

Enfoque actual

Instituto Nacional de Endocrinología
Departamento de Salud Reproductiva

SISTEMA DE IMPLANTES SUBDÉRMICO: NORPLANT

Dr. Felipe Santana Pérez,¹ Dr. Manuel Gómez Alzugaray² y Dra. Rosa María Real Cancio³

RESUMEN

Se revisó la literatura publicada con respecto al norplant, método anticonceptivo reversible de alta eficacia que consiste en 6 cápsulas finas, flexibles, de material plástico muy suave que se colocan en la parte interna del brazo, debajo de la piel. Se conoce que cada cápsula libera 30 µg de levonorgestrel diarios y provee una efectividad anticonceptiva por aproximadamente 5 años. Su acción anticonceptiva se explica por: bloqueo de la ovulación por supresión del pico ovulatorio de la hormona luteinizante, cambios fisicoquímicos en el moco cervical y el desarrollo de una insuficiencia luteal. Se han señalado como principales efectos colaterales: cambios en el patrón menstrual, cefalea, acné y cambios en el peso. Por la alta eficacia, reversibilidad, protección continuada y pocos efectos adversos constituye un método anticonceptivo recomendado a mujeres sanas, en edad reproductiva que deseen anticoncepción por tiempo prolongado.

Descriptores DeCS: AGENTES ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS;
LEVONORGESTREL.

DESARROLLO DE LOS IMPLANTES NO-BIODEGRADABLES

En 1967, *Segal y Croxatto*¹ propusieron el uso de las cápsulas subdérmicas del polímero llamado polidimetilsiloxano (conocido comercialmente como Silastic®)

que permite que ciertos medicamentos difundan a través de él a un ritmo muy uniforme. Se sugirió que tal clase de material pudiera utilizarse en conjunción con las hormonas esteroideas (lipofílicas) para producir un anticonceptivo de acción prolongada.²

¹ Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar. Instructor.

² Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Asistente.

³ Especialista de I Grado en Endocrinología.

Los primeros ensayos clínicos que utilizaron implantes subdérmicos se iniciaron en 1968, con cápsulas de silicona que contenían el progestágeno, *acetato de clormadinona*.³ Sin embargo, los ensayos clínicos en los Estados Unidos que utilizaron este progestágeno se terminaron cuando se asoció el acetato de clormadinona con el cáncer de mama en animales de experimentación.⁴

Entre 1970 y 1978, se realizaron ensayos clínicos con implantes que contenían *acetato de megestrol*. En estudios realizados en perras se comprobó el desarrollo de nódulos mamarios⁵ y en ensayos clínicos se constató la aparición de masas anexiales en algunas mujeres y su poca efectividad como anticonceptivo por la alta tasa de embarazo ectópico. Estos hallazgos se atribuyeron a una pobre liberación del progestágeno incapaz de inhibir la ovulación.⁶ Los problemas asociados con el acetato de megestrol señalaron la necesidad de utilizar un progestágeno más potente.

Posteriormente, se utilizó la *noretindrona*, la *norgestrinona* y el *levonorgestrel* en implantes subdérmicos. Se implantaron 6 cápsulas con noretindrona, pero de nuevo fracasó para lograr la potencia anticonceptiva requerida.⁷ Sin embargo, los resultados con ensayos clínicos utilizando *levonorgestrel* y *norgestrinona* mostraron baja tasa de embarazo y altas tasas de continuidad.⁸⁻¹⁰ Con el *levonorgestrel* durante el primer año del implante, la mayoría de los ciclos menstruales fueron anovulatorios.¹¹

