

## Anticonceptivos de larga duración reversibles: una estrategia eficaz para la reducción de los embarazos no planeados

Josefina Lira-Plascencia,<sup>1</sup> Norma Velázquez-Ramírez,<sup>2</sup> Francisco Ibargüengoitia-Ochoa,<sup>3</sup> José de Jesús Montoya-Romero,<sup>4</sup> Ernesto Castelazo-Morales,<sup>4</sup> Emilio Valerio-Castro<sup>4</sup>

### RESUMEN

Los anticonceptivos de larga duración, reversibles, han demostrado altas tasas de efectividad y de cumplimiento a largo plazo, con pocas contraindicaciones. Sin embargo, a pesar de que en México se dispone de una gran variedad de métodos anticonceptivos reversibles, la mayoría de las mujeres sigue recurriendo a las opciones menos eficaces. Las ventajas para la salud derivadas de la anticoncepción son importantes porque previenen el embarazo no planeado, reducen el número de abortos y la incidencia de muerte y discapacidad relacionadas con las complicaciones del embarazo y parto. El Comité de Salud Reproductiva y Derechos Sexuales de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología (FEMECOG) realizó una revisión bibliográfica con el propósito de evaluar el uso de los métodos anticonceptivos de larga duración reversibles como una herramienta eficaz y accesible para disminuir la incidencia de embarazos no planeados y sus consecuencias.

**Palabras clave:** anticonceptivos, reversibles, larga duración.

### ABSTRACT

Long-term contraception, reversible, have shown high rates of effectiveness and long-term compliance, with few contraindications. However, despite that Mexico has a variety of reversible contraception, most women still using less effective options. The resulting health benefits of contraception are important because they prevent unintended pregnancy, reduce the number of abortions and the incidence of death and disability related to pregnancy and childbirth complications. The Committee for Reproductive Health and Sexual Rights of the Mexican Federation of Colleges of Obstetrics and Gynecology (FEMECOG) conducted a literature review to evaluate the use of long-term contraception reversible as an effective and accessible tool to reduce the incidence unintended pregnancy and its consequences.

**Key words:** contraception, reversible, long lasting.

### RÉSUMÉ

Contraception à long terme, réversible, ont montré des taux élevés d'efficacité et de longue durée en conformité, avec quelques contre-indications. Cependant, malgré que le Mexique a une variété de contraception réversible, la plupart des femmes qui utilisent encore des options moins efficaces. Les avantages de la contraception de santé qui en résultent sont importantes, car elles empêchent les grossesses non désirées, de réduire le nombre d'avortements et l'incidence de décès et d'invalidité liée à la grossesse et les complications de l'accouchement. La Commission de la santé génésique et les droits sexuels de la Fédération mexicaine des collèges d'obstétrique et de gynécologie (FEMECOG) a effectué une revue de la littérature pour évaluer l'utilisation de la contraception réversible à long terme comme un outil efficace et accessible pour réduire l'incidence une grossesse non désirée et ses conséquences.

**Mots-clés:** contraception, réversible, de longue durée.

### RESUMO

Contracepção de longo prazo, reversível, mostraram altas taxas de eficácia e de longo prazo, o cumprimento, com poucas contra-indicações. No entanto, apesar de que o México tem uma variedade de contracepção reversível, a maioria das mulheres ainda utilizando as opções menos eficazes. Os benefícios para a saúde resultantes de contracepção são importantes porque evitam a gravidez indesejada, reduzir o número de abortos e a incidência de morte e incapacidade relacionada à gravidez e complicações no parto. O Comitê de Saúde Reprodutiva e Direitos Sexuais da Federação Mexicana de Faculdades de Obstetrícia e Ginecologia (FEMECOG) realizou uma revisão da literatura para avaliar o uso da contracepção de longo prazo reversível como uma ferramenta eficaz e acessível para reduzir a incidência gravidez indesejada e suas consequências.

**Palavras-chave:** contracepção, reversíveis, de longa duração.

**E**n México, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2011 hubo 2,586,287<sup>1</sup> nacimientos, 33.4% no planeados.<sup>2</sup> Poco más de la mitad de estos (52%) se debieron a la falta de uso de métodos anticonceptivos, y 43% a uso erróneo o inconsistente.<sup>3,4</sup> A pesar de la alta eficacia anticonceptiva con el uso correcto de los diferentes métodos, el problema radica en el empleo típico que lleva al uso erróneo e inconsistente. En el Cuadro 1 se incluyen los diferentes métodos anticonceptivos (en uso típico y correcto) y la continuidad a un año.

En la República Mexicana hay un poco más de 31 millones de mujeres en edad fértil (15 a 49 años), 52.9% sexualmente activas (con al menos una relación sexual durante el último mes previo a la encuesta) y 23.3% inactivas (con al menos una relación sexual en más de un mes previo a la encuesta); es decir, que 76.2% están potencialmente expuestas a un embarazo.<sup>2</sup> De acuerdo con los principales indicadores de salud reproductiva de México, el tiempo que transcurre entre la edad promedio a la primera relación sexual (19.6 años) y la edad al uso del primer método anticonceptivo (28.8 años) es de 9.2 años. Esto sucede después del nacimiento del primer

hijo nacido vivo que se tiene, en promedio, a los 22.3 años de edad.<sup>6</sup>

A pesar de que en México se dispone de una gran variedad de métodos anticonceptivos reversibles, la mayoría de las mujeres sigue recurriendo a las opciones menos eficaces.

