los años noventa, después de 15 años de investigaciones para mejorar la inserción y la fijación en la pared del útero (64, 264). También se encuentra disponible en China y a través de los programas Marie Stopes Internacional en Latinoamérica, Asia y África.

## Nuevos dispositivos intrauterinos

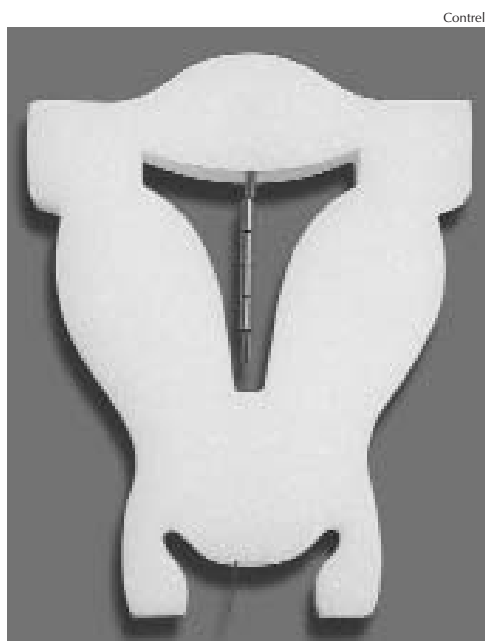
**Descripción:** DIU liberadores de progestágeno y DIU sin el armazón convencional en forma de T.

**Etapa de desarrollo:** En el mercado.

**Eficacia:** 0,1 a 2,5 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso, con el uso típico.

**Cómo funcionan:** Estimulan una respuesta inflamatoria estéril en la cavidad uterina que es tóxica para los espermatozoides. Los DIU liberadores de progestágeno, además, espesan el moco cervical y suprimen la proliferación endometrial.

**¿Qué tienen de nuevo?** Los DIU liberadores de progestágeno ocasionan sangrado considerablemente menor que los DIU de cobre convencionales. También pueden utilizarse para tratar flujos menstruales abundantes o excesivos. Las nuevas formas de DIU pueden reducir los incidentes de expulsión, el dolor y el sangrado.



*Los DIU sin armazón, como GyneFix, no tienen la estructura rígida de plástico en forma de T de los DIU convencionales. Consisten, más bien, en varios cilindros (vainas) de cobre enhebrados sobre un hilo. El dispositivo se fija a una distancia de penetración de un centímetro en el fundus uterino.*

Su creador planea solicitar la aprobación de la FDA para uso en EE.UU. (263).

Estudios no comparativos a menor escala muestran resultados prometedores para GyneFix en la reducción de la pérdida de sangre menstrual y las tasas de discontinuación (12, 264). Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios con GyneFix aún no respaldan claramente los beneficios previstos (174). Las tasas de expulsión han sido más altas que las observadas en los primeros ensayos clínicos (64, 154).

El DIU sin armazón requiere una técnica de inserción completamente distinta de la del DIU con armazón, además de un alto grado de habilidad técnica para insertarlo (154, 232, 262). Los proveedores tienen dificultad para insertarlos incluso usando un nuevo mecanismo de inserción, desarrollado por el fabricante para simplificar este proceso (42). El DIU sin armazón tiene menos probabilidades de ser expulsado cuando lo inserta un proveedor con experiencia (262).

Otro DIU sin armazón que está desarrollándose, FibroPlant-LNG, libera el progestágeno levonorgestrel. Como está basado en el diseño de GyneFix, este DIU también debe fijarse en el fondo uterino. FibroPlant-LNG libera 14 µg de levonorgestrel diarios y evita el embarazo por al menos tres años (268).

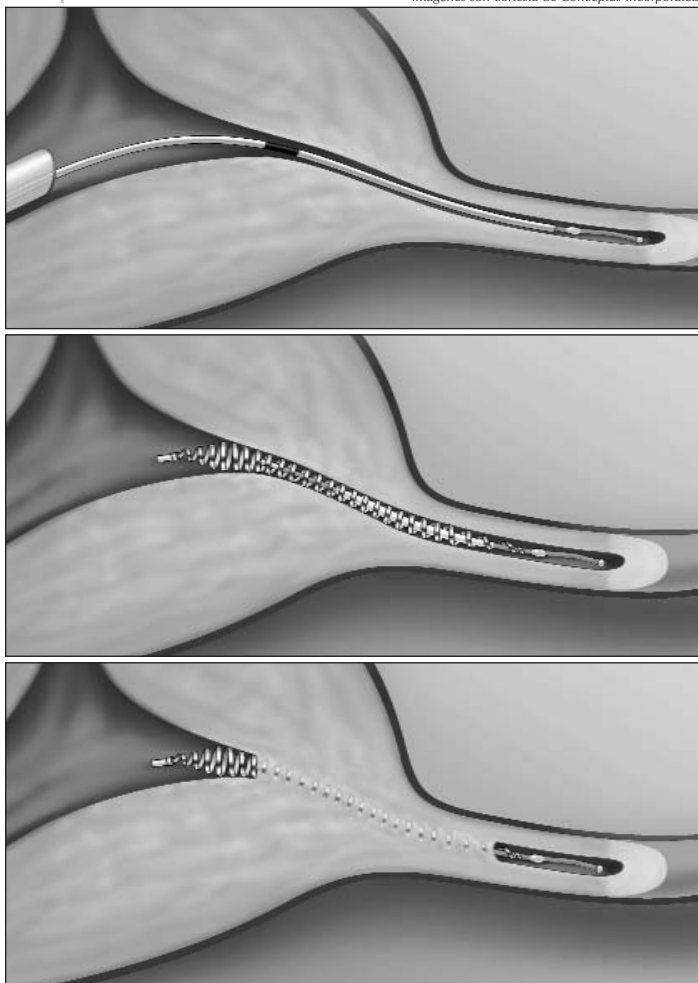
Los primeros estudios sugieren que FibroPlant-LNG podría gozar de gran aceptabilidad y reduciría el sangrado (12, 267). Por ejemplo, un estudio piloto de 109 mujeres cerca de la menopausia mostró que pocas mujeres experimentaban efectos secundarios hormonales, como sangrado irregular y manchas, incluso durante los primeros tres meses siguientes a la inserción; dichos factores contribuyeron a una tasa de continuación de 98% después del primer año de uso entre las mujeres del estudio (265, 267, 268). ❖❖

# Esterilización femenina transcervical

Los investigadores están buscando nuevos métodos de anti-concepción permanente para las mujeres, que brinden protección comparable a la de la esterilización quirúrgica; pero que sean más seguros o más fáciles de proveer. Los nuevos avances se enfocan en los métodos transcervicales, es decir, métodos que llegan a las trompas de Falopio a través de la vagina y el útero. Éstos incluyen químicos, como la quinacrina, y tapones, como el procedimiento Adiana. Los microinsertos, como Essure® ya están disponibles en el mercado.

Actualmente, la mayor parte de procedimientos de esterilización femenina implican la ligadura de trompas, en la cual éstas se cortan o bloquean quirúrgicamente aplicando clips, anillos o una fuente de calor. Los dos procedimientos quirúrgicos más comunes son la minilaparotomía y la laparoscopia. Estas técnicas requieren profesionales médicos experimentados y condiciones estériles. La minilaparotomía se realiza bajo anestesia local y la laparoscopia bajo anestesia general (168). Los métodos más recientes, dado que no involucran cirugía, pueden hacer la esterilización más accesible (269).

Imágenes son cortesía de Conceptus Incorporated



El nuevo método de esterilización femenina llamado Essure es un dispositivo en forma de resorte (muelle), que se inserta a través del útero en las trompas de Falopio. El tejido de cicatrización que se forma bloquea el paso de los óvulos a través de las trompas.

## Essure: un microinserto

El microinserto Essure (antes llamado STOP), desarrollado por la firma estadounidense Conceptus, es un dispositivo en forma de resorte (muelle) que un profesional clínico capacitado, usando un histeroscopio, inserta a través de la vagina dentro del útero y luego en cada trompa de Falopio. En los siguientes tres meses posteriores al procedimiento, el tejido de cicatrización crece dentro del dispositivo. Este tejido bloquea permanentemente las trompas, de manera que los espermatozoides no pueden pasar a través de ellas para fertilizar el óvulo (252).

La inserción puede realizarse con anestesia local, como paciente externa en menos de una hora, y el retorno a las actividades normales es rápido (55, 127). No obstante, es indispensable que los profesionales clínicos tengan experiencia con la histeroscopia para colocar el microinserto en forma apropiada.

En los ensayos clínicos, en algunas mujeres hubo que realizar dos intentos antes de lograr insertarlo, pero definitivamente la inserción tuvo éxito en 90% a 95% de los casos (55, 126, 246). Las razones más frecuentes para que el procedimiento falle son la obstrucción tubárica y la estenosis, estrechamiento o constricción de la trompa de Falopio. Siempre se debe confirmar si Essure está bien colocado, generalmente con una radiografía o ecografía tres meses después de la inserción (126, 241).

Una vez insertado en forma correcta, Essure parece tener por lo menos la misma eficacia que la esterilización quirúrgica (52). Las mujeres tienen que utilizar un método anticonceptivo temporal durante los tres meses siguientes a la inserción para permitir que crezca el tejido de cicatrización. Una vez que éste se ha formado, Essure no es reversible (252). Cerca de tres cuartas partes de las mujeres experimentan un poco de dolor después del procedimiento (127).

Essure ha sido aprobado por agencias reguladoras en Europa así como en Australia, Canadá, Indonesia, Singapur, Turquía y los EE.UU. (52, 55, 278). Sin embargo, es muy improbable que se introduzca en los países en desarrollo a corto plazo, debido al alto costo y la complejidad del histeroscopio requerido para la inserción (206).

## Quinacrina: un compuesto químico

La quinacrina es un compuesto químico en forma de gránulos que, cuando se inserta dentro del útero, trae como resultado la esterilización permanente al producir cicatrices para bloquear las trompas de Falopio (286). Este método puede ser proporcionado por la mayoría de proveedores de salud capacitados y no requiere la presencia de un médico (105).

El uso de quinacrina ya está aprobado por la US FDA para el tratamiento antimalárico oral y está disponible en todo el mundo. Los investigadores han estado estudiando la quinacrina como esterilizante en el transcurso de los últimos 20 años en muchos países, incluyendo Chile, Egipto, India, Indonesia, Irán, Malasia y Vietnam (4, 18, 36, 75, 77, 105, 230, 286). Sin embargo, su aprobación por la US FDA y otras agencias para utilizarla como método de esterilización, dependerá de los resultados de las evaluaciones de seguridad y los estudios toxicológicos. Tales estudios ya están en curso, además de los ensayos clínicos aprobados por la US FDA. Un ensayo clínico de fase I concluyó en 2003 (140), y se planea realizar ensayos adicionales (139, 226).

La tasa exacta de eficacia de la quinacrina como agente esterilizante está en discusión porque diferentes procedimientos de inserción dan como resultado diferentes tasas.