En 1975, se compararon la eficacia y la incidencia de efectos colaterales en mujeres con implantes que contenían tanto *levonorgestrel* como *norgestrinona*, así como un grupo control con el dispositivo intrauterino TCu200. El estudio involucró a 500 mujeres de 5 países.⁸ Al final del primer

año, las usuarias del implante de *levonorgestrel* exhibieron una tasa de embarazo de 0,6/años-mujer de uso, la que fue significativamente menor a la tasa de embarazo entre las usuarias de *norgestrinona* (3,5 embarazos x 100 años-mujer), mientras que en el grupo de dispositivo intrauterino la tasa fue de 1,6 embarazos x 100 años-mujer. Los principales efectos colaterales, tanto con el implante de *levonorgestrel* como el de *norgestrinona*, fueron los trastornos en el patrón de sangrado menstrual. Teniendo en cuenta la baja tasa de embarazo demostrada en este estudio, además de la amplia experiencia documentada mundialmente con el uso del *levonorgestrel*, el *Population Council* en coordinación con el Comité Internacional de Investigación Anticonceptiva, seleccionó al *levonorgestrel* con progestágeno para utilizarlo en el desarrollo de los implantes anticonceptivos subdérmicos. La combinación de *Silastic* y *levonorgestrel* es la que el *Population Council* utilizó para desarrollar y patentar sus sistemas de implantes *norplant* y *norplant-2*.¹⁰⁻¹³

SISTEMA DE IMPLANTES SUBDÉRMICO: *NORPLANT*

El *norplant* es un sistema de implantes subdérmicos, constituido por 6 cápsulas de polidimetilsilixano, conocido como *Silastic*®, cada una de las cuales mide 36 mm de largo por 2,4 mm de diámetro y contiene 36 mg de cristales de *levonorgestrel*. Las cápsulas liberan alrededor de 30 µg de *levonorgestrel* diarios y proveen una efectividad anticonceptiva por aproximadamente 5 años.^{14,15} El nombre de *norplant* fue acuñado por el *Population Council* por la combinación de partes de las palabras "norgestrel" (primer nombre de *levonorgestrel*) e "implantes".

El *norplant-2* desarrollado al inicio de la década de los 80, consiste de sólo 2 cápsulas de Silastic®, cada una de las cuales mide 44 mm de longitud y contiene 35 mg de *levonorgestrel*, su efectividad es de aproximadamente 3 años. Poseen una mayor rigidez, lo que junto a una mayor longitud que las del *norplant* las hace más fácil de retirar.¹⁶

INSERCIÓN Y RETIRO DEL IMPLANTE

La inserción y el retiro son procedimientos quirúrgicos menores, que se realizan con anestesia local. Los únicos instrumentos necesarios son jeringuilla, aguja, bisturí y un trocar No. 10 y generalmente, se hace entre los primeros 5 a 7 d de iniciado el sangrado menstrual para estar seguro que la mujer no esté embarazada. Las cápsulas se colocan en la parte interna del brazo, justamente bajo la piel; la cápsulas que se implantan demasiado profundo luego resultan difíciles de retirar.¹⁷

El retiro es más difícil que la inserción y, generalmente, toma de 15 a 30 min. Antes de proceder a retirar se deben localizar todos los implantes y puede marcarse el sitio con una pluma para facilitar el procedimiento. Se aplica una pequeña cantidad de anestesia (1 a 2 mL de lidocaína al 1 %) en la base del abanico que forman las cápsulas. No debe utilizarse mucha anestesia, pues dificulta la localización de los implantes. La incisión que se hace es ligeramente mayor que la realizada para la inserción. Es difícil retirar los implantes por la presencia de tejido fibroso que crece alrededor de las cápsulas y los mantiene firmemente en su lugar. Es necesario eliminar todo ese tejido completamente para tener éxito en la extracción del implante. Se utiliza la pinza mosquito para asir las cápsulas y extraerlas, luego se aplica un pequeño vendaje com-

presivo el cual se deberá mantener hasta la mañana siguiente y mantener el área limpia y seca por unos 4 d, con frecuencia se puede presentar un área de hematoma como consecuencia del trauma de los tejidos durante la manipulación.¹⁸ Se han propuesto nuevas técnicas para extraer las cápsulas del *norplant* con vista a disminuir el trauma local, principalmente en aquellas mujeres en las que los implantes se insertaron muy profundamente (el lugar apropiado es justamente debajo de la piel y evitar la fascia o el músculo) y poseían abundante tejido fibroso a su alrededor. Entre estas técnicas se han propuesto la "técnica de U" propuesta por el indonesio *Dr. Untung Praptohardjo*,^{19,20} el método Emory²¹ y otras variantes de la técnica estándar recomendada por el *Population Council*.²²