Esto significa que 34.3% de las mujeres en edad fértil sexualmente activas utiliza sólo tres métodos anticonceptivos: locales (condón masculino y femenino), tradicionales o naturales (coito interrumpido y ritmo) y hormonales.<sup>7</sup>

En contraste, los métodos anticonceptivos de larga duración reversibles (LARC's por sus siglas en inglés), específicamente el dispositivo intrauterino (DIU) y el implante subdérmico, se utilizan sólo en 16.1 y 1.6%, respectivamente,<sup>6</sup> muy a pesar de que la tasa de falla para ambos es menor a 1%.<sup>8</sup>

Las mujeres jóvenes sexualmente activas (no unidas) tienen mayores dificultades para la obtención de los diferentes métodos de planificación familiar en comparación con las mujeres casadas, esto en gran parte debido al estigma social vinculado con la actividad sexual antes o fuera del matrimonio. Se estima que alrededor de 44% de estas mujeres no unidas (la mayoría adolescentes o jóvenes) no utiliza métodos anticonceptivos eficaces (DIU o implante), en comparación con 24% de las mujeres casadas.<sup>9</sup> En el 2012, en los países en vías de desarrollo ocurrieron 80 millones de embarazos no planeados (por falta o falla de los métodos anticonceptivos), de los que resultaron 30 millones de nacimientos, 40 millones de abortos inducidos y 10 millones de abortos espontáneos.<sup>9</sup> En este contexto, en el 2010, en México la muerte por aborto representó 9.3% del total de las muertes maternas.<sup>10</sup>

Las ventajas para la salud derivadas del uso de la anticoncepción son mayores que sus desventajas porque previenen el embarazo no planeado, reducen el número de abortos y disminuyen la incidencia de muerte y discapacidad relacionadas con las complicaciones del embarazo y parto. El Comité de Salud Reproductiva y Derechos Sexuales de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología (FEMECOG), en un esfuerzo por contribuir a la disminución de los embarazos no planeados y sus consecuencias, efectuó una revisión bibliográfica que permitiera evaluar el comportamiento del uso de los métodos anticonceptivos de larga duración reversibles.

<sup>1</sup> Coordinadora de la Unidad de Investigación en Medicina de la Adolescentes, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

<sup>2</sup> Jefa del Departamento de Planificación Familiar, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

<sup>4</sup> Médico ginecoobstetra.

Comité de Salud Reproductiva y Derechos Sexuales, Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología.

Correspondencia: Dra. Josefina Lira Plascencia

Nueva York 38

03810 México DF

drøjosefinalira@yahoo.com.mx

Recibido: junio 2013

Aceptado: julio 2013

Este artículo debe citarse como: Lira-Plascencia J, Velázquez-Ramírez N, Ibargüengoitía-Ochoa F, Montoya-Romero JJ, Castelazo-Morales E, Valerio-Castro E. Anticonceptivos de larga duración reversibles: una estrategia eficaz para la reducción de los embarazos no planeados. Ginecol Obstet Mex 2013;81:530-540.

[www.femecog.org.mx](http://www.femecog.org.mx)

**Cuadro 1.** Porcentaje de mujeres con embarazo no planificado durante el primer año de uso típico y el primer año de uso correcto de anticoncepción y porcentaje que continúa utilizando el método al final del primer año<sup>5</sup>

Método	Porcentaje de mujeres con embarazo no planificado en el primer año de uso		Porcentaje de mujeres que continúan con el método después de un año
	Uso típico	Uso correcto	
Ninguno	85	85	-
Coito interrumpido	27	4	43
Ritmo	-	5	-
<i>Anticonceptivos de corta duración reversibles</i>			
Condón (masculino)	15	2	53
Anticonceptivos hormonales*	8	0.3	68
<i>Anticonceptivos de larga duración reversibles</i>			
Dispositivo intrauterino Cu-T380A	0.8	0.6	78
SIUL	0.2	0.2	80
Implante	0.05	0.05	84
<i>Anticoncepción definitiva</i>			
Esterilización femenina	0.5	0.5	100
Esterilización masculina	0.15	0.10	100

\*Incluye anticonceptivos orales combinados, anillo vaginal, parche y anticonceptivos de progestina sola.

### Métodos anticonceptivos de larga duración reversibles

El dispositivo intrauterino de cobre (Cu-T380A), el sistema intrauterino de levonorgestrel (SIUL) y el implante de etonogestrel son los tres métodos anticonceptivos de larga duración reversibles disponibles en México.

El dispositivo intrauterino de cobre es un cuerpo de polietileno, en forma de “T”, de 32 x 36 mm que contiene 380 mm<sup>2</sup> de cobre que envuelve el tallo y los brazos del mismo.

El sistema intrauterino de levonorgestrel es un dispositivo de polietileno flexible, en forma de “T”, de 32 x 32 mm, con un reservorio de 52 mg de levonorgestrel que diariamente libera 20 mg. La protección anticonceptiva del dispositivo intrauterino de cobre dura diez años y la del sistema intrauterino de levonorgestrel cinco años.