Claudia Ramos de Carvalho Ferreira

*Una proveedora de salud le explica a una cliente cómo se aplica la quinacrina. Este compuesto químico en forma de gránulos se inserta dentro del útero y produce la esterilización como resultado de cicatrices que bloquean las trompas de Falopio.*

Una revisión de estudios llegó a la conclusión de que la tasa de embarazo es de uno o dos embarazos por cada 100 mujeres después de dos años de uso (129, 287) —menos eficaz que la esterilización quirúrgica. Un estudio que incluyó todo tipo de procedimientos de inserción de quinacrina, independientemente de cuán capacitado era el proveedor, encontró que 9,8 de cada 100 mujeres quedan embarazadas dentro de los cinco años de uso (227).

En su mayoría, los efectos secundarios que se reportan después de la inserción son cortos y leves. Incluyen dolor abdominal inferior, dolor de cabeza, mareos, dolor de espalda, escozor o irritación vaginal, secreción vaginal y fiebre. Algunas mujeres mencionan cambios en los patrones menstruales, generalmente disminución del sangrado (75, 229, 230). Las complicaciones serias relacionadas con la quinacrina parecen ser menos que en el caso de la esterilización quirúrgica (105, 128).

La seguridad de la quinacrina como método de esterilización aún se cuestiona (32). FHI está realizando investigaciones, incluidos estudios toxicológicos, para determinar si el uso intrauterino del compuesto plantea un riesgo de cáncer. Se prevé tener los resultados para 2007 (32, 226). El seguimiento a largo plazo, realizado en 1995 a 1996, de casi 1.500 mujeres chilenas a quienes se aplicó el procedimiento de esterilización con quinacrina, no encontró aumento del riesgo de cáncer hasta 19 años más tarde (228).

Algunas agrupaciones de defensa de los derechos de la mujer se oponen al uso de quinacrina con varios argumentos, entre ellos: que no se hicieron estudios toxicológicos, ni estudios en animales antes de los ensayos clínicos, lo cual es parte del procedimiento de investigación estándar; que los ensayos clínicos a gran escala se iniciaron antes de completar estudios menores de seguridad; y que en algunos lugares no se informó a las mujeres de su naturaleza experimental, ni se les ofreció otros anticonceptivos (34, 184, 185). Si los ensayos clínicos y toxicológicos actuales demuestran que la quinacrina es segura y eficaz, esta evidencia podría ayudar a refutar dichas objeciones (226).

## El procedimiento Adiana

Adiana es un procedimiento de esterilización transcervical en el cual un profesional clínico introduce un catéter a través de un histeroscopio dentro de la trompa de Falopio y utiliza el catéter para aplicar energía de radiofrecuencia baja, creando una lesión superficial. Luego el profesional clínico coloca un implante poroso de plástico, denominado matriz, dentro de la lesión. La matriz permanece en la trompa de Falopio y el tejido circundante crece en su interior durante las siguientes 12 semanas. Este tejido ocasiona la oclusión total de la trompa de Falopio.

En vista de que el histeroscopio que se requiere es muy costoso, no es muy probable que el procedimiento Adiana se introduzca en los países en desarrollo en el futuro próximo. Actualmente se están realizando ensayos clínicos, y Adiana Inc., los creadores del método, esperan obtener la aprobación de la US FDA en 2005 (21, 194). ❖❖

## Esterilización transcervical

**Descripción:** Procedimientos que evitan el embarazo en forma permanente llegando a las trompas de Falopio a través de la vagina y el útero para bloquearlas.

**Etapas de desarrollo:** Hay algunos métodos en el mercado y otros en estudios clínicos.

**Eficacia:** 0,2 a 2 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso.

**Cómo funcionan:** Bloquean el paso del óvulo que desciende por la trompa de Falopio.

**¿Qué tienen de nuevo?** Procedimientos de esterilización para las mujeres que no requieren intervención quirúrgica.



# Anticonceptivo hormonal para hombres

La anticoncepción hormonal para hombres ha estado en etapas clínicas de desarrollo por casi dos décadas, y hoy se ha llegado a la fase III de los ensayos clínicos en China (253). Esta técnica utiliza testosterona o una combinación de testosterona y un progestágeno para suprimir la producción de espermatozoides. Al agregar testosterona al sistema masculino, los niveles de testosterona disminuyen en los testículos, trayendo como resultado la reducción de la producción de espermatozoides (6).

Píldoras, parches, inyecciones e implantes han sido sometidos a prueba para entregar varias formulaciones de testosterona (159). En los ensayos clínicos, las formulaciones inyectables parecen tener mayor eficacia en suprimir la producción de espermatozoides (159, 172, 257).

Si los ensayos clínicos tienen éxito, un método anticonceptivo hormonal para hombres podría estar disponible en China en el 2006, y en otros países algunos años más tarde (171). Una vez en el mercado, este nuevo método hormonal ofrecería a los hombres una opción de anticoncepción reversible y eficaz, aparte de los condones. También se encuentran en desarrollo anticonceptivos masculinos de largo plazo pero potencialmente reversibles, cuya atención se centra en tener acceso al conducto deferente para bloquear el paso de los espermatozoides (vea el recuadro de la pág. 19).

## Ensayos revolucionarios proporcionan evidencia

Dos ensayos clínicos internacionales a gran escala suministraron evidencia inicial de que la testosterona puede suprimir suficientemente la producción de espermatozoides para servir como anticonceptivo viable. En el primer estudio, efectuado en siete países entre 1986 y 1990, participaron 271 hombres a quienes se administró inyecciones semanales de 200 mg del compuesto hormonal enantato de testosterona (275). El segundo estudio en nueve países en 1994, involucró a 399 hombres a quienes se administró el mismo compuesto, de acuerdo al mismo cronograma (276).

Estos estudios, patrocinados por la OMS en colaboración con CONRAD, dejaron establecido que los métodos hormonales funcionarían para los hombres y también definieron el nivel al cual los conteos espermáticos debían reducirse para evitar que las parejas de los hombres quedaran embarazadas. Asimismo, el segundo estudio estableció que un anticonceptivo hormonal podría ser eficaz —aproximadamente un embarazo entre las parejas de cada 100 hombres por año de uso, cuando se suprime en forma adecuada la producción de espermatozoides (276).

## Anticonceptivo hormonal para hombres

**Descripción:** Probablemente una inyección mensual o bimensual o un implante que contengan una combinación de testosterona y un progestágeno.

**Etapas de desarrollo:** En las fases II y III de los ensayos clínicos.

**Eficacia:** Probablemente menos de 1,4 embarazos entre las parejas de cada 100 hombres por año de uso.

**Cómo funcionan:** Impiden la producción de espermatozoides.

**¿Qué tienen de nuevo?** Ofrecen a los hombres otro método eficaz y reversible de control de la fertilidad.

## Formulaciones sólo de testosterona

Si la fase III de los ensayos clínicos que se están realizando en China confirma los resultados de la fase II (90), China podría convertirse en el primer país que registre un método anticonceptivo hormonal para hombres y lo ofrezca a través del programa nacional de planificación familiar (253). Mil hombres chinos de 10 centros están recibiendo una dosis inicial de 1.000 mg de una formulación de testosterona, undecanoato de testosterona (UT), seguida de 500 mg del mismo, en dosis administradas ya sea cada cuatro o cada seis semanas durante dos años. El UT está entre las preparaciones de testosterona más nuevas y que han tenido más éxito. Su acción es más prolongada que la de otros compuestos como el enantato de testosterona, y permite que los hombres reciban inyecciones bimensuales o mensuales en lugar de cada semana (284).

La testosterona por sí sola no suprime la producción de espermatozoides en los hombres no asiáticos en forma tan eficaz como en los hombres asiáticos y, por lo tanto, en otras regiones cualquier anticonceptivo hormonal masculino probablemente tendría que combinar testosterona con otro compuesto hormonal, a fin de aumentar la eficacia (276). Los estudios no han podido indicar exactamente la causa de esta diferencia de eficacia entre hombres asiáticos y otros hombres (120, 156, 256).

Los dos desafíos principales aún pendientes para desarrollar otros anticonceptivos hormonales para hombres son la necesidad de inyecciones frecuentes y la incapacidad de suprimir la producción de espermatozoides uniformemente en todos los usuarios (89). A fin de superarlos, los investigadores están examinando formulaciones de testosterona de efecto más prolongado así como formulaciones hormonales combinadas.

## Formulaciones combinadas

Combinar la testosterona con compuestos como los progestágenos o análogos hormonales liberadores de gonadotropina (GnRH) acelera y mejora la supresión de la producción de espermatozoides y permite usar menos testosterona, lo cual reduce los efectos secundarios inducidos por esta hormona (172, 257). Para encontrar la mejor acción anticonceptiva, investigadores de varios países del mundo están realizando ensayos clínicos a menor escala con las fórmulas combinadas. Al parecer, los progestágenos son los más prometedoros. Los estudios están sometiendo a prueba varios sistemas, aparte del sistema de transferencia de la testosterona, para transferir el progestágeno, incluyendo una píldora, un parche, una inyección y un implante (10, 43, 85, 130, 158).

Entre las organizaciones importantes dedicadas a la investigación de estos compuestos están la OMS, CONRAD, el Instituto Universitario de Medicina Reproductiva en Alemania, Schering AG, Organon y Population Council. Este último está investigando una hormona sintética más potente, MENT®, como sustituto de la testosterona (192, 203, 239).

**Efectos secundarios.** En ensayos clínicos pequeños, las fórmulas combinadas de testosterona y progestágeno no produjeron efectos secundarios serios ni complicaciones clínicas. Los resultados de los estudios sugieren que, probablemente, la anticoncepción hormonal masculina tenga poco impacto en el impulso sexual o la conducta agresiva de los hombres (122).

La combinación de progestágeno con una testosterona parece reducir, pero no eliminar, los efectos secundarios de la testosterona (7, 9, 31, 157). Los efectos secundarios de la

# Estudios clínicos de nuevos anticonceptivos masculinos a largo plazo

Dos nuevos métodos de anticoncepción masculina que se están desarrollando —RISUG y el Dispositivo Intra Vas (IVD, por su sigla en inglés)— producen infertilidad a largo plazo y tienen la ventaja potencial de ser reversibles. Ambos se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

## RISUG: una inyección de gel para bloquear el paso de los espermatozoides

El RISUG (sigla en inglés de: Inhibición Guiada Reversible del Esperma<sup>®</sup>) es un gel de polímero claro hecho de anhídrido maleico-estireno mezclado con sulfóxido de dimetilo. Fue desarrollado en India, en el Instituto Tecnológico y el Instituto de Ciencias Médicas de India. El RISUG se inyecta dentro del conducto deferente, el cual lleva los espermatozoides del epidídimo al conducto eyaculatorio. Aunque aún falta aclarar el mecanismo de acción, los resultados del estudio sugieren que el RISUG bloquea parcialmente el conducto deferente y causa al mismo tiempo la ruptura de las membranas de los espermatozoides que pasan, con lo cual la mayor parte de los que logran atravesar quedan incapacitados (47, 48, 133, 143, 145).