MECANISMO DE ACCIÓN

El modo por el cual, el sistema de implantes *norplant*® previene el embarazo, se ha explicado por 3 posibles mecanismos de acción, que son similares a los atribuidos a todos los métodos con sólo progestágenos (minipildoras o inyectables):

1. *Por bloqueo de la ovulación.* El *levonorgestrel* suprime la liberación del pico ovulatorio de la hormona luteinizante (LH), por un bloqueo tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. Cuando se determinaron los niveles de progesterona en las usuarias del método durante varios años, se pudo comprobar que alrededor de un tercio de todos los ciclos son ovulatorios, por lo que, sin duda, éste no es el único mecanismo de actuar del método.^{23,24}
2. *Producen cambios físicos y químicos en el moco cervical.* El moco se hace más espeso y no se producen sus variaciones

cíclicas normales. Esta viscosidad dificulta la penetración de los espermatozoides y aquéllos que logran penetrar tienen una movilidad menor.²⁵⁻²⁷

3. *Insuficiencia luteal*. El tercer mecanismo postulado se basa en el hecho que en muchos de los ciclos ovulatorios, la baja producción de progesterona por el ovario impide el desarrollo adecuado del endometrio de tipo secretorio.²⁸⁻³⁰

EFICACIA

El implante anticonceptivo norplant es un método más efectivo para evitar el embarazo que cualquiera de los otros métodos anticonceptivos reversibles. En estudios efectuados en 11 países, que incluyeron 12 133 años-mujer de uso, la tasa de embarazo fue de 0,2 embarazos por 100 años-mujer de uso.³¹ De todos los embarazos que ocurrieron durante esa evaluación 1 estaba presente al momento de la inserción del implante. Si se excluyen del análisis todas las inserciones que se hicieron durante la fase luteal, la tasa de embarazo al primer año de uso fue de 0,01 por 100 años-mujer. *Chetri* y otros³² encontraron una tasa de embarazo de 0,6 por 100 años-mujer al final de los 5 años de uso y, recientemente, *Sirvin* y otros³³ en un estudio de 5 años de seguimiento, realizado en los Estados Unidos, que incluyó 511 mujeres, señalan una tasa de embarazo anual por debajo de 1 por 100 años-mujer y una tasa acumulativa, a los 5 años, de 1,3 por 100 años-mujer, comparable a la ligadura tubárica. Se ha comprobado que existe una correlación directa entre mayor peso (>70 kg) y un incremento del riesgo de embarazo, aunque aun para las mujeres obesas, las tasas de embarazo son menores que las de la píldora oral. Esta diferencia en las tasas de embarazo en relación con el

peso corporal es probablemente porque la liberación del levonorgestrel se distribuiría en una mayor masa corporal (efecto diluyente).

El norplant es menos efectivo en mujeres que están usando drogas que aceleran el metabolismo microsomal hepático, entre las que se encuentran, el fenobarbital, la carbamazepina, rifampicina, etcétera.³⁴

EFFECTOS ADVERSOS

Durante los años de uso del norplant han existido diferentes preocupaciones en cuanto a los efectos adversos del método, los cuales con el tiempo y la amplitud de su uso, así como las múltiples investigaciones llevadas a cabo, han ido disminuyendo y generando cada vez más una mayor aceptabilidad por las mujeres como método anticonceptivo.