El implante de etonogestrel es una varilla de acetato de etinilvinilo de 40 mm de largo por 2 mm de diámetro, con 68 mg de etonogestrel (su metabolito activo es el desogestrel), que en el primer año libera alrededor de 40 mcg al día, 30 mcg al día en el segundo año y en el tercero 25 mcg al día. La duración del efecto anticonceptivo es de tres años.<sup>11</sup> Los mecanismos de acción de estos tres anticonceptivos y sus características se encuentran en el Cuadro 2. Los criterios médicos de elegibilidad para la indicación de los anticonceptivos recomendados por la OMS son una herramienta útil que se sustenta en la medicina basada en la evidencia y proporcionan una base para

la consejería y prescripción anticonceptiva.<sup>16</sup> La Norma Oficial Mexicana de los Servicios de Planificación Familiar (NOM) basa sus recomendaciones en los criterios de elegibilidad mencionados.<sup>11</sup>

La prescripción anticonceptiva se basa en cuatro categorías:

- 1) Sin restricción para el uso del método anticonceptivo.
- 2) Con ventajas que superan los riesgos teóricos o probados.
- 3) Con riesgos teóricos o probados que generalmente superan las ventajas.
- 4) Con riesgo para la salud.<sup>16</sup>

En relación con los anticonceptivos de larga duración reversibles destacan las pocas condiciones de salud que contraindican su uso, lo que aunado a su eficacia los convierte en el método ideal para la mayoría de las mujeres. En el Cuadro 3 se detallan las categorías 3 y 4 de los métodos anticonceptivos.

### Dispositivos intrauterinos

#### *Mujeres aptas para la colocación de dispositivos intrauterinos*

La mayoría de las mujeres puede recurrir a esta opción. El obstáculo más importante para su contraindicación es la

**Cuadro 2.** Características de los métodos anticonceptivos de larga duración reversibles<sup>12-16</sup>

	<i>Cu-T380A</i>	<i>SIUL</i>	<i>Implante</i>
Tasa de embarazo	0.2	0.3	0.1
Duración del efecto anticonceptivo	Hasta 10 años	Hasta 5 años	Hasta 3 años
Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espermicina</li> <li>• Inhibe la migración de espermatozoides y del óvulo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espermicina</li> <li>• Inhibe la migración de espermatozoides y del óvulo</li> <li>• Engrosamiento del moco cervical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la ovulación</li> <li>• Engrosamiento del moco cervical</li> <li>• Adelgazamiento del endometrio</li> </ul>
Inserción del anticonceptivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cualquier momento durante el ciclo menstrual</li> <li>• Posterior a un aborto</li> <li>• Posterior a un parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cualquier momento durante el ciclo menstrual</li> <li>• Posterior a un aborto</li> <li>• Posterior a un parto*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cualquier momento durante el ciclo menstrual</li> <li>• Posterior a un aborto</li> <li>• Posterior a un parto*</li> </ul>
Inicio de la eficacia anticonceptiva	Inmediato	Inmediato	Inmediato
Retorno a la fertilidad posterior a su retiro	Inmediato**	Inmediato**	Inmediato**

\*Mujeres que no estén amamantando

\*\*La ovulación ocurre entre los 10 a 14 días posteriores al retiro

**Cuadro 3.** Condiciones para las que el dispositivo intrauterino o el implante subdérmico están contraindicados (categoría 3 y 4)<sup>16</sup>

<i>Condición</i>	<i>Subcondición</i>	<i>Implante</i>		<i>SIUL</i>		<i>Cu-T380A</i>	
		<i>Inicio</i>	<i>Continuación</i>	<i>Inicio</i>	<i>Continuación</i>	<i>Inicio</i>	<i>Continuación</i>
Accidente cardiovascular	Antecedente	3	2			1	
Anatómica	Cavidad uterina distorsionada		4			4	
Cáncer de endometrio		1	4	2		4	2
Cáncer de mama	Actual, previo (sin evidencia de enfermedad por 5 años)	4	4			1	
	3	3				1	
Cáncer de cérvix	En espera de tratamiento	2	4	2		4	2
Cáncer de ovario		1	3	2		3	2
Cardiopatía isquémica	Enfermedad actual o historia	3	2	3		1	
Cirrosis	Moderada, severa	1	1			1	
	3	3				1	
Enfermedad trofoblástica gestacional	Concentraciones de fracción B-HGC disminuidas Fracción B-HGC elevadas	1	3			3	
	1	4				4	
Hemorragia uterina	Antes de la evaluación	3	4	2		4	2
HIV		1	3	2		3	2
LES*	Síndrome antifosfolipídico	3	3			1	
Migraña	Con aura	3	2	3		1	
Tumores de hígado	Benigno	2	3			1	
	Maligno	3					
TVP/EP**	Aguda	3	3			1	

\* Lupus eritematoso sistémico

\*\* Trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP)

paridad. Las mujeres con al menos un nacimiento (parto o cesárea) son las ideales para aplicárselos, aunque en realidad cualquiera que requiera anticoncepción puede

beneficiarse con este método. Las contraindicaciones para el uso de los dispositivos intrauterinos se detallan en el Cuadro 3.