Los resultados de la fase I y la fase II de los ensayos clínicos sugieren que el RISUG podría ser seguro y eficaz como anticonceptivo (92, 93). En los ensayos, el RISUG producía algunos efectos secundarios temporales como hinchazón del escroto en casi una tercera parte de participantes (92, 93, 94). Se está planificando realizar un estudio de toxicidad para continuar evaluando su seguridad (142). Uno de los ensayos de la fase III iniciado en la India, con 140 participantes, se pospuso hasta concluir los resultados de los estudios de los efectos tóxicos (48, 142).

Los resultados de estudios en animales indican que los espermatozoides reaparecen en el eyaculado cuando el RISUG se irriga con sulfóxido de dimetilo o bicarbonato de sodio, o se retira en forma no invasiva utilizando masaje, vibración y baja corriente eléctrica. Aún no se ha realizado formalmente ningún estudio de reversión en humanos (91, 133, 144).

La fase II de los ensayos clínicos no muestra presencia de espermatozoides o sólo espermatozoides incapaces de moverse durante al

menos un año (93, 94). Es imprescindible realizar estudios de seguimiento a largo plazo con los participantes de los ensayos clínicos, y también estudios más amplios, para poder comprender mejor la seguridad y eficacia del RISUG (232).

A pesar de que el RISUG se ha estudiado por más de dos décadas, la preocupación de los investigadores está en que las pruebas preclínicas pueden haber sido inadecuadas, y algunos cuestionan la rigurosidad de las pruebas de toxicidad (232). El gobierno hindú ha comenzado a abordar esas preocupaciones prestando su apoyo a los estudios de toxicidad que se tienen planificados (91, 142).

## Dispositivo Intra Vas: dos taponos para bloquear el paso de los espermatozoides

El dispositivo Intra Vas (IVD, originalmente llamado “shug”) es un dispositivo que se implanta dentro de cada conducto deferente. Utiliza dos taponos en cada uno, de modo que los espermatozoides que logran evadir un tapón son detenidos por el segundo (141). En los estudios en animales no se observó presencia de espermatozoides en el eyaculado (282) y, una vez que se extrajeron los implantes, todos los primates del estudio volvieron a eyacular cantidades normales de espermatozoides (283).

Implantar y extraer el IVD no requiere tener capacitación quirúrgica especial; podría proveerse como opción anticonceptiva en cualquier lugar donde se realice la vasectomía sin bisturí. Los estudios en animales sugieren que tanto el implante como la extracción sólo requieren de 20 minutos (282, 283).

En un estudio piloto que incluyó a 30 hombres, el IVD redujo drásticamente la cantidad de espermatozoides en el eyaculado de todos los participantes; 27 hombres no tenían espermatozoides o sólo tenían espermatozoides incapaces de moverse (281). Shepherd Medical, la compañía que tiene los derechos de propiedad de IVD, solicitará la aprobación de la US FDA en 2005 para iniciar la fase II de los ensayos clínicos, en la cual se hará seguimiento a 90 hombres estadounidenses por un período de 18 meses. El estudio evaluará la seguridad del producto, su capacidad de bloquear los conductos deferentes y su eficacia general como anticonceptivo (236).

testosterona sola incluyen dolor en el sitio de la inyección, acné, aumento de peso y supresión del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, por su sigla en inglés) —el colesterol saludable asociado con la reducción del riesgo de aterosclerosis (endurecimiento de las arterias). El HDL vuelve a los niveles normales después de suspender el uso de testosterona (160, 277). Son necesarios estudios amplios, a largo plazo para evaluar todos los efectos secundarios de las fórmulas combinadas (172).

**Eficacia.** La eficacia anticonceptiva de cualquier formulación hormonal masculina depende, por supuesto, de qué tan bien pueda suprimir la producción de espermatozoides. La meta de los investigadores es desarrollar una formulación combinada que reduzca los conteos espermáticos a menos de 1 millón por mililitro de eyaculado, nivel que tendría como resultado una tasa de eficacia de 1,4 embarazos por año entre las parejas de 100 usuarios (113, 276).

Algunas combinaciones de progestágenos y testosterona han logrado producir ya sea conteos espermáticos bajos o ausencia de espermatozoides en casi 100% de los participantes estudiados en los ensayos clínicos a menor escala. Todos los progestágenos sometidos a prueba parecen prometedores en cuanto a la supresión de la producción de espermatozoides, y ningún progestágeno parece ser superior a los otros (89, 257). Se han planeado ensayos clínicos más amplios, en los cuales los participantes serán tratados por períodos de tiempo más largos (159).

## Aceptabilidad

Los avances relacionados con la anticoncepción hormonal para hombres han quedado rezagados con respecto a los avances para las mujeres en este campo (204). Una razón es que la anticoncepción generalmente ha sido considerada responsabilidad de la mujer. Además, los investigadores han sido cautelosos sobre los posibles efectos que tendría el uso de hormonas en el bienestar sexual y emocional de los hombres (98, 197).

Cuando se desarrollan anticonceptivos femeninos, los efectos secundarios potenciales pueden parecer intrascendentes comparados con los grandes beneficios para la salud de evitar el embarazo no planeado y el parto. En contraste, cuando se desarrollan métodos anticonceptivos para hombres sanos que no enfrentan los riesgos del embarazo y el parto, el impacto de los efectos secundarios puede parecer relativamente grande (123, 197).

Sin embargo, los estudios sugieren que muchos hombres están dispuestos a tolerar los efectos secundarios y riesgos para la salud que implica el uso de los anticonceptivos (102, 195, 196, 259). Muchos hombres y mujeres en encuestas, grupos focales y entrevistas indican que desean compartir la responsabilidad de la anticoncepción. Estudios de la posible aceptabilidad de los anticonceptivos hormonales masculinos también sugieren que las mujeres confiarían en que sus parejas utilizarían el método en forma fiable (88). ❖❖

# Bibliografía

Se señalan con un asterisco (\*) los artículos que fueron de especial valor en la preparación de este número de **Population Reports**.

1. ACCESS WORKING GROUP OF THE MICROBICIDE INITIATIVE. Preparing for microbicide access and use. New York, Rockefeller Foundation Microbicide Initiative, 2002. 38 p. (Available: <[http://www.rockfound.org/Documents/488/rep6\\_preparing.pdf](http://www.rockfound.org/Documents/488/rep6_preparing.pdf)>)

\*2. AFFANDI, B. Long-acting progestogens. Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology. 16(2): 169-179. Apr. 2002.

3. AFFANDI, B., KORVER, T., GEURTS, T.B., and COELINGH BENNINK, H.J. A pilot efficacy study with a single-rod contraceptive implant (Implanon) in 200 Indonesian women treated for < or = 4 years. Contraception 59(3): 167-174. Mar. 1999.

4. AGOESTINA, T. and KUSUMA, I. Clinical evaluation of quinacrine pellets for chemical female sterilization. Advances in Contraception 8(2): 141-151. Jun. 1992.

5. ALEXANDER, N.J. (Organon Pharmaceuticals USA, Inc.) [Availability of NuvaRing in developing countries] Personal communication, Nov. 4, 2004.

6. AMORY, J.K. and BREMNER, W. Endocrine regulation of testicular function in men: Implications for contraceptive development. Molecular and Cellular Endocrinology 182(2): 175-179. Sep. 2001.

7. ANAWALT, B.D., BEBB, R.A., BREMNER, W.J., and MATSUMOTO, A.M. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. Journal of Andrology 20(3): 407-414. May-Jun. 1999.

8. ANDERSON, F.D. and HAIT, H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. Contraception 68(2): 89-96. Aug. 2003.

\*9. ANDERSON, R.A. and BAIRD, D.T. Male contraception. Endocrine Reviews 23(6): 735-762. Dec. 2002.

10. ANDERSON, R.A., KINNIBURGH, D., and BAIRD, D.T. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87(8): 3640-3649. Aug. 2002.

11. ANDERSSON, K., ODLIND, V., and RYBO, G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. Contraception 49(1): 56-72. Jan. 1994.

12. ANDRADE, A.T., SOUZA, J.P., ANDRADE, G.N., ROWE, P.J., and WILDEMEERSCH, D. Assessment of menstrual blood loss in Brazilian users of the frameless copper-releasing IUD with copper surface area of 330 mm<sup>2</sup> and the frameless levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 70(2): 173-177. Aug. 2004.

13. APTER, D., BORSOS, A., BAUMGARTNER, W., MELIS, G.B., VEXIAU-ROBERT, D., COLLIGS-HAKERT, A., PALMER, M., and KELLY, S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 8(1): 37-51. Mar. 2003.

14. ARCHER, D.F., BIGRIGG, A., SMALLWOOD, G.H., SHANGOLD, G.A., CREASY, G.W., and FISHER, A.C. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. Fertility and Sterility 77(2 Suppl 2): S27-31. Feb. 2002.

\*15. AREVALO, M., JENNINGS, V., NIKULA, M., and SINAI, I. Efficacy of the new TwoDay Method of family planning. Fertility and Sterility 82(4): 885-892. Oct. 2004.

\*16. AREVALO, M., JENNINGS, V., and SINAI, I. Efficacy of a new method of family planning: The Standard Days Method. Contraception 65(5): 333-338. May 2002.

17. ARKIN, M.M. Products liability and the threat to contraception. Civil Justice Memo, No. 36. Feb. 1999.

18. ARSHAT, H., ANG ENG, S., and KWA SIEW, K. Nonsurgical female sterilization with quinacrine pellets: Malaysian experience. Malaysian Journal of Reproductive Health 5(2): 61-69. Dec. 1987.

19. ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS (ARHP). Frequently asked questions about the contraceptive patch. Health and Sexuality Magazine, Jan. 2, 2002.

20. ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS (ARHP). Other Hormonal Methods for Reducing Menstruation. Clinical Proceedings, Sep. 2004. p. 13.

21. ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS (ARHP). Transcervical methods in the US pipeline. Clinical Proceedings, May 7, 2002. p. 15.

\*22. AUDET, M.C., MOREAU, M., KOLTUN, W.D., WALDBAUM, A.S., SHANGOLD, G., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 285(18): 2347-2354. May 9, 2001.

23. AUSTIN, G. (Program for Appropriate Technology in Health (PATH)) [PATH Woman's Condom] Personal communication, Jan. 4, 2005. (Available: <[http://apha.confex.com/apha/132am/techprogram/paper\\_76029.htm](http://apha.confex.com/apha/132am/techprogram/paper_76029.htm)>)

24. AUSTIN, G., COFFEY, P., COHEN, J., KILBOURNE-BROOK, M., SEAMANS, Y., and PATH WOMAN'S CONDOM TEAM. Evaluating the PATH Woman's Condom. Presented at the APHA 132nd Annual Meeting, Washington DC, Nov. 6-10, 2004.

25. AUSTIN, G., COFFEY, P., COHEN, J., KILBOURNE-BROOK, M., SEAMANS, Y., and PATH WOMAN'S CONDOM TEAM. Including users to develop a refined female condom. Presented at the APHA 132nd Annual Meeting, Washington DC, Nov. 6-10, 2004.