CAMBIO EN EL PATRÓN MENSTRUAL

El patrón de sangrado menstrual es muy variable entre las usuarias del norplant. Alrededor del 60 % de las mujeres presentan alguna alteración de su patrón habitual de sangrado menstrual durante el primer año de uso.³⁵ Los cambios incluyeron alteraciones en el intervalo entre sangramiento, la duración y el volumen del flujo menstrual y manchas. La oligomenorrea y amenorrea también se presentan, pero en menor frecuencia.³⁶ Los cambios en el patrón de sangrado menstrual constituyen la principal causa de discontinuación del norplant durante el primer año de uso.³⁷ Es importante explicarles a las mujeres el mecanismo de la amenorrea que se presenta durante el uso del norplant: el efecto progestacional local que produce la decidua y atrofia del endometrio.

A pesar de un incremento en el número de manchas y días de sangrado, en relación con el patrón preinserción, la concentración de hemoglobina está elevada en las usuarias del norplant por una disminución en la cantidad promedio de pérdida de sangre menstrual.^{38,39}

Las usuarias que no pueden tolerar la presencia de sangramiento prolongado se pueden beneficiar con un ciclo corto de estrógenos orales: estrógenos conjugados 1,25 mg o estradiol 2 mg administrados diariamente por 7 d. Administrar durante el sangramiento una dosis terapéutica de uno de los inhibidores de la prostaglandina ayudaría a disminuir el flujo de sangre, pero los estrógenos son más efectivos.⁴⁰

Se ha señalado que la mujer con un patrón de sangrado regular durante el uso del implante tiene más del 30 % de probabilidad de desarrollo folicular y posible ovulación, razón por la cual tiene un riesgo mayor de embarazo que las mujeres con un patrón de sangrado irregular.³⁶

EMBARAZOS ECTÓPICOS

Se ha estimado una tasa de embarazo ectópico durante el uso del norplant por debajo de 1 por 1 000 años-mujer.^{31,33,41} Estas tasas están por debajo de las que se encuentran en las mujeres de 15 a 44 años de edad en los Estados Unidos.⁴² *Darney*¹⁶ señala que los implantes reducen la incidencia de embarazo ectópico a un nivel por debajo de las no usuarias de anticonceptivos y es casi equivalente a la reportada en usuarias de TCu380A. *Hamzaoui* y otros⁴³ reportaron sólo 2 embarazos ectópicos entre 1 021 mujeres con implantes durante 4 años de seguimiento.

EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD FUTURA

La mayoría de las mujeres restauran sus ciclos ovulatorios normales durante el primer mes después de la extracción del norplant. Las tasas de embarazo durante el primer año después de la extracción del implante son comparables a aquéllas de las mujeres que no usan métodos anticonceptivos y tratan de lograr un embarazo. En un estudio realizado en Indonesia para evaluar el retorno de la fertilidad después de la extracción del norplant en 51 mujeres que deseaban embarazarse, se siguieron durante 2 años y se compararon con 2 grupos de mujeres, uno que se le retiró un DIU y otro que se le interrumpió la administración de inyectables (DMPA). Las tasas acumulativas de embarazo para las ex-usuarias de norplant, DIU y DMPA al año fueron 76,5 74,7 y 70,2 por 100 mujeres, respectivamente. No hubo diferencia significativa entre los grupos.⁴⁴ Tampoco existen efectos en relación con la proporción de sexo, tasa de embarazo ectópico, abortos espontáneos, mortinatos o malformaciones congénitas.³¹

EFFECTOS SOBRE LA LACTANCIA

En relación con el uso del norplant durante la lactancia y sus posibles efectos sobre el feto, a través de los estudios realizados se ha podido comprobar que no afecta la lactancia ni tiene efectos perjudiciales para los lactantes expuestos.⁴⁵⁻⁴⁸ En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un estudio en 7 centros de 5 países (Egipto, Tailandia, Kenya, Chile y Hungría) para evaluar el desarrollo y crecimiento de los niños de madres que durante la lactancia utilizaron anticonceptivos con sólo progestágenos (minipí-

doras, inyectables o implantes), dichos resultados se compararon con los de mujeres que lactaban y utilizaban métodos no hormonales (DIU, barreras o esterilización quirúrgica); se evaluaron 2 466 parejas de madres e hijos y se concluyó que los anticonceptivos con sólo progestágenos durante la lactancia no tienen efectos adversos sobre el crecimiento y desarrollo de los niños.^{49,50} La Organización Mundial de la Salud considera que a partir de las 6 sem del parto es el momento más apropiado para comenzar con el norplant en la mujer que está lactando.⁵¹