### Mujeres nulíparas

La información actual apoya la indicación de este método con base en su seguridad y eficacia en mujeres nulíparas. El estigma de la primera etiqueta del dispositivo intrauterino de cobre (que data de 1988) es que “se recomienda para mujeres que han tenido un hijo al menos” que tuvo entre los médicos un estigma que no ha podido eliminarse del todo, aun cuando esa recomendación se retiró en el 2005 por la FDA y en la NOM en su publicación de 2004 no lo contraíndica.<sup>11</sup>

El obstáculo más importante al uso del dispositivo intrauterino es la falsa percepción de que provoca enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad y riesgo de embarazo ectópico.<sup>17</sup> Esta percepción ha sido particularmente trascendental en la falta de consejería a las mujeres nulíparas, a pesar de que existen datos que sustentan que es la infección por *Chlamydia* la que provoca la enfermedad pélvica inflamatoria y la infertilidad y no el uso del método en sí.<sup>18,19</sup> El riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria posterior a la inserción de un dispositivo intrauterino es menor a 1 por cada 100 mujeres, con poco riesgo para infecciones de transmisión sexual.<sup>20</sup>

La conclusión de una revisión sistemática establece que el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria al momento de la inserción en mujeres sin infección genital es de 0-2% y para las que sí tienen infección de 0 a 5%.<sup>21</sup> También se ha demostrado que la tasa de infertilidad no es mayor en las usuarias del dispositivo intrauterino luego de abandonar el método. En un estudio clínico aleatorizado se compararon 196 mujeres que suspendieron el uso del dispositivo para buscar un embarazo con 96 mujeres que lo suspendieron por efectos secundarios o por embarazo. De las 196 mujeres que lo suspendieron, 93.6% lograron el embarazo lo que no fue afectado por la paridad, años de uso ni la edad.<sup>22</sup> En relación con el riesgo de embarazo ectópico, debido a que el principal mecanismo de acción se centra en la pre-fertilización, cuando se compara al dispositivo intrauterino con mujeres no usuarias de anticoncepción, el riesgo relativo de embarazo ectópico es de 0.09 (95% CI; 0.06 - 0.13).<sup>12,14,23</sup>

Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan a los dispositivos intrauterinos (cobre y levonorgestrel) en la categoría 2 en nulíparas, lo que traduce que las ventajas de su uso superan los riesgos teóricos o probados.<sup>16</sup>

### Mujeres adolescentes

El patrón típico de la adolescente se caracteriza por actividad sexual esporádica, sin protección, que la expone

a embarazos no planeados y a abortos en condiciones inseguras. En ellas, los anticonceptivos de larga duración reversibles les evitarían esos riesgos.

En México, el embarazo en la adolescente representa un problema de salud pública. Sólo en el año 2011, del total de los 2,586,287 nacimientos registrados,<sup>1</sup> 19.2% correspondieron a mujeres menores de 20 años; esto es, dos puntos por arriba de lo registrado en 2004.<sup>24</sup> Está demostrado que en las adolescentes el embarazo no planeado es consecuencia de la falta de uso de métodos anticonceptivos; sin embargo, la mitad de los embarazos no planeados son consecuencia del uso incorrecto o inconsistente de los mismos.<sup>25</sup> El riesgo de falla anticonceptiva con métodos hormonales (anticonceptivos orales combinados, anillo vaginal y parche transdérmico) en mujeres menores de 21 años es de 1.83 (IC 95%; 1.25-2.69) cuando se les compara con mujeres mayores. La tasa de falla (por 100 mujeres año) de los métodos hormonales se ubica en 4.55, comparada con 0.27 de los anticonceptivos de larga duración reversibles ( $p < 0.001$ ). La efectividad de estos métodos es superior a los hormonales y no se altera en pacientes adolescentes y jóvenes.<sup>26</sup>

El riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria e infertilidad secundaria al uso del dispositivo intrauterino en mujeres adolescentes se ha convertido en una barrera para la consejería y prescripción de este método, a pesar de que los reportes actuales confirman que son las infecciones de transmisión sexual y, en especial, la *Chlamydia* las causantes.<sup>17-20</sup> En un estudio clínico aleatorizado que comparó el dispositivo intrauterino de cobre (Cu-T380A) y el sistema intrauterino de levonorgestrel en mujeres nulíparas y multíparas, se encontró que la tasa acumulada a 36 meses de enfermedad pélvica inflamatoria fue menor en las usuarias del sistema intrauterino de levonorgestrel que en las usuarias de Cu-T380 (0.5 y 2.0, respectivamente;  $p < 0.013$ ), sobre todo en mujeres menores de 25 años.<sup>27</sup>

En un estudio de casos y controles se señaló que los anticuerpos contra *Chlamydia* en pacientes con oclusión tubaria fueron la causa de infertilidad y no el dispositivo intrauterino.<sup>18</sup> Las adolescentes y mujeres jóvenes tienen altas tasas de infección por *Chlamydia* y gonorrea, de ahí la recomendación de que sean evaluadas para este tipo de infecciones al momento o después de la inserción del dispositivo intrauterino y si la prueba resulta positiva, se debe prescribir tratamiento sin que sea necesario retirar el método.<sup>28,29</sup> Sin embargo, en México, donde el acceso a los

métodos de tamizaje para infecciones de trasmisión sexual está limitado por el costo conviene recomendar la profilaxis en las pacientes con alto riesgo de estas infecciones.<sup>30</sup>

Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan a los dispositivos intrauterinos (cobre y levonorgestrel) en la categoría 2 en mujeres menores de 21 años, lo que implica que las ventajas del uso del método superan los riesgos teóricos o probados.<sup>16</sup>

### **Mujeres que han tenido un aborto**

La inserción inmediata de un dispositivo intrauterino posterior a un aborto ofrece grandes ventajas, entre ellas la eficacia, seguridad y, sobre todo, continuidad, porque generalmente estas pacientes están motivadas y son más receptivas a las opciones que se les ofrecen cuando buscan un método eficaz. La inserción de un dispositivo intrauterino postabortedo no tiene riesgo de expulsión mayor ni de complicaciones, que cuando se coloca en el intervalo genésico.<sup>31</sup>

Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan a los dispositivos intrauterinos (cobre y levonorgestrel) en la categoría 1 en mujeres en el postabortedo del primer trimestre (sin restricción para uso del anticonceptivo) y como categoría 2 en el segundo trimestre, lo que implica que las ventajas del uso del método superan los riesgos teóricos o probados.<sup>16</sup>

### **Mujeres en el postparto inmediato**

En México existe una basta experiencia en la inserción de dispositivos intrauterinos en el postparto.<sup>32,33</sup> El riesgo de expulsión puede ser mayor cuando se coloca en el puerperio inmediato; sin embargo, la anticoncepción inmediata ofrece mayores ventajas que el riesgo de expulsión.<sup>34</sup> La técnica de inserción postparto se detalla en el texto de la Norma Oficial Mexicana.<sup>11</sup>

Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan a los dispositivos intrauterinos (cobre y levonorgestrel) como categoría 1 en mujeres en el postparto, especialmente las que no están amamantando (sin restricción para el uso del anticonceptivo).<sup>16</sup> En la Norma Oficial Mexicana la inserción del dispositivo intrauterino de cobre y del sistema intrauterino de levonorgestrel en el posparto en las primeras 48 horas (con o sin amamantamiento) los colocan como categoría 2; lo que implica que las ventajas del uso del método superan los riesgos teóricos o probados.<sup>11</sup>

### **Mujeres con problemas médicos preexistentes**

Los dispositivos intrauterinos son los métodos ideales para mujeres con alguna patología existente, sobre todo en quienes están contraindicados los estrógenos. Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan a los dispositivos intrauterinos (cobre y levonorgestrel) en las categorías 1 y 2 a una amplia variedad de situaciones clínicas, como: obesidad, tabaquismo, hipertensión, antecedente de trombosis, mutaciones trombogénicas conocidas, dislipidemias y valvulopatía cardiaca, entre otras.<sup>16</sup>

### **Ventajas no anticonceptivas**

Las ventajas no anticonceptivas del dispositivo intrauterino, sobre todo del sistema intrauterino de levonorgestrel, han sido ampliamente estudiadas.

### **Hemorragia uterina disfuncional**

Es el problema que mayor evidencia reúne en la bibliografía con el uso del sistema intrauterino de levonorgestrel porque en estudios prospectivos se ha demostrado incremento de las concentraciones de hemoglobina en límites de 0.5 a 1.6 g/dL y disminución del flujo menstrual de entre 74 y 97% y decremento, incluso, de 50% en los días de sangrado.<sup>12,35</sup> En un estudio de casos de adolescentes con hemorragia uterina y dismenorrea resistente al tratamiento convencional se les aplicó el sistema intrauterino de levonorgestrel como alternativa de tratamiento, reportándose que 93.4% tuvieron menos síntomas.<sup>36</sup> Por desgracia, el dispositivo de cobre no comparte estas ventajas, por lo que deberá tenerse en cuenta cuando se de la consejería a la paciente.

### **Endometriosis**

Dos estudios con controles aleatorizados y tres estudios observacionales evaluaron a un pequeño grupo de mujeres con endometriosis a quienes se colocó el sistema intrauterino de levonorgestrel. Los resultados demostraron disminución significativa de la dismenorrea y dolor pélvico crónico.<sup>37</sup> Es razonable que una mujer con dismenorrea, incluso con diagnóstico de endometriosis que desea anticoncepción se considere apta para la inserción de un sistema intrauterino de levonorgestrel.

### **Complicaciones de los dispositivos intrauterinos**

#### **Perforación uterina**

El riesgo de perforación uterina al momento de la inserción de un dispositivo intrauterino se estima entre 0.8 y 2.2

por cada mil inserciones.<sup>12</sup> La sospecha de perforación uterina puede darse cuando no se visualizan las guías del dispositivo. En una revisión publicada de mujeres con perforación uterina por dispositivo intrauterino ésta se asoció con dolor pélvico moderado al momento de la inserción y en la evaluación posterior por la falta de visualización de las guías del DIU o por la sospecha de embarazo.<sup>38</sup> En un estudio sueco que incluyó a 224 nulíparas a las que se les insertó un sistema intrauterino de levonorgestrel, no se reportó ninguna perforación en el seguimiento a un año.<sup>39</sup>

### Enfermedad pélvica inflamatoria

La enfermedad pélvica inflamatoria es causada por *Chlamydia* y no por el dispositivo intrauterino (Cu-T380A y SIUL).<sup>18,19</sup> El riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres con bajo riesgo de enfermedades de trasmisión sexual es menor a 1 por cada 100 mujeres.<sup>40</sup> El riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria se reporta menor en usuarias del sistema intrauterino de levonorgestrel comparado con el dispositivo de cobre. En un ensayo clínico aleatorizado la tasa acumulada a 36 meses para enfermedad pélvica inflamatoria con el dispositivo de cobre y con el sistema intrauterino de levonorgestrel fue de 2 y 0.5 ( $p < 0.013$ ), respectivamente.<sup>27</sup> En otro estudio multicéntrico con asignación al azar se reportó baja incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres jóvenes con sistema intrauterino de levonorgestrel.<sup>41</sup> En un estudio fase III de usuarias de sistema intrauterino de levonorgestrel el riesgo acumulado de enfermedad pélvica inflamatoria a los 12, 24 y 60 meses fue de 0.9, 1.2 y 1.2, respectivamente.<sup>42</sup> Lo ideal es que las mujeres con riesgo de infecciones de trasmisión sexual (sobre todo para *Chlamydia*) se estudien antes de la inserción del dispositivo; de otra manera, en pacientes con bajo riesgo de estas infecciones no se requiere evaluación previa a la inserción.<sup>43</sup>