26. BAHAMONDES, L., MARCHI, N.M., NAKAGAWA, H.M., DE MELO, M.L., CRISTOFOLETTI, M.D.E., PELLINI, E., SCOZZAFAVE, R.H., and PETTA, C. Self-administration with Uniject of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. Contraception 56(5): 301-304. Nov. 1997.

27. BALDASZTI, E., WIMMER-PUCHINGER, B., and LOSCHKE, K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): A 3-year follow-up study. Contraception 67(2): 87-91. Feb. 2003.

28. BALLAGH, S.A. Vaginal ring hormone delivery systems in contraception and menopause. Clinical Obstetrics and Gynecology 44(1): 106-113. Mar. 2001

29. BALLAGH, S.A., MISHELL, D.R., JR., JACKANICZ, T.M., LACARRA, M., and EGGENA, P. Dose-finding study of a contraceptive ring releasing norethindrone acetate/ethinyl estradiol. Contraception 50(6): 535-549. Dec. 1994.

30. BARBOSA, I., COUTINHO, E., HIRSCH, C., LADIPO, O., OLSSON, S.E., and ULMSTEN, U. Effects of a single contraceptive Silastic implant containing norgestrel acetate on ovarian function and cervical mucus production during 2 years. Fertility and Sterility 65(4): 724-729. Apr. 1996.

31. BEBB, R.A., ANAWALT, B.D., CHRISTENSEN, R.B., PAULSEN, C.A., BREMNER, W.J., and MATSUMOTO, A.M. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: A promising male contraceptive approach. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 81(2): 757-762. Feb. 1996.

32. BENAGIANO, G. Non-surgical female sterilization with quinacrine: An update. Contraception 63(5): 239-245. May 2001.

33. BENAGIANO, G. and PRIMERO, F.M. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. Annals of the New York Academy of Sciences 997: 163-173. Nov. 2003.

34. BERER, M. Quinacrine family-planning method [letter; comment]. Lancet 343(8910): 1426.

35. BERGER, L. After long hiatus, new contraceptives emerge. New York Times. (New York), Dec. 10, 2002. p. F5.

36. BHATT, R. and WASZAK, C.S. Four-year follow-up of insertion of quinacrine hydrochloride pellets as a means of nonsurgical female sterilization. Fertility and Sterility 44(3): 303-306. Sep. 1985.

37. BIGELOW, J.L., DUNSON, D.B., STANFORD, J.B., ECHARD, R., GNOTH, C., and COLOMBO, B. Mucus observations in the fertile window: A better predictor of conception than timing of intercourse. Human Reproduction 19(4): 889-892. Apr. 2004.

38. BJARNADOTTIR, R.I., TUPPURAINEN, M., and KILLICK, S.R. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. American Journal of Obstetrical Gynecology 186(3): 389-395. Mar. 2002.

39. BRACHE, V., ALVAREZ-SANCHEZ, F., FAUNDES, A., JACKANICZ, T., MISHELL, D.R., JR., and LAHTEENMAKI, P. Progestin-only contraceptive rings. Steroids 65(10-11): 687-691. Oct.-Nov. 2000.

\*40. BRACHE, V., FAUNDES, A., ALVAREZ, F., and COCHON, L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: Data from clinical trials. Contraception 65(1): 63-74. Jan. 2002.

41. BRACHE, V., MISHELL, D.R., LAHTEENMAKI, P., ALVAREZ, F., ELOMAA, K., JACKANICZ, T., and FAUNDES, A. Ovarian function during use of vaginal rings delivering three different doses of Nestorone. Contraception 63(5): 257-261. May 2001.

42. BROCKMEYER, A., KISHEN, M., and WEBB, A. New GyFix intruder. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 30(1): 65. Jan. 2004.

43. BUCHTER, D., VON ECKARDSTEIN, S., VON ECKARDSTEIN, A., KAMISCHKE, A., SIMONI, M., BEHRE, H.M., and NIESCHLAG, E. Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 84(4): 1244-1249. Apr. 1999.

44. BURKMAN, R.T. The transdermal contraceptive patch: A new approach to hormonal contraception. International Journal of Fertility and Women's Medicine 47(2): 69-76. Mar.-Apr. 2002.

45. CALLAHAN, M., MAUCK, C., TAYLOR, D., FREZIERES, R., WALSH, T., and MARTENS, M. Comparative evaluation of three Tactylon<sup>TM</sup> condoms and a latex condom during vaginal intercourse: Breakage and slippage. Contraception 61(3): 205-215. Mar. 2000.

46. CARTER, E. (Family Health International) [Synthetic condoms] Personal communication, Jan. 24, 2005.

47. CHAKI, S.P., DAS, H.C., and MISRO, M.M. A short-term

evaluation of semen and accessory sex gland function in phase III trial subjects receiving intravaginal contraceptive RISUG. Contraception 67(1): 73-78. Jan. 2003.

48. CHAUDHURY, K., BHATTACHARYA, A.K., and GUHA, S.K. Studies on the membrane integrity of human sperm treated with a new injectable male contraceptive. Human Reproduction 19(8): 1826-1830. Aug. 2004.

49. CHENG TOH, Y., JAIN, J., RAHNNY, M.H., BODE, F.R., and ROSS, D. Suppression of ovulation by a new subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate (104 mg/0.65 ml) contraceptive formulation in Asian women. Clinical Therapeutics 26(11): 1845-1854. Nov. 2004.

50. CLARKE, A.K. and MILLER, S.J. The debate regarding continuous use of oral contraceptives. Annals of Pharmacotherapy 35(11): 1480-1484. Nov. 2001.

51. COLLABORATIVE STUDY GROUP ON THE DESOGESTREL-CONTAINING PROGESTOGEN-ONLY PILL. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 3(4): 169-178. Dec. 1998.

52. CONCEPTUS. Physician clinical data for Essure. <[http://www.essure.com/hcp/hcp\\_clinical\\_data.aspx](http://www.essure.com/hcp/hcp_clinical_data.aspx)> Conceptus, Accessed Nov. 19, 2003.

53. CONTRACEPTION REPORT. Modern IUDs: Part II. Contraception Report, Vol. 9 No. 5, Nov. 1998. (Available: <[http://www.contraceptiononline.org/contrareport/pdfs/09\\_05.pdf](http://www.contraceptiononline.org/contrareport/pdfs/09_05.pdf)>)

54. COOK, L., NANDA, K., and TAYLOR, D. Randomized crossover trial comparing the eZon plastic condom and a latex condom. Contraception 63(1): 25-31. Jan. 2001.

55. COOPER, J.M., CARIGNAN, C.S., CHER, D., and KERIN, J.F. Microinsert nonincisional hysteroscopic sterilization. Obstetrics and Gynecology 102(1): 59-67. Jul. 2003.

56. COUTINHO, E.M., ATHAYDE, C., DANTAS, C., HIRSCH, C., and BARBOSA, I. Use of a single implant of elcometrine (ST-1435), a nonorally active progestin, as a long acting contraceptive for postpartum nursing women. Contraception 59(2): 115-122. Feb. 1999.

57. COUTINHO, E.M., DE SOUZA, J.C., ATHAYDE, C., BARBOSA, I.C., ALVAREZ, F., BRACHE, V., GU, Z.P., EMUVEYAN, E.E., ADEKUNLE, A.O., DEVOTO, L., SHAABAN, M.M., SALEM, H.T., AFFANDI, B., DE ACOSTA, O.M., MATI, J., and LADIPO, O.A. Multicenter clinical trial on the efficacy and acceptability of a single contraceptive implant of norgestrel acetate, Uniplant. Contraception 53(2): 121-125. Feb. 1996.

58. COUTINHO, E.M. and SEGAL, S.J. Is menstruation obsolete? New York, Oxford University Press, 1999. 190 p.

59. COUTINHO, E.M., SPINOLA, P., TOMAZ, G., MORAIS, K., NASSAR DE SOUZA, R., SABINO PINHO NETO, J., DE BARROS LEAL, W., BOMFIM HIPOLITO, S., and D'AUREA ABRANCHES, A. Efficacy, acceptability, and clinical effects of a low-dose injectable contraceptive combination of dihydroxyprogesterone acetophenide and estradiol enanthate. Contraception 61(4): 277-280. Apr. 2000.

60. COX, C.A. FDA approves Barr's SEASONALE<sup>®</sup>, an extended-cycle oral contraceptive. Sep. 2003.

61. CRAVIOTO, M.D.C., ALVARADO, G., CANTO-DE-CETINA, T., BASSOL, S., OROPEZA, G., SANTOS-YUNG, R., VALENCIA, J., PALMA, Y., FUJIZWARA, J.L., NAVARRETE, T., GARZA-FLORES, J., and PEREZ-PALACIOS, G. A multicenter comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of the contraceptive subdermal implants Norplant and Norplant-II. Contraception 55(6): 359-367. Jun. 1997.

\*62. CROXATTO, H.B. Progestin implants. Steroids 65(10-11): 681-685. Oct.-Nov. 2000.

63. DAVIES, G.C., FENG, L.X., and NEWTON, J.R. The effects of a combined contraceptive vaginal ring releasing ethinylestradiol and 3-ketodesogestrel on vaginal flora. Contraception 45(5): 511-518. May 1992.

64. DENNIS, J. and HAMPTON, N. IUDs: Which device? Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 28(2): 61-68. Apr. 2002.

65. DESENA, F. (Organon) [Implanon approval] Personal communication, Jun. 3, 2004.

66. DEVOTO, L., KOHEN, P., BARNHART, K., ALBA, F., POMMER, R., RETAMALES, I., and COUTINHO, E. Hormonal profile, endometrial histology and ovarian ultrasound assessment during 1 year of norgestrel acetate implant (Uniplant). Human Reproduction 12(4): 708-713. Apr. 1997.

67. DIAZ, S. Contraceptive implants and lactation. Contraception 65(1): 39-46. Jan. 2002.

68. DIAZ, S., SCHIAPPACASSE, V., PAVEZ, M., ZEPEDA, A., MOO-YOUNG, A.J., BRANDEIS, A., LAHTEENMAKI, P., and CROXATTO, H.B. Clinical trial with Nestorone subdermal contraceptive implants. Contraception 51(1): 33-38. Jan. 1995.

\*69. DIEBEN, T.O., ROUMEN, F.J., and APTER, D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstetrics and Gynecology 100(3): 585-593. Sep. 2002.

70. DORFLINGER, L. (Family Health International) [Contraceptive Development] Personal communication, June 23, 2004.

71. DORFLINGER, L.J. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. Contraception 65(1): 47-62. Jan. 2002.

72. DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN. Is Cerazette the minipill of choice? Drug and Therapeutics Bulletin 41(9): 68-69. Sep. 2003.