EFFECTOS SECUNDARIOS

La *cefalea* se señala como el segundo trastorno más frecuente y una de las principales razones médicas del retiro.^{33,41,52,53} La *depresión*, es otro de los trastornos que se ha relacionado con cierta frecuencia al uso del norplant. En un reporte de *Wagnery Berenson*⁵⁴ describen 2 casos de depresión mayor asociada al implante, que se eliminó al año después de la extracción; ésta fue la primera referencia de trastornos psiquiátricos ligados al uso del norplant. Es frecuente que se publiquen los síntomas de depresión y estados de ansiedad entre los efectos colaterales del norplant, sin embargo, no se ha podido comprobar que exista una asociación casual entre su uso y la aparición de estos síntomas. En la mayoría de las mujeres que apareció depresión, ese cuadro ya lo tenían antes de la colocación del implante, además de otros problemas como, insatisfacción con su pareja y estados afectivos desfavorables.⁵⁵ Los *cambios en el peso* son otros de los efectos colaterales que se señalan, pero sólo se ha observado un aumento de 2-3 kg en relación con el peso

preinserción durante los 5 años de uso en el 5 % de las usuarias.^{52,56,57} La *mastalgia* y el *acné*, aunque en menor frecuencia, también se han presentado durante el uso del norplant.⁵¹⁻⁶⁰ Los *quistes ováricos* de tipo funcionales se han asociado con el uso del implante.⁵⁸⁻⁶⁰ Se ha señalado que en el 10 % de las usuarias aparecen y generalmente, regresan espontáneamente y no es necesario ni la cirugía ni la extracción del implante.^{17,61} No se han encontrado cambios significativos en la *tensión arterial*, tanto sistólica como diastólica, con el uso del norplant.^{17,62,65}

EFFECTOS METABÓLICOS

El efecto del norplant sobre el metabolismo de los *lípidos* y *lipoproteínas* es especialmente importante porque está ligado a las enfermedades cardiovasculares.^{59,64,66-78} Se ha encontrado coincidencia en la mayoría de las publicaciones⁶⁶⁻⁷⁰ en relación con una ligera (entre el 5 y el 15 %) disminución en los niveles del colesterol total (Col-t), del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-col) y de los triglicéridos (Tg), no así con los valores del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-col) los que a pesar de predominar los informes que señalan una disminución posinserción del implante,^{64,67,69,71-74,78} hay algunos trabajos que señalan un incremento de esta lipoproteína con el uso del norplant.^{70,75,76} A pesar de estos cambios, los autores que han calculado los índices de aterogenicidad, HDLcol/Col-t y LDLcol/HDL-col, considerados mejores predictores de riesgo cardiovascular (enfermedad arterial coronaria) que las variables lipídicas independientes, afirman que no se reportan hasta el momento cambios significativos

durante el uso del norplant.^{64,69,74,79-81} En relación con el comportamiento de las apolipoproteínas, existen pocos trabajos al respecto, y en las escasas publicaciones^{77,82} no se han encontrado variaciones importantes en los niveles de las mismas, sólo Rabe y otros⁷⁷ en 1992, encontraron una disminución de la apolipoproteína A1 y apolipoproteína B durante el uso de norplant II.