### Riesgo de expulsión

Una de cada 20 mujeres experimentará la expulsión del dispositivo intrauterino en los primeros tres meses de la inserción.<sup>40</sup> En otra publicación se comenta que el riesgo de expulsión del sistema intrauterino de levonorgestrel es de 0.8% *versus* 1.4% del de cobre, en un año.<sup>44</sup> La tasa de expulsión del dispositivo con sistema intrauterino de levonorgestrel parece ser la misma entre nulíparas y multíparas, no así para el de cobre, donde la tasa de expulsión es mayor en nulíparas.<sup>19</sup> La hemorragia luego del

uso prolongado del sistema intrauterino de levonorgestrel puede indicar la posibilidad de expulsión parcial del dispositivo.<sup>45</sup> Se recomienda no insertar el sistema intrauterino de levonorgestrel en cavidades uterinas menores de 7 cm (del orificio cervical externo al fondo), para evitar el riesgo de expulsión.<sup>46</sup>

### Implante subdérmico

#### Mujeres aptas para su inserción

El implante de etonogestrel es una opción apropiada para la mayoría de las mujeres, esto según los criterios de elegibilidad de la OMS. De hecho, son pocas sus contraindicaciones (Cuadro 3).

#### Adolescentes

En un estudio prospectivo de adolescentes en el posparto se estimó que 47% reiniciaron la actividad sexual en las primeras seis semanas y 35% de las que no utilizaban un método anticonceptivo eficaz quedaron embarazadas antes de los 24 meses después de haber dado a luz. En este mismo estudio se comparó a quienes optaron por diferentes métodos anticonceptivos (implante, anticonceptivos orales combinados, acetato de medroxiprogesterona y condón) y se concluyó que las que seleccionaron el implante tuvieron mayor continuidad a los 24 meses en comparación con el grupo de anticonceptivos orales y acetato de medroxiprogesterona ( $p < 0.001$ ).<sup>47</sup> Se carece de evidencia de efectos adversos y de la disminución de eficacia en mujeres adolescentes; incluso, no existe riesgo (por el método en sí) de adquisición de infecciones de trasmisión sexual o VIH SIDA.<sup>40</sup>

Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan al implante de etonogestrel en la categoría 1 a mujeres menores de 18 años, es decir, sin restricción para el uso del método anticonceptivo.<sup>16</sup>

### Lactancia

La inserción de un implante al momento del egreso hospitalario tiene la ventaja de que la paciente está protegida desde el punto de vista anticonceptivo; sin embargo, la preocupación en la inserción inmediata radica en la idea de que el implante interfiere con la lactancia (producción de leche) y los posibles efectos adversos en el recién nacido. En un estudio clínico no aleatorizado de casos y controles se evaluó, de manera prospectiva, a mujeres a quienes se insertó un implante o dispositivo intrauterino al menos

hasta la cuarta semana del puerperio. La conclusión de los autores fue que no hubo diferencia en la composición ni en la cantidad de leche en las usuarias del implante, además de que las bajas concentraciones de etonogestrel en la leche materna no se relacionaron con reacciones adversas en los recién nacidos.<sup>48</sup> En otro estudio se evaluó a mujeres a quienes se insertó un implante entre las 24 y 48 horas posparto, con seguimiento a 12 semanas y no se reportaron repercusiones clínicas importantes en mediciones de tensión arterial, cuenta sanguínea, perfil de lípidos ni en marcadores metabólicos.<sup>49</sup> Para los criterios médicos de elegibilidad del Reino Unido, la inserción del implante antes de las seis semanas posparto en mujeres que amamantan le asignan categoría 1, es decir, que no hay restricción para el uso del anticonceptivo.<sup>50</sup>

Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan al implante de etonogestrel en la categoría 3 en mujeres que amamantan en las primeras seis semanas postparto, lo que significa que los riesgos teóricos o probados generalmente no superan las ventajas del uso del método y como categoría 1 después de las seis semanas postparto, por lo que no hay restricción para el uso del anticonceptivo.<sup>16</sup>

### Obesidad

Existe preocupación en relación con la efectividad de los diferentes métodos anticonceptivos en pacientes con sobrepeso, en parte debido a que la mayor parte de los ensayos clínicos en anticoncepción excluyen a las mujeres obesas. En un estudio en el que se incluyeron 417 mujeres de las que 19.4% tenían obesidad y 8.9% sobrepeso, no se reportó ningún embarazo en un seguimiento a tres años.<sup>51</sup> Los criterios médicos de elegibilidad de la OMS colocan al implante de etonogestrel en la categoría 1 en mujeres con índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, por lo que no hay restricción para el uso del anticonceptivo.<sup>16</sup>