73. EASTERN VIRGINIA MEDICAL SCHOOL. Seasonale rights

- bring \$20 million. Sep. 17, 2004. (Available: <<http://www.evms.edu/about/news/features/2004-09-17-seasonale.html>>)
74. EDELMAN, D.A. and VAN OS, W.A. Contraceptive development and testing in the United States of America. *International Journal of Fertility* 35(4): 206-210. Jul.-Aug. 1990.
75. EL KADY, A.A., NAGIB, H.S., and KESSEL, E. Efficacy and safety of repeated transcervical quinacrine pellet insertions for female sterilization. *Fertility and Sterility* 59(2): 301-304. 1993.
76. EL NAHAL, N., HASSAN, E.O., and EL HOUSSINIE, M. Acceptability of once-a-month injectable contraceptives Cyclofem and Mesigyna: Focus group discussion. *Contraception* 59(6): 369-375. Jun. 1999.
77. EL SAHWI, S., KAMEL, M., HAIBA, N., and OSMAN, M. Hysteroscopic and hysterosalpingographic study after intrauterine insertion of quinacrine pellets for non-surgical sterilization. *Advances in Contraceptive Delivery Systems* 8(1-2): 151-159. 1992.
78. FACULTY OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE. CLINICAL EFFECTIVENESS UNIT. Desogestrel-only pill (Cerazette). *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 29(3): 162-164. Jul. 2003.
79. FAMILY HEALTH INTERNATIONAL (FHI). The Female Condom: From research to the marketplace. Arlington, VA, AIDSCAP Women's Initiative, FHI, 1997. 43 p.
80. FATHALLA, M.F. Contraception-21. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 67(2): S5-S12. Dec. 1, 1999.
81. FISHEL, J. Contraceptive technologies: How much choice do we really have? *Mar-Apr. 1997. (ZPG REPORTER)* 2 p.
- \*82. FRENCH, R., VAN VLIET, H., COWAN, F., MANSOUR, D., MORRIS, S., HUGHES, D., ROBINSON, A., PROCTOR, T., SUMMERBELL, C., LOGAN, S., HELMERHORST, F., and GUILLEBAUD, J. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUS) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3): CD001776. 2004.
83. GAFFIELD, M.L. Systematic review of the evidence for improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use. [Unpublished]. 2004.
- \*84. GALLO, M.F., GRIMES, D.A., and SCHULZ, K.F. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD003550. Nov. 2003.
85. GAO, E., LIN, C., GUI, Y., LI, L., and HE, C. Inhibitive effects of sino-implant plus testosterone undecanoate (TU) on spermatogenesis in Chinese men. *Reproduction and Contraception* 10(2): 98-105. 1999.
86. GARZA-FLORES, J., MORAKS DEL OLMO, A., FUZIVARA, J.L., FIGUEROA, J.G., ALONSO, A., MONROY, J., PEREZ, M., URBINA-FUENTES, M., GUEVARA, S.J., CEDENO, E., BARRIOS, R., FERMAN, J.J., MEDINA, L.M., VELAZQUEZ, E., and PEREZ-PALACIOS, G. Introduction of Cyclofem once-a-month injectable contraceptive in Mexico. *Contraception* 58(1): 7-12. Jul. 1998.
87. GLASIER, A. Implantable contraceptives for women: Effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 65(1): 29-37. Jan. 2002.
88. GLASIER, A.F., ANAKWE, R., EVERINGTON, D., MARTIN, C.W., VAN DER SPUY, Z., CHENG, L., HO, P.C., and ANDERSON, R.A. Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction* 15(3): 646-649. 2000.
- \*89. GRIMES, D., GALLO, M., GRIGORIEVA, V., NANDA, K., and SCHULZ, K. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3): CD004316. 2004.
- \*90. GU, Y.Q., WANG, X.H., XU, D., PENG, L., CHENG, L.F., HUANG, M.K., HUANG, Z.J., and ZHANG, G.Y. A multi-center contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(2): 562-568. Feb. 2003.
91. GUHA, S.K. (Indian Institute of Technology) [Risug] Personal communication, July 11, 2004.
92. GUHA, S.K., SINGH, G., ANAND, S., ANSARI, S., KUMAR, S., and KOUL, V. Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male. *Contraception* 48(4): 367-375. Oct. 1993.
93. GUHA, S.K., SINGH, G., ANSARI, S., KUMAR, S., SRIVASTAVA, A., KOUL, V., DAS, H.C., MALHOTRA, R.L., and DAS, S.K. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception* 56(4): 245-250. Oct. 1997.
94. GUHA, S.K., SINGH, G., SRIVASTAVA, A., DAS, H.C., BHARDWAI, J.C., MATHUR, V., KOUL, J.C., MALHOTRA, R.L., and DAS, S.K. Two-year clinical efficacy trial with dose variations of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception* 58: 165-174. Sep. 1998.
- \*95. HALL, P.E. The introduction of Cyclofem into national family planning programmes: Experience from studies in Indonesia, Jamaica, Mexico, Thailand and Tunisia. Task Force on Research on Introduction and Transfer of Technologies for Fertility Regulation, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Contraception* 49(5): 489-507. May 1994.
96. HALL, P.E. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cyclofem/Cyclo-Provera. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 62(Suppl 1): S43-56. Aug. 1998.
97. HAMMETT, T.M., MASON, T.H., JOANIS, C.L., FOSTER, S.E., HARMON, P., ROBLES, R.R., FINLINDSON, H.A., FEUDO, R., VINING-BETHEA, S., JETER, G., MAYER, K.H., DOHERTY-IDDINGS, P., and SEAGE, G.R., 3rd. Acceptability of formulations and application methods for vaginal microbicides among drug-involved women: Results of product trials in three cities. *Sexually Transmitted Diseases* 27(2): 119-126. Feb. 2000.
98. HANDELSMAN, D.J. Hormonal male contraception: Lessons from the East when the Western market fails. [Editorial]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(2): 559-561. Feb. 2003.
99. HATCHER, R.A., TRUSSELL, J., STEWART, F., NELSON, A., CATES, W., GUEST, F., and KOWAL, D. Contraceptive technology: Eighteenth revised edition. New York, Ardent Media, Inc., 2004.
100. HEDON, B., HELMERHOST, F., CRONJE, H., SHAN-GOLD, G., FISHER, A., and CREASY, G. Comparison of efficacy, cycle control, compliance, and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 70 (Suppl 1): 78. 2000.
101. HEGER-MAHN, D., WARLIMONT, C., FAUSTMANN, T., GERLINGER, C., and KLIPPING, C. Combined ethinylestradiol/gestodene contraceptive patch: Two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 9(3). Sep. 2004.
102. HEINEMANN, K., SAAD, F., WIESEMES, M., WHITE, S., and HEINEMANN, L. Attitudes toward male fertility control: Results of a multinational survey on four continents. *Human Reproduction* 20(2): 549-556. Jan. 2005.
103. HEINEMANN, L.A. and DINGER, J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Safety* 27(13): 1001-1018. 2004.
104. HIDALGO, M., BAHAMONDES, L., PERROTTI, M., DIAZ, J., DANTAS-MONTEIRO, C., and PETTA, C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 65(2): 129-132. Feb. 2002.
105. HIEU, D.T., TAN, T.T., TAN, D.N., NGUYET, P.T., THAN, P., and VINH, D.Q. 31,781 cases of non-surgical female sterilisation with quinacrine pellets in Vietnam. *Lancet* 342(8865): 213-217. Jul. 24, 1993.
106. HOLOPAINEN, J. (Schering OY) [JADELLE] Personal communication, Jan. 11, 2005.
107. HOLT, V.L., CUSHING-HAUGEN, K.L., and DALING, J.R. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstetrics and Gynecology* 99(5 Pt 1): 820-827. May 2002.
108. HUBER, J., FOIDART, J.M., WUTTKE, W., MERKI-FELD, G.S., THE, H.S., GERLINGER, C., SCHELLSCHMIDT, I., and HEITHECKER, R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 5(1): 25-34. Mar. 2000.
109. HUME, K. Fertility awareness in the 1990s: The Billings Ovulation Method of natural family planning, its scientific basis, practical application and effectiveness. *Advances in Contraception* 7(2-3): 301-311. Jun.-Sep. 1991.
110. HURSKAINEN, R. and PAAVONEN, J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 16(6): 487-490. Dec. 2004.
- \*111. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Contraceptive research and development: Looking to the future. Harrison, P.F. and Rosenfield, A., eds. Washington, DC, National Academy Press, 1996.
- \*112. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). New frontiers in contraceptive research: A blueprint for action. Nass, S.J. and Strauss, J.F., eds. Institute of Medicine (IOM), Jan. 21, 2004. 248 p.
113. INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY. Sixth summit meeting consensus: Recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. *International Journal of Andrology* 25(6): 375. Jul. 2002.
114. INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION. Directory of hormonal contraceptives. <<http://contraceptive.ippf.org/rlyna24m2vhrjfdj304v45/Default.aspx>> International Planned Parenthood Federation, Accessed Oct. 30, 2003.
115. JAIN, J., DUTTON, C., NICOSIA, A., WAJSZCZUK, C., BODE, F.R., and MISHELL, D.R., JR. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 70(1): 11-18. Jul. 2004.
116. JAIN, J., JAKIMIUK, A.J., BODE, F.R., ROSS, D., and KAUNITZ, A.M. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 70(4): 269-275. Oct. 2004.
117. JAKIMIUK, A. A new highly effective subcutaneous contraceptive injection. Presented at the 7th European Society of Contraception Congress, Genova, Italy, Department of Surgical Gynecology, University School of Medicine, Lublin, Poland. Apr. 10, 2002.
118. JASIS, M. (Centro Mujeres) [Injectable supply in Latin America] Personal communication, Sep. 7, 2004.
119. JOHANSSON, E.D. and SITRUK-WARE, R. New delivery systems in contraception: Vaginal rings. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 190(Suppl 4): S54-59. Apr. 2004.
120. JOHNSON, L., BARNARD, J.J., RODRIGUEZ, L., SMITH, E.C., SWERDLOFF, R.S., WANG, X.H., and WANG, C. Ethnic differences in testicular structure and spermatogenic potential may predispose testes of Asian men to a heightened sensitivity to steroidal contraceptives. *Journal of Andrology* 19(3): 348-357. May-Jun. 1998.
121. JOHRI, L. and LUNDGREN, R. Introduction of the standard days method into CARE India's community-based reproductive health programs. [Final report for the Institute for Reproductive Health (IRH)]. Washington, DC, IRH, 2003.
122. KAMISCHKE, A., HEUERMAN, T., KRUGER, K., VON ECKARDSTEIN, S., SCHELLSCHMIDT, I., RUBIG, A., and NIESCHLAG, E. An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(2): 530-539. Feb. 2002.
123. KAMMEN, J.V. and OUDSHOORN, N. Gender and risk assessment in contraceptive technologies. *Sociology of Health and Illness* 24(4): 436-461. Jul. 1, 2002.
124. KAUNITZ, A.M. Menstruation: Choosing whether...and when. *Contraception* 62(6): 277-284. Dec. 2000.
125. KAUNITZ, A.M., GARCEAU, R.J., and CROMIE, M.A. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). *Lunelle Study Group. Contraception* 60(4): 179-187. Oct. 1999.
126. KERIN, J.F., CARIGNAN, C.S., and CHER, D. The safety and effectiveness of a new hysteroscopic method for permanent birth control: Results of the first Essure pbic clinical study. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 41(4): 364-370. Nov. 2001.
- \*127. KERIN, J.F., COOPER, J.M., PRICE, T., HERENDAEL, B.J., CAYUELA-FONT, E., CHER, D., and CARIGNAN, C.S. Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: Results of a multicentre Phase II study. *Human Reproduction* 18(6): 1223-1230. Jun. 2003.
128. KESSEL, E. 100,000 quinacrine sterilizations. *Advances in Contraception* 12(2): 69-76. Jun. 1996.
129. KESSEL, E. Quinacrine sterilization: An assessment of risks for ectopic pregnancy, birth defects and cancer. *Advances in Contraception* 14(2): 81-90. Jun. 1998.
130. KINNIBURGH, D., ZHU, H., CHENG, L., KICMAN, A.T., BAIRD, D.T., and ANDERSON, R.A. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. *Human Reproduction* 17(6): 1490-1501. Jun. 2002.
131. KIRIWIAT, O., PATANAYINDEE, A., KOETSAWANG, S., KORVER, T., and BENNING, H.J. A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 3(2): 85-91. Jun. 1998.
132. KORVER, T., KLIPPING, C., HEGER-MAHN, D., DUIJKERS, I., VAN OSTA, G., and DIEBEN, T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 71(1): 8-13. Jan. 2005.
133. KOUL, V., SRIVASTAV, A., and GUHA, S.K. Reversibility with sodium bicarbonate of styrene maleic anhydride, an intravascular injectable contraceptive, in male rats. *Contraception* 58(4): 227-231. Oct. 1998.
134. KURUNMAKI, H., TOIVONEN, J., LAHTEENMAKI, P., and LUUKKAINEN, T. Contraception with subdermal ST-1435 capsules: Side-effects, endocrine profiles and liver function related to different lengths of capsules. *Contraception* 31(3): 305-318. Mar. 1985.
135. LANDE, R.E. New era for injectables. *Population Reports, Series K, No. 5*. Baltimore, Johns Hopkins School of Public Health, Population Information Program, Aug. 1995. 32 p. (Available: <<http://www.infoforhealth.org/pr/k5edsum.shtml>>)
136. LAURIKKA-ROUSSI, M., HAUKKAMAA, M., and HEIKINHEIMO, O. A contraceptive vaginal ring releasing ethinyl estradiol and the progestin ST-1435: Bleeding control, serum steroid concentrations, serum lipids and serum chemistry. *Contraception* 42(1): 111-120. Jul. 1990.
137. LEEPER, M.A. (The Female Health Company) [FC2 female condom] Personal communication, Jan. 5, 2005.
138. LEVIS, H. (Organon) [Cerazette and US FDA approval] Personal communication, Jan. 21, 2004.
139. LIPPES, J. (School of Medicine, State University of New York at Buffalo) [Quinacrine trials] Personal communication, May 28, 2004.
140. LIPPES, J., BRAR, M., GERBRACHT, K., NEFF, P., and KOKKINAKIS, S. An FDA phase I clinical trial of quinacrine sterilization (QS). *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 83(Suppl 2): S45-49. Oct. 2003.
141. LISSNER, E. Frontiers in nonhormonal male contraception: A call for research. *Male Contraception Information Project, Mar. 8, 1994*. (Available: <<http://www.gumtion.org/mcip/paper.html>>)
142. LISSNER, E. (Male Contraception Information Project) [RISUG and IVD] Personal communication, Jan. 6, 2005.
143. LOHIYA, N.K., MANIVANNAN, B., and MISHRA, P.K. Ultrastructural changes in the spermatozoa of langur monkeys *Presbytis entellus entellus* after vas occlusion with styrene maleic anhydride. *Contraception* 57(2): 125-132. Feb. 1998.
144. LOHIYA, N.K., MANIVANNAN, B., and MISHRA, P.K. Repeated vas occlusion and non-invasive reversal with styrene maleic anhydride for male contraception in langur monkeys. *International Journal of Andrology* 23(1): 36-42. Feb. 2000.