Existen menos estudios^{68,69,73,76,83-87} del efecto del norplant sobre el metabolismo de los *carbohidratos*, la mayoría de las publicaciones^{68,69,76,83,88} no encuentran

cambios significativos antes y posinserción de los implantes, tanto con el norplant como norplant II. No obstante, en los últimos años han aparecido algunos trabajos que midieron la respuesta insulínica ante situaciones de hiperglucemia y encontraron elevaciones de la insulina plasmática durante los distintos momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral durante el uso del implante, al compararse al estado preinserción, todos esos cambios han estado dentro de los rangos normales para la glucemia e insulina.^{84,85,87}

SUMMARY

The literature published on norplant, a reversible contraceptive method of high efficiency that consists of 6 fine, flexible capsules of a very soft plastic material that are placed in the internal part of the arm, under the skin, was reviewed. It is known that the capsule releases 30 µg of levonorgestrel daily and provides a contraceptive effectiveness of approximately 5 years. Its contraceptive action is explained by: block of the ovulation by suppression of the ovulatory peak of the LH, physicochemical changes in the cervical mucus and the development of a luteal insufficiency. The main side effects are the following: changes in the menstrual pattern, headache, acne and weight changes. Due to its high efficiency, reversibility, continuous protection and few adverse effects, it is a contraceptive method recommended to sound women at reproductive age that want contraception for a long period of time.

Subject headings: CONTRACEPTIVE AGENTS, FEMALE; LEVONORGESTREL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Segal SJ. Fertility regulation. *J Pract Nurs* 1967;17:20-1.
2. Folkman J, Long DM. The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *J Surg Res* 1964;4:139-42.
3. Croxatto HB, Díaz S, Atria P, Cheviakoft S, Rosath S, Oddo H. Contraceptive action of megestrol acetate implants in women. *Contraception* 1971;4:155-9.
4. Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shapiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to sex hormone. *N Engl J Med* 1977;296:67-70.
5. Frank DW, Kirton KT, Murchison TE, Quinlan WJ, Coleman ME, Gilbertson TJ, et al. Mammary and serum hormones in the bitch treated with medroxy-progesterone acetate or progesterone for four years. *Fertil Steril* 1979;31:340-6.
6. Bergsjö P, Langenar H, Aas J. Tubal pregnancies in women using progestin-only contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1974;53:377-8.
7. Coutinho E. Clinical experience with implant contraception. *Contraception* 1978;18:411-27.
8. Segal SJ. Contraceptive subdermal implants. En: Mishell DR Jr, ed. *Advances in fertility research*. New York:Raven,1982:117-27.