### Ventajas no anticonceptivas

El implante ha demostrado efectividad en la disminución del dolor pélvico en mujeres con dismenorrea, por el efecto anovulatorio y por el adelgazamiento del endometrio que hace que disminuya la producción local de prostaglandinas.<sup>52</sup> En un estudio de 330 mujeres de las que 187 padecían dismenorrea, 81% reportaron disminución de la misma.<sup>53</sup> En un ensayo clínico de mujeres con endometriosis a quienes se asignó aleatoriamente a

la inserción del implante o la administración de acetato de depomedroxiprogesterona en un seguimiento a seis meses, se reportó disminución del dolor pélvico en 68 y 53%, respectivamente.<sup>54</sup>

### Complicaciones del implante

La inserción y remoción del implante son procedimientos sencillos pero que deben ser realizados por personal de salud debidamente adiestrado y capaz de seguir la técnica descrita.<sup>11</sup> En una evaluación de 11 ensayos clínicos que incluyeron a 942 mujeres se reportó 1% de complicaciones, casi todas hematomas y sangrado en el sitio de inserción.<sup>55</sup>

### Implante no palpable

Lo primero que debe asegurarse luego de la inserción es palpar el implante, que debe encontrarse inmediatamente debajo de la piel y visualizarse. Si el implante no se palpa se aconseja un ultrasonido para asegurar su localización.

La mayor parte de los implantes no palpables son consecuencia de una inserción profunda con migración del mismo. La localización por ultrasonido debe efectuarse con un transductor de 10-14 MHz. Si durante el estudio ultrasonográfico no se identifica el implante, lo indicado es la búsqueda con resonancia magnética.<sup>56</sup> El nuevo implante (Implanon NXT) es radiopaco, lo que permite que la identificación sea más sencilla mediante rayos X o ultrasonido.<sup>57</sup>

### Efectos secundarios del implante

El principal efecto secundario del implante de etonogestrel es el manchado impredecible. En un análisis de 11 ensayos clínicos que incluyeron 923 mujeres con 24,679 ciclos, los autores reportaron las siguientes irregularidades menstruales: manchado frecuente en 33.6%, de los que en 16.9% de los casos se reportó prolongado y en 6.1% frecuente; hubo amenorrea en 22.2% de las pacientes y 11.3% abandonó el método debido a estas irregularidades menstruales.<sup>58</sup> En una revisión retrospectiva de adolescentes usuarias de implante y con seguimiento a 20 meses se reportaron 22.4% de casos en los que se removió el implante por las irregularidades menstruales.<sup>59</sup> En estos casos pueden ofrecerse varias opciones de tratamiento antes de retirar el implante. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el ácido mefenámico y los anticonceptivos orales combinados son intervenciones efectivas que disminuyen los días de sangrado.<sup>40</sup>

## CONCLUSIONES

Los anticonceptivos de larga duración reversibles tienen altas tasas de efectividad y cumplimiento a largo plazo, con pocas contraindicaciones para su uso. Los efectos secundarios son mínimos en comparación con sus ventajas, por lo que deberían promoverse más ampliamente entre las mujeres que buscan un anticonceptivo. A pesar de que el embarazo no planeado tiene causas multifactoriales, los anticonceptivos de larga duración reversibles representan una estrategia eficaz en su disminución porque evitarían esos embarazos, reducirían el número de abortos y evitarían la muerte y discapacidad relacionadas con las complicaciones del embarazo.

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Nacimientos registrados según sexo 1990 a 2011. Consultado en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo22&s=est&c=17525>
2. Consejo Nacional de Población. La situación demográfica de México 2011. Puede consultarse en: <http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/La situacióndemográfica de México 2011>
3. Frost JI, Darroch JE, Remez L. Improving contraceptive use in the United States. *Issues Brief* (Alan Guttmacher Inst); 2008: 1-8.
4. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among U.S. women having abortions in 2001-2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002;34:294-303.
5. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D. *Contraceptive technology*. 19 ed. New York: Ardent Media, 2007.
6. Principales indicadores de salud reproductiva/ENADID 2009. Transiciones a la vida reproductiva y fecundidad. Consultado en: <http://www.portal.conapo.gob.mx/publicaciones/SaludReproductiva/2009/1.%20Transiciones%20de%20vida%20BIS.pdf>. Consultado en marzo de 2013.
7. Principales indicadores de salud reproductiva/ENADID 2009. Mujeres sexualmente activas. Puede consultarse en: <http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Resource/216/1/images/5MujeresSexualmenteActivas.pdf>. Consultado en marzo 2013.
8. Espey E, Ogburn T. Long-Acting Reversible Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 705-719.
9. Singh S, Darroch JE. Adding it Up: Costs and benefits of contraceptive services - Estimates for 2012, New York: Guttmacher Institute and United Nations Population Fund (UNFPA), 2012. <http://www.guttmacher.org/pubs/FB-Costs-Benefits-Contraceptives.html>.
10. Consultado en marzo de 2013. Observatorio de mortalidad materna en México. Muerte Materna: indicadores 2010. Consultado en: <http://www.omm.org.mx/index.php/indicadores/158.html>. Consultado en marzo 2013.
11. Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud. Resolución por la que se modifica la Norma Oficial Mexicana NOM-005-SSA2-1993, de los servicios de planificación familiar. En: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/rm005ssa293.html>. Consultado en marzo de 2013.
12. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and cooper TCu 380 Ag intrauterine contraceptive device: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR)*. *Fertil Steril* 1994;61:70-77.
13. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contraception Reprod Health Care* 2008;13(S1):4-12.
14. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1699-1708.
15. Croxatto H. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002; 65: 21-27.
16. Organización Mundial de la Salud. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 4<sup>a</sup> ed 2009. En [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789243563886\\_sp.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789243563886_sp.pdf). Consultado en marzo del 2013.
17. Black K, Lotke P, Buhling KJ, Zite NB. A review of barriers and myths preventing the more widespread use of intrauterine contraception in nulliparous women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:340-350.
18. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 2001;345:561-567.
19. Lyus R, Lohr P, Prager S, Board of Society of Family Planning. Use of Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women. *Contraception* 2010; 81: 367-71
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 30: long-acting reversible contraception, developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, October 2005. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf>. Consultado en abril de 2013.
21. Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception* 2006;73:145-153.