145. LOHIYA, N.K., MANIVANNAN, B., MISHRA, P.K., PATHAK, N., and BALASUBRAMANIAN, S.P. Intravascular contraception with styrene maleic anhydride and its noninvasive reversal in langur monkeys (*Presbytis entellus entellus*). *Contraception* 58(2): 119-128. Aug. 1998.
146. LUBIS, F., FAJANS, P., and SIMMONS, R. Maintaining technical quality of care in the introduction of Cyclofem in a national family planning program: Findings from Indonesia. *Contraception* 49(5): 527-541. May 1994.
147. LUUKKAINEN, T., ALLONEN, H., HAUKKAMAA, M., HOLMA, P., PYORALA, T., TERHO, J., TOIVONEN, J., BATAR, I., LAMPE, L., ANDERSSON, K., ET AL. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 36(2): 169-179. Aug. 1987.
148. MAKARAINEN, L., VAN BEEK, A., TUOMIVAARA, L., ASPLUND, B., and COELINGH BENNINK, H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertility and Sterility* 69(4): 714-721. Apr. 1998.
149. MANSOUR, D. Experiences with Yasmin: The acceptability of a novel oral contraceptive and its effect on well-being. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 7(Suppl 3) 35-41; discussion 42-43. Dec. 2002.
150. MASCARENHAS, L. Insertion and removal of Implanon. *Contraception* 58(6 Suppl): 79S-83S. Dec. 1998.
151. MASSAI, M.R., DIAZ, S., QUINTEROS, E., REYES, M.V., HERREROS, C., ZEPEDA, A., CROXATTO, H.B., and MOO-YOUNG, A.J. Contraceptive efficacy and clinical performance of Nestorone implants in postpartum women. *Contraception* 64(6): 369-376. Dec. 2001.
- \*152. MASSAI, R., DIAZ, S., JACKANICZ, T., and CROXATTO, H.B. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 65(10-11): 703-707. Oct.-Nov. 2000.
153. MASSAI, R., MIRANDA, P., VALDES, P., LAVIN, P., ZEPEDA, A., CASADO, M.E., SILVA, M.A., FETIS, G., BRAVO, C., CHANDIA, O., PERALTA, O., CROXATTO, H.B., and DIAZ, S. Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception* 60(1): 9-14. Jul. 1999.
154. MASTERS, T. and EVERETT, S. Intrauterine and barrier contraception (a practical review of recent developments). *Current Obstetrics and Gynaecology* 15(1): 31-37. Feb. 2005.
155. MELDRUM, J. Caution on female latex condom, may need further work for HIV prevention. *Dec. 17, 2002*. (Available: <<http://www.aidsmap.com/news/newsdisplay2.asp?newsid=1808>>)
156. MERIGGIOLA, M.C. and BREMNER, W.J. Progestin-androgen combination regimens for male contraception. *Journal of Andrology* 18(3): 240-244. May-Jun. 1997.
157. MERIGGIOLA, M.C., BREMNER, W.J., PAULSEN, C.A., VALDISERRI, A., INCORVAIA, L., MOTTA, R., PAVANI, A., CAPELLI, M., and FLAMIGNI, C. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81(8): 3018-3023. Aug. 1996.
158. MERIGGIOLA, M.C., COSTANTINO, A., CERPOLINI, S., BREMNER, W.J., HUEBLER, D., MORSELLI-LABATE, A.M., KIRSCH, B., BERTACCINI, A., PELUSI, C., and PELUSI, G. Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(12): 5818-5826. Dec. 2003.
159. MERIGGIOLA, M.C., FARLEY, T.M., and MBIZVO, M.T. A review of androgen-progestin regimens for male contraception. *Journal of Andrology* 24(4): 466-483. Jul.-Aug. 2003.
160. MERIGGIOLA, M.C., MARCOVINA, S., PAULSEN, C.A., and BREMNER, W.J. Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. *International Journal of Andrology* 18(5): 237-242. Oct. 1995.
161. MIKOLAJCZYK, R.T., STANFORD, J.B., and RAUCH-FUSS, M. Factors influencing the choice to use modern natural family planning. *Contraception* 67(4): 253-258. Apr. 2003.
- \*162. MILLER, L. and HUGHES, J.P. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology* 101(4): 653-661. Apr. 2003.
163. MILLER, L. and NOTTER, K.M. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: Randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 98(5 Pt 1): 771-778. Nov. 2001.
164. MISHELL, D.R., JR. Vaginal contraceptive rings. *Annals of Medicine* 25(2): 191-197. Apr. 1993.
165. MONROY, M., LUNDGREN, R. Strategies for integrating the standard days method into community programs to expand choice in El Salvador. [Final Technical Report prepared for the Institute for Reproductive Health (IRH)]. Washington, DC, IRH, 2003. 39 p.
166. MULDER, T.M. and DIEBEN, T.O. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertility and Sterility* 75(5): 865-870. May 2001.
167. MULDER, T.M., DIEBEN, T.O., and BENNINK, H.J. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Human Reproduction* 17(10): 2594-2599. Oct. 2002.
168. NARDIN, J.M., KULIER, R., and BOULVAIN, M. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD003034. 2003.
169. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. An introduction to clinical trials. <[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)> National Institutes of Health, Accessed Apr. 14, 2004.
170. NEWTON, J.R., D'ARCANGUES, C., and HALL, P.E. A review of "once-a-month" combined injectable contraceptives. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 4(Suppl 1): S1-S4. 1994.
171. NIESCHLAG, E. Progress for men: Development of male hormonal contraception. *Karger Gazette* 66: 8-9. Apr. 2003. (Available: <<http://www.karger.com/gazette/gazett66.pdf>>)
172. NIESCHLAG, E., ZITZMANN, M., and KAMISCHKE, A. Use of progestins in male contraception. *Steroids* 68(10-13): 965-972. Nov. 2003.
173. NOVÁK, A., DE LA LOGE, C., ABETZ, L., and VAN DER MEULEN, E.A. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: An international study of user acceptability. *Contraception* 67(3): 187-194. Mar. 2003.
174. O'BRIEN, P.A. and MARFLEET, C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD003282. 2001.
175. ODDSSON, K., LEIFELS-FISCHER, B., WIEL-MASSON, D., DE MELO, N.R., BENEDETTO, C., VERHOEVEN, C.H., and DIEBEN, T.O. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with an oral contraceptive containing 30 [microg] ethinylestradiol and 150 [microg] levonorgestrel: A randomized trial. *Human Reproduction* 20(2): 557-562. Feb. 2005.
176. ODEBLAD, E. Cervical mucus and their functions. *Journal of the Irish College of Physicians and Surgeons* 26: 27-32. Jan. 1997.
177. OELKERS, W., FOIDART, J.M., DOMBOVICZ, N., WELTER, A., and HEITHECKER, R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80(6): 1816-1821. Jun. 1995.
178. ORGANON. Implanon® (etonogestrel). <<http://www.organon.com/products/contraception/implanon.asp>> Accessed Aug. 26, 2003.
179. ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL. ORTHO EVRA frequently asked questions. <<http://www.orthoevra.com/birth-control-patch/faqs.html>>
180. OSTERBERG, B. (IntellX, Inc.) [VA feminine condom] Personal communication. Dec. 19, 2004.
181. OUDSHOORN, N. Drugs for healthy people: The culture of testing hormonal contraceptives for women and men. *Clio Medica* 66: 123-140. 2002.
182. PARSEY, K.S. and PONG, A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 61(2): 105-111. Feb. 2000.
183. PEDRON, N. Menstrual blood loss in IUD users: Comparative study of eleven different IUDs in Mexican women. *Advances in Contraceptive Delivery Systems* 11(3-4): 245-253. 1995.
184. PINE, R.N. and POLLACK, A.E. Putting an ear to the ground: Where now with quinacrine? *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 69(1): 55-65. 2000.