9. Countinho EB, Da Silva AR. One-year contraception with norgestrienone subdermal silastic implants. *Fertil Steril* 1974;25:170-6.
10. Countinho EB, Da Silva AR, Mattos CE, Nielsen NC, Osler M, Wiese J. Contraception with long-acting subdermal implants I. An effective and acceptable modality in international clinical trials. *Contraception* 1978;18:315-33.
11. Weiner E, Johansson EDB. Plasma levels of d-norgestrel, estradiol, and progesterone during treatment with Silastic implants containing d-norgestrel. *Contraception* 1976;14:81-92.
12. Countinho EB, Da Silva AR, Mattos CE, Nielsen NC, Osler M, Wiese J. Contraception with long-acting subdermal implants II Measured and perceived effects in international clinical trials. *Contraception* 1978;18:335-5.
13. Sivin I, Robertson DN, Stern S, Croxatto HB, Díaz S, Countinho E, et al. Norplant: reversible implant contraception. *Stud Fam Plann* 1980;11:227-35.
14. Robertson DN, Sivin I, Nash HA, Barun J, Dinh J. Release rates of levonorgestrel from silastic capsules, homogeneous rods and covered rods in humans. *Contraception* 1983;27:483-95.
15. Segal SJ. The development of NORPLANT® Implants. *Stud Fam Plann* 1983;14:159-63.
16. Darney PD. Hormonal implants: contraception for a new century. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1536-43.
17. Shoupe D, Mishell DR. Norplant: subdermal implant system for long-term contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1286-92.
18. Dunson TR, Amatya RN, Krueger SL. Complications and risk factors associated with the removal of Norplant implants. *Obstet Gynecol* 1995;85:543-8.
19. Praptohardjo U, Wibowo S. The «U technique: a new method for Norplant implants removal. *Contraception* 1993;48:526-36.
20. Praptohardjo R, Praptohardjo U. U technique and standard technique of Norplant removal. *Adv Contracept* 1995;11:115-22.
21. Sarma SP, Hatcher RA. The Emory method: a modified approach to norplant implants removal. *Contraception* 1994;49:551-6.
22. Shihata AA, Salzetti RG, Schnepfr FW, Deustch G. Innovative technique for Norplant implants removal. *Contraception* 1995;51:83-5.
23. Brache V, Alvarez F, Faundes A, Tejada AS, Cochon L. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant subdermal contraceptive implants. *Contraception* 1990;41:169-77.
24. Alvarez F, Brache V, Tejada AS, Faundes A. Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long-term Norplant use. *Contraception* 1986;33:111-9.
25. Brache V, Faundes A, Johansson E, Alvarez F. Anovulation inadequate luteal phase, and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant implants. *Contraception* 1985;31:261-73.
26. Croxatto HB, Díaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebersperger C, Brandeis A. Treatment with Norplant subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception* 1987;36:193-201.
27. Broome M, Fotherby K. Clinical experience with the progestogen-only pill. *Contraception* 1990;42:489-95.
28. Segal SJ, Alvarez-Sanchez F, Brache V, Faundes A, Vilja P, Tuohimaa P. Norplant implant: the mechanism of contraceptive action. *Fertil Steril* 1991;56:273-7.
29. Newton L. Progestogen only contraceptive and ectopic pregnancy. *Br J Fam Plann* 1992;18:79-84.
30. Donna S, Horeshein JMD, Mishell DR, Lacarra M, Medeanis A. Characteristic of ovarian follicular development in Norplant users. *Fertil Steril* 1991;55:766-9.
31. Sivin I. International experience with Norplant and Norplant-2 contraceptive. *Stud Fam Plann* 1988;19:81-94.
32. Chetri M, Shatta A, Amatya RN, Lama H, Dunson TR, Spivey S, et al. Five-year evaluation of safety, efficacy and acceptability of Norplant implants in Nepal. *Adv Contracept* 1996;12:187-99.
33. Sivin I, Mishell DR Jr, Darney P, Wan L, Christ M. Levonorgestrel capsule implants in the United States: a 5-years study. *Obstet Gynecol* 1998;92:337-44.
34. Shane-Mc Whorter L, Cervený JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998;18:1360-64.
35. Sivin I, Sanchez F, Díaz S, Holma P, Coutinho E, McDonald O, et al. Three-year experience with NORPLANT subdermal contraception. *Fertil Steril* 1983;39:799-808.
36. Shoupe D, Mishell DR Jr, Bopp BL, Fielding M. The significance of bleeding patterns in Norplant implant users. *Obstet Gynecol* 1991;77:256-60.
37. Balogh SA, Klavon SL, Basnayake S, Puertollano N, Rebecca M, Grubb GS. Bleeding patterns and acceptability among NORPLANT® user in two Asian countries. *Contraception* 1989;39:541-53.