22. Hov GG, Skjeldestad FE, Hilstad T. Use of IUD and subsequent fertility follow -up after participation in a randomized clinical trial. *Contraception* 2007;75:88-92.
23. Skjeldestad FE. How effectively do copper intrauterine devices prevent ectopic pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:684-690.
24. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Porcentaje de nacimientos registrados de madres adolescentes (menores de 20 años) 2004 a 2011. En: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo29&c=17528&s=est> Consultado en abril de 2013.
25. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38:90-96.
26. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception. *N Engl J Med* 2012;366:1998-2007.
27. Toivonen J, Luukkainen T, Alionen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991;77:261-264.
28. Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. Committe Opinión No. 450. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:1434-1438.
29. Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: implants and intrauterine devices. Committe Opinion 539. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:983-988.
30. Grimes DA, López LM, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 Issue 3. Art. No.: CD001327. DOI: 10.1002/14651858.CD001327. Consultado en mayo 2013.
31. Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, Cwiak CA, Espey E, Jensen JT. Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *N Engl J Med* 2011; 364: 2208-17
32. D'Arcangues C. Worlwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception* 2007; 75: 82-7
33. Lara RR, Velázquez RN, Reyes ME, Baca-Olivio PR. Dispositivo intrauterino posplacenta. Hilos guía no visibles. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80: 201-207.
34. Grimes DA, López LM, Shuiz KF, Stanwood NL. Immediate postabortal insertion or intrauterine devices. Combination oral contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 6. Artículo: CD001777 consultado en mayo 2013.
35. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:9-28.
36. Aslam N, Blunt S, Latthe P. Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. *J Obstet Gynecol* 2010;30:489-491.
37. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:9-28.
38. Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, Lähteenmäki P, Heikinheimo O. Uterine perforation caused by intrauterine devices: clinical course and treatment. *Hum Reprod*; 2013: Mar 22 (Epub ahead of print). Consultado en mayo 2013: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23526304>
39. Marions L, Lövkvist L, Taube A, Johansson M, Dalvik H, Overlie I. Use of the levonorgestrel releasing intrauterine system in nulliparous women - a non-interventional study in Sweden. *Eur J Contraception and Reprod Health Care* 2011;16:126-134.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 30: long-acting reversible contraception, developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, October2005. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf>. Consultado en mayo 2013.
41. Andersson K, Odiind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
42. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-years report. *J Fam Plann Repord Health Care* 2002;28:73-77.
43. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol* 2005;105:223-232.
44. Heinemann K, Assman A, Dinger J, Westhof C. Intrauterine devices and the risk of uterine perforations: interim results from the EURAS-IUD study: Poster presented at the American Congress of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) 58th Annual Clinical Meeting, May 15-19; San Francisco, California, USA, 2010.
45. Ronnerdag M, OdLind V. Late bleeding problems with the levonorgestrel-releasing intrauterine system: evaluation of the endometrial cavity. *Contraception* 2007;75:268-270.
46. Petersen KR, Brooks L, Jacobsen N, Skoby SO. Clinical performance of intrauterine devices in nulligravidae: is the length of endometrial cavity of significance? *Acta Eur Fertil* 1991;22:225-228.
47. Lewis LN, Doherty DA, Hickey M, Skinner SR. Implanon as contraceptive choice for teenage mothers: a comparison of contraceptive choices, acceptability and repeat pregnancy. *Contraception* 2010;81:421-426.
48. Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin S, Thaithumyanon P, Punnahitananda S, TosukhowongP, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon on parameters of breastfeeding com-

- pared to those of an intrauterine device). *Contraception* 2000;62:239-246.
- 49. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, Yazlle ME, Silva da Sá MF, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception* 2009;80:519-520.
  - 50. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (2009). Consultado en mayo 2003: <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>
  - 51. Otero-Flores J, Balderas M, Bonilla C, Vázquez-estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 90:228-233.
  - 52. Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:907-917.
  - 53. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: A review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contraception Reprod Health Care* 2008;13:4-12.
  - 54. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxypro-  
gesterone acetate: effect on pain scores in patients with symptomatic endometriosis, a pilot study. *Contraception* 2009;79:29-34.
  - 55. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91: 1646-1653.
  - 56. Shukman LP, Gabriel H. Management and localization strategies for nonpale Implanon rod. *Contraception* 2006;73:325-330.
  - 57. Ficha técnica de Implanon NXT. Merck Sharp & Dohme. Consultado en mayo de 2013: <http://www.msd.es/documentos/profesionales-sanitarios/ps-implanon-ft.pdf>
  - 58. Mansour D, Korver T, Merintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Health Care* 2008;13:13-28.
  - 59. Deokar AM, Jackson W, Ornstein HA. Menstrual bleeding patterns in adolescents using etonogestrel (ENG) implant. *Int J Adolesc Med Health* 2011;23:75-77.