185. POLLACK, A.E. and CARIGNAN, C.S. The use of quinacrine pellets for nonsurgical female sterilisation. *Reproductive Health Matters* (2): 119-122. Nov. 1993.
186. POOL, R., WHITWORTH, J.A., GREEN, G., MBONYE, A.K., HARRISON, S., WILKINSON, J., and HART, G.J. An acceptability study of female-controlled methods of protection against HIV and STDs in south-western Uganda. *International Journal of STD and AIDS* 11(3): 162-167. Mar. 2000.
187. POPULATION COUNCIL. Contraceptive rings provide simple protection. *Population Briefs* 3(2): 4. Jun. 1997.
188. POPULATION COUNCIL. Mirena®-induced drop in menstrual bleeding studied. *Population Briefs* [Newsletter], Vol. 9 No. 1, Feb. 2003. (Available: <[http://www.popcouncil.org/publications/popbriefs/pb9\(1\).4.html](http://www.popcouncil.org/publications/popbriefs/pb9(1).4.html)>)
189. POPULATION COUNCIL. The Population Council joins forces with Schering to establish the International Contraceptive Access Foundation. May 4, 2004. (Available: <<http://www.popcouncil.org/mediacenter/newsreleases/ICA.html>>)
190. POTTER, W.D. and DE VILLEMEUR, M. Clinical breakage, slippage and acceptability of a new commercial polyurethane condom: A randomized, controlled study. *Contraception* 68(1): 39-45. Jul. 2003.
191. RAHIMY, M.H. and RYAN, K.K. Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): Assessment of return of ovulation after three monthly injections in surgically sterile women. *Contraception* 60(4): 189-200. Oct. 1999.
192. RAMACHANDRA, S.G., RAMESH, V., KRISHNAMURTHY, H.N., KUMAR, N., SUNDARAM, K., HARDY, M.P., and RAO, A.J. Effect of chronic administration of 7alpha-methyl-19-nortestosterone on serum testosterone, number of spermatozoa and fertility in adult male bonnet monkeys (*Macaca radiata*). *Reproduction* 124(2): 301-309. Aug. 2002.
193. REHAN, N., INAYATULLAH, A., and CHAUDHARY, I. Norplant: Reasons for discontinuation and side-effects. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 5(2): 113-118. Jun. 2000.
194. REINBERG, S. Novel transcervical sterilization procedure successful in humans. (Chicago), May 1, 2001. (Available: <<http://www.stadtlander.com/reuters/repro/927241011.html>>)
195. RINGHEIM, K. Male involvement and contraceptive methods for men: Present and future. *Social Change* 26(3-4): 88-99. Sep.-Dec. 1996.
196. RINGHEIM, K. Whither methods for men? Emerging gender issues in contraception. *Reproductive Health Matters* (7): 79-89. May 1996.
197. ROBBINS, A. The effects of hormones on male sexuality. Findings from clinical trials on male contraception. In: Zeidenstein, S. and Moore, K., eds. *Learning about Sexuality: A Practical Beginning*. New York, Population Council, 1996. p. 278-297.
198. ROUMEN, F.J., APTER, D., MULDER, T.M., and DIEBEN, T.O. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reproduction* 16(3): 469-475. Mar. 2001.
199. SANCHEZ, S., ARAYA, C., TIJERO, M., and DIAZ, S. Women's perceptions and experience with the progesterone vaginal ring for contraception during breastfeeding. *Reproductive Health Matters*: 49-57. 1997. (Available: <[http://www.who.int/reproductive-health/publications/beyond\\_acceptability\\_users\\_perspectives\\_on\\_contraception/sanchez.en.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/beyond_acceptability_users_perspectives_on_contraception/sanchez.en.pdf)>)
- \*200. SANG, G.W., SHAO, Q.X., GE, R.S., GE, J.L., CHEN, J.K., SONG, S., FANG, K.J., HE, M.L., LUO, S.Y., CHEN, S.F., ET AL. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given monthly by intramuscular injection to Chinese women. I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception* 51(3): 167-183. Mar. 1995.
201. SANGTHAWAN, M. and TANEAPANICHSKUL, S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 microg on premenstrual symptoms. *Contraception* 71(1): 1-7. Jan. 2005.
202. SCHERING AG. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934: For the fiscal year ended December 31, 2002. Schering, Mar. 18, 2003. 200 p. (Available: <[http://www.schering.de/html/de/50\\_media/download/\\_files/2002/fin\\_rep/20i/0220f\\_gesamt.pdf](http://www.schering.de/html/de/50_media/download/_files/2002/fin_rep/20i/0220f_gesamt.pdf)>)
203. SCHERING AG. Male fertility control. <[http://www.schering.de/scripts/en/30\\_rd/areas/andro/fertcontr.php](http://www.schering.de/scripts/en/30_rd/areas/andro/fertcontr.php)> Accessed Jun. 30, 2004.
204. SCHULMAN, A. Too much to swallow? The Boston Phoenix. (Boston), Apr. 13-20, 2000. (Available: <<http://www.bostonphoenix.com/archive/features/00/04/13/male%5Fpill.html>>)
205. SEGAL, S.J. Liability concerns in contraceptive research and development. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 67(2): S141-S151. Dec. 1, 1999.
206. SHELTON, J.D. New non-surgical sterilization. Jan. 27, 2003. (Contraceptive Pearls) (Available: <<http://www.jhucpp.org/pearls/2003/01-27.shtml>>)
207. SHELTON, J.D. FDA approval of SC Depo-Provera. Jan. 26, 2005. (Contraceptive Pearls) (Available: <<http://www.jhucpp.org/pearls/pearl.php?id=301>>)
208. SHULMAN, L.P. and GOLDZIEHER, J.W. The truth about oral contraceptives and venous thromboembolism. *Journal of Reproductive Medicine* 48(11 Suppl): 930-938. Nov. 2003.
209. SIBAI, B.M., ODIND, V., MEADOR, M.L., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S19-26. Feb. 2002.
210. SICAT, B.L. Ortho Evra, a new contraceptive patch. *Pharmacotherapy* 23(4): 472-480. Apr. 2003.
211. SILLEM, M., SCHNEIDERREIT, R., HEITHECKER, R., and MUECK, A.O. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 8(3): 162-169. Sep. 2003.
212. SIMMONS, R., HALL, P., DIAZ, J., DIAZ, M., FAJANS, P., and SATIA, J. The strategic approach to contraceptive introduction. *Studies in Family Planning* 28(2): 79-94. Jun. 1997.
213. SINAI, I., JENNINGS, V., and ARÉVALO, M. The importance of screening and monitoring: The Standard Days Method and cycle regularity. *Contraception* 69(3): 201-206. Mar. 2004.
214. SITRUK-WARE, R. (Population Council) [Contraceptive development at the Population Council] Personal communication, Jun. 25, 2004.
- \*215. SITRUK-WARE, R., SMALL, M., KUMAR, N., TSONG, Y.Y., SUNDARAM, K., and JACKANICZ, T. Nestorone: Clinical applications for contraception and HRT. *Steroids* 68(10-13): 907-913. Nov. 2003.
216. SIVIN, I. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Safety* 26(5): 303-335. 2003.
217. SIVIN, I. (Population Council) [Implanon and progesterone releasing ring in Chile and Peru] Personal communication, Jun. 1, 2004.
- \*218. SIVIN, I., CAMPDONICO, I., KIRIWI, O., HOLMA, P., DIAZ, S., WAN, L., BISWAS, A., VIEGAS, O., EL DIN ABDALLA, K., ANANT, M.P., PAVEZ, M., and STERN, J. The performance of levonorgestrel rod and Norplant contraceptive implants: A 5 year randomized study. *Human Reproduction* 13(12): 3371-3378. Dec. 1998.
219. SIVIN, I., CROXATTO, H., BAHAMONDES, L., BRACHE, V., ALVAREZ, F., MASSAI, R., SCHECHTER, J., RANTA, S., KUMAR, N., WU, E., TEJEDA, A.S., REYES, V., TRAVERS, E., ALLEN, A., and MOO-YOUNG, A. Two-year performance of a Nestorone-releasing contraceptive implant: A three-center study of 300 women. *Contraception* 69(2): 137-144. Feb. 2004.

220. SIVIN, I., DIAZ, S., CROXATTO, H.B., MIRANDA, P., SHAAABAN, M., SAYED, E.H., XIAO, B., WU, S.C., DU, M., ALVAREZ, F., BRACHE, V., BASNAYAKE, S., MCCARTHY, T., LACARRA, M., MISHELL, D.R., JR., KOETSAWANG, S., STERN, J., and JACKANICZ, T. Contraceptives for lactating women: A comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception* 55(4): 225-232. Apr. 1997.
221. SIVIN, I. and MOO-YOUNG, A. Recent developments in contraceptive implants at the Population Council. *Contraception* 65(1): 113-119. Jan. 2002.
222. SIVIN, I., NASH, H., and WALDMAN, S. Jadelle levonorgestrel rod implants: A summary of scientific data and lessons learned from programmatic experience. New York, Population Council, 2002.
223. SIVIN, I. and STERN, J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: A multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertility and Sterility* 61(1): 70-77. Jan. 1994.
224. SIVIN, I., WAN, L., RANTA, S., ALVAREZ, F., BRACHE, V., MISHELL, D.R., JR., DARNEY, P., BISWAS, A., DIAZ, S., KIRIWAT, O., ANANT, M.P., KLAISLE, C., PAVEZ, M., and SCHECHTER, J. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants. *Contraception* 64(1): 43-49. Jul. 2001.
- \*225. SMALLWOOD, G.H., MEADOR, M.L., LENIHAN, J.P., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstetrics and Gynecology* 98(5 Pt 1): 799-805. Nov. 2001.
226. SOKAL, D. (Family Health International) [FHI Toxicology Studies on Quinacrine] Personal communication, May 20, 2004.
227. SOKAL, D., HIEU, D.T., WEINER, D.H., VINH, D.Q., HUU VACH, T., and HANENBERG, R. Long-term follow-up after quinacrine sterilization in Vietnam. Part I: Interim efficacy analysis. *Fertility and Sterility* 74(6): 1084-1091. Dec. 2000.
- \*228. SOKAL, D.C., DABANCENS, A., GUZMAN-SERANI, R., and ZIPPER, J. Cancer risk among women sterilized with transvaginal quinacrine in Chile: An update through 1996. *Fertility and Sterility* 74(1): 169-171. Jul. 2000.
229. SOKAL, D.C., ZIPPER, J., and KING, T. Transvaginal quinacrine sterilization: Clinical experience. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 51(Suppl 1): S57-69. Dec. 1995.
230. SOROODI-MOGHADDAM, S. Quinacrine pellet method of nonsurgical female sterilization in Iran: Preliminary report on a clinical trial. *International Family Planning Perspectives* 22: 122-123, 127. Sep. 1996.
231. SPEIDEL, J. Barriers to Contraceptive Development in the United States. Washington, DC, Population Crisis Committee, May 8, 1992. (Testimony presented to 102nd Congress)
232. SPIELER, J. (USAID) [New contraceptive methods] Personal communication, Aug. 31, 2004.
233. STANFORD, J.B., LEMAIRE, J.C., and THURMAN, P.B. Women's interest in natural family planning. *Journal of Family Practice* 46(1): 65-71. Jan. 1998.
234. STEINER, M.J., DOMINIK, R., ROUNTREE, R.W., NANDA, K., and DORFLINGER, L.J. Contraceptive effectiveness of a polyurethane condom and a latex condom: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 101(3): 539-547. Mar. 2003.
235. STEWART, F. and BARNHART, K. The vaginal contraceptive ring: Efficacy, caution, and instructions. *Contraceptive Technology Reports*, Vol. BB507 Feb. 2002. p. 1-4.
236. STICE, J. (Shepherd Medical) [Intra Vas Device] Personal communication, Aug. 9, 2004.
237. SULAK, P.J., KUEHL, T.J., ORTIZ, M., and SHULL, B.L. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 186(6): 1142-1149. Jun. 2002.
238. SULAK, P.J., SCOW, R.D., PREECE, C., RIGGS, M.W., and KUEHL, T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstetrics and Gynecology* 95(2): 261-266. Feb. 2000.
239. SUNDARAM, K. and KUMAR, N. 7alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT): The optimal androgen for male contraception and replacement therapy. *International Journal of Andrology* 23(Suppl 2): 13-15. 2000.
240. SUVISAARI, J. and LAHTEENMAKI, P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and post-abort insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 54: 201-208. Oct. 1996.
241. TEO, M., MEAGHER, S., and KOVACS, G. Ultrasound detection of the Essure permanent birth control device: A case series. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 43(5): 378-380. Oct. 2003.
242. THOMAS, S.L. and ELLERTSON, C. Nuisance or natural and healthy: Should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 355(9207): 922-924. Mar. 11, 2000.
243. THORNEYCROFT, I.H. Yasmin: The reason why. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 7(Suppl 3): 13-18; discussion 42-43. Dec. 2002.
244. TOIVONEN, J., LUUKKAINEN, T., and ALLONEN, H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: Three years' comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine devices. *Obstetrics and Gynecology* 77(2): 261-264. Feb. 1991.
245. TRUSSELL, J., WARNER, D.L., and HATCHER, R. Condom performance during vaginal intercourse: Comparison of Trojan-Enz and Tactylon condoms. *Contraception* 45(1): 11-19. Jan. 1992.
246. UBEDA, A., LABASTIDA, R., and DEXEUS, S. Essure: A new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. *Fertility and Sterility* 82(1): 196-199. Jul. 2004.
247. UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, UNITED NATIONS POPULATION FUND, WORLD HEALTH ORGANIZATION, and WORLD BANK SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION, TASK FORCE ON LONG-ACTING SYSTEMIC AGENTS FOR FERTILITY REGULATION. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception* 68(3): 159-176. Sep. 2003.
248. UNITED STATES AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT (USAID). Acquisition and assistance ADS chapter 312: Eligibility of commodities. Jul. 27, 2004. (Major Functional Series 300) 20 p. (Available: <http://www.usaid.gov/policy/ads/300/312.pdf>)
249. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (US FDA). FDA approves first hormonal vaginal contraceptive ring. (Washington, DC), Oct. 3, 2001. (Available: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01107.html>)
250. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (US FDA). Birth control guide. <http://www.fda.gov/fdac/features/1997/babytabl.html> Accessed Aug. 12, 2003.
251. UPADHYAY, U.D. Informed choice in family planning: Helping people decide. *Population Reports*, Series J, No. 50. Baltimore, Johns Hopkins School of Public Health, Population Information Program, Spring 2001. 39 p. (Available: <http://www.jhuccp.org/pr/j50edsun.shtml>, Accessed Aug. 3, 2002)
252. VALLE, R.F., CARIGNAN, C.S., and WRIGHT, T.C. Tissue response to the STOP microcoil transvaginal permanent contraceptive device: Results from a pre-hysterectomy study. *Fertility and Sterility* 76(5): 974-980. Nov. 2001.
253. WAITES, G.M. Development of methods of male contraception: Impact of the World Health Organization Task Force. *Fertility and Sterility* 80(1): 1-15. Jul. 2003.
254. WALLING, M. Development of contraceptive implants. *British Journal of Family Planning* 26(1): 12-13. Jan. 2000.
255. WALSH, T.L., FREZIERES, R.G., PEACOCK, K., NELSON, A.L., CLARK, V.A., and BERNSTEIN, L. Evaluation of the efficacy of a nonlatex condom: Results from a randomized, controlled clinical trial. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 35(2): 79-86. Mar.-Apr. 2003.
256. WANG, C. and SWERDLOFF, R.S. Male contraception. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology* 16(2): 193-203. Apr. 2002.
- \*257. WANG, C. and SWERDLOFF, R.S. Male hormonal contraception. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 190 (4 Suppl): S60-68. Apr. 2004.
258. WEISBERG, E., FRASER, I.S., MISHELL, D.R., JR., LACARRA, M., and BARDIN, C.W. The acceptability of a combined oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Contraception* 51(1): 39-44. Jan. 1995.
259. WESTON, G.C., SCHLIPALIUS, M.L., BHUINNEAIN, M.N., and VOLLENHOVEN, B.J. Will Australian men use male hormonal contraception? A survey of a postpartum population. *Medical Journal of Australia* 176(5): 208-210. Mar. 4, 2002.
260. WILCOX, A.J., DUNSON, D., and BAIRD, D.D. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: Day specific estimates from a prospective study. *British Medical Journal* 321(7271): 1259-1262. Nov. 18, 2000.
261. WILCOX, A.J., WEINBERG, C.R., and BAIRD, D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New England Journal of Medicine* 333(23): 1517-1521. Dec. 7, 1995.
262. WILDEMEERSCH, D. Further information and recommendations to prevent perforation with the frameless GyneFix IUD. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 27(4): 241. Oct. 2001.
263. WILDEMEERSCH, D. (Contrel Research) [Availability of GyneFix] Personal communication, Jan. 27, 2005.
264. WILDEMEERSCH, D., BATAR, I., AFFANDI, B., ANDRADE, A., SHANGCHUN, W., JING, H., and XIAOMING, C. The 'frameless' intrauterine system for long-term, reversible contraception: A review of 15 years of clinical experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 29(3): 164-173. Jun. 2003.
265. WILDEMEERSCH, D., DHONT, M., WEYERS, S., and TEMMERMAN, M. Miniature, low-dose, intrauterine drug-delivery systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 997: 174-184. Nov. 2003.
266. WILDEMEERSCH, D., JANSSENS, D., VRIJENS, M., and WEYERS, S. Ease of insertion, contraceptive efficacy and safety of new T-shaped levonorgestrel-releasing intrauterine systems. Presented at the 8th Congress of the European Society of Contraception, Edinburgh, Scotland, Jun. 23-26, 2004.
267. WILDEMEERSCH, D., SCHACHT, E., and WILDEMEERSCH, P. Contraception and treatment in the perimenopause with a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: An extended pilot study. *Contraception* 66(2): 93-99. Aug. 2002.
- \*268. WILDEMEERSCH, D., SCHACHT, E., WILDEMEERSCH, P., JANSSENS, D., and THIERY, M. Development of a miniature, low-dose, frameless intrauterine levonorgestrel-releasing system for contraception and treatment: A review of initial clinical experience. *Reproductive Biomedicine Online* 4(1): 71-82. Jan.-Feb. 2002.
269. WILSON, E.W. The development of new technologies for female sterilization: Conclusions and recommendations for research. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 51(Suppl 1): S71-S74. 1995.
270. WONDEMAGEGNEHU, E. Effective drug regulation: What can countries do? Geneva, World Health Organization, Mar. 1999.
- \*271. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Facts about once-a-month injectable contraceptives: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 71(6): 677-689. 1993.
272. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Making decisions about contraceptive introduction: A guide for conducting assessments to broaden contraceptive choice and improve quality of care. Geneva, UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, 2002.
273. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Contraceptive implants come of age. *Progress in Reproductive Health Research* 6(1): 2-5. 2003.
274. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva, WHO, 2004.
- \*275. WORLD HEALTH ORGANIZATION TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 336(8721): 955-959. Oct. 20, 1990.
- \*276. WORLD HEALTH ORGANIZATION TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertility and Sterility* 65(4): 821-829. Apr. 1996.
277. WU, F.C., FARLEY, T.M., PEREGOUDOV, A., and WAITES, G.M. Effects of testosterone enanthate in normal men: Experience from a multicenter contraceptive efficacy study. *World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertility and Sterility* 65(3): 626-636. Mar. 1996.
278. YOSHINAGA, L. (Conceptus) [Effectiveness of Essure] Personal communication, Mar. 11, 2003.
279. YOUNG, E. Spray-on female contraceptive to start trial. *New Scientist*. (Sydney, Australia), Nov. 27, 2003. (Available: <http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99994431>)
280. ZACUR, H.A., HEDON, B., MANSOUR, D., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S32-35. Feb. 2002.
281. ZANEVELD, L., DE CASTRO, M., FARIA, G., DERRICK, F., and FERRARO, R. The soft hollow plug ("shug"): A potentially reversible vas deferens blocking device. In: Rajalakshmi, M. and Griffin, P., eds. *Male Contraception: Present and Future*. New Delhi, New Age International Publishers, 1999. p. 293-307.
282. ZANEVELD, L.J., BURNS, J.W., BEYLER, S., DEPEL, W., and SHAPIRO, S. Development of a potentially reversible vas deferens occlusion device and evaluation in primates. *Fertility and Sterility* 49(3): 527-533. Mar. 1988.
283. ZANEVELD, L.J.D. [The Shug] Personal communication, Jul. 1, 2004.
284. ZHANG, G.Y., GU, Y.Q., WANG, X.H., CUI, Y.G., and BREMNER, W.J. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(10): 3642-3647. Oct. 1999.
285. ZIEMAN, M., GUILLEBAUD, J., WEISBERG, E., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: The analysis of pooled data. *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S13-18. Feb. 2002.
286. ZIPPER, J., COLE, L.P., GOLDSMITH, A., WHEELER, R., and RIVERA, M. Quinacrine hydrochloride pellets: Preliminary data on a nonsurgical method of female sterilization. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 18(4): 275-279. 1980.
- \*287. ZIPPER, J. and KESSEL, E. Quinacrine sterilization: A retrospective. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 83 (Suppl 2): S7-11. Oct. 2003.

ISSN 0887-0268