38. Nilsson CG, Holma P. Menstrual blood loss with contraceptive subdermal levonorgestrel implants. *Fertil Steril* 1981;35:304-6.
39. Fakeye O, Balogh S. Effect of Norplant contraceptive use on hemoglobin, packed cell volume and menstrual bleeding patterns. *Contraception* 1989;39:265-74.
40. Díaz S, Croxatto HB, Pavez M, Belhadj H, Stern J, Sivin I. Clinical assessment of treatment for prolonged bleeding in users of Norplant implants. *Contraception* 1990;42:97-109.
41. Gu SJ, Du MK, Zhang LD, Liu YL, Wang SH, Sivin I. A 5-year evaluation of NORPLANT contraceptive implants in China. *Obstet Gynecol* 1994;83:673-8.
42. Center for Disease Control. Ectopic pregnancy in the United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8.
43. Hamzaoui R, Derbel S, Gorgob K, M'hamdi A, Mansour H, Boulehia N, et al. Contraception with levonorgestrel subdermal implants. A Tunisian study. *Press Med* 1996;25:1063-5.
44. Affandi B, Santoso SS, Djajadilaga, Hadisaputra W, Moeloek FA, Prihartono J, et al. Pregnancy after removal of Norplant implants contraceptive. *Contraception* 1987;36:203-9.
45. Abdulla KA, Elwan SI, Salem HS, Shaaban HM. Effect of early postpartum use of the contraceptive implants, NORPLANT, on the serum levels of immunoglobulins of the mothers and their breastfed infants. *Contraception* 1985;32:261-6.
46. Shaaban MM, Salem HT, Abdullah KA. Influence of levonorgestrel contraceptive implants, NORPLANT, initiated early postpartum upon lactation and infant growth. *Contraception* 1985;32:623-35.
47. Shaaban MM, Odilind V, Salem HT, Abdullah KA, Gomaa AA. Levonorgestrel concentrations in maternal and infant serum during use of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant, by nursing mothers. *Contraception* 1986;33:357-63.
48. Afandi B, Karmadibrata S, Prihartono J, Lubis F, Samil RS. Effect of Norplant on mothers and infants in the postpartum period. *Adv Contracept* 1986;2:371-80.
49. World Health Organization. Task force for epidemiological research on reproductive health; special programme of research, development and research training in human reproduction. Progestogen-only contraceptive during lactation: I. Infant growth. *Contraception* 1994;50:35-53.
50. _____. Task force for epidemiological research on reproductive health; Special Programme of Research, development and research training in human reproduction. Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. *Contraception* 1994;50:55-68.
51. _____. Special Programme of Research, development and research training in human reproduction. Task force on oral contraceptives. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud Fam Plann* 1988;19:361-9.
52. Haugen MM, Evans CB, Kim MH. Patient satisfaction with a levonorgestrel releasing contraceptive implant. Reasons for and patterns of removal. *J Reprod Med* 1996;41:849-54.
53. Chompootaweep S, Kochagarn E, Sirisumpan S, Tang-usaha J, Theppitaksak B, Dusitsin N. Effectiveness of Norplant implants among Thai women in Bangkok. *Contraception* 1996;53:33-6.
54. Wagner KD, Berenson AB. Norplant-associated major depression and panic disorder. *J Clin Psychiatr* 1994;55:478-80.
55. Westhoff C, Truman C, Kalmus D, Cushman L, Rulin M, Heartwell S, et al. Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. *Contraception* 1998;57:241-45.
56. Frank ML, Poindexter AN, Cornin LM, Cox CA, Bateman L. One-year experience with subdermal contraceptive implants in the United States. *Contraception* 1993;48:229-43.
57. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR Jr, Darney P, Wan L, Brache V, et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants. A 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998;58:275-82.
58. Ruminjo JK, Achwal I, Ruminjo IN. Acceptability of Norplant contraceptive subdermal implants in Kenya. *East Afr Med J* 1994;71:558-61.
59. Affandi B, Santoso SS, Djajadilaga, Hadisaputra W, Moeloek FA, Prihartono J, et al. Five-year experience with Norplant. *Contraception* 1987;36:417-29.
60. Bardin CW. Implantable contraception. *Curr Ther Endocrinol Metabol* 1994;5:263-70.
61. Díaz S, Pavez M, Miranda P, Robertson DN, Sivin I, Croxatto HB. A five-year clinical trial of levonorgestrel silastic implants (Norplant TM). *Contraception* 1982;25:447-56.
62. Shen Q, Lin D, Jiang X, Li H, Zhang Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptives. *Contraception* 1994;50:131-41.
63. Fakeye O. The effect of low-dose oral contraceptives and Norplant on blood pressure and body weight of Nigerian women. *Adv Contracept* 1992;8:27-32.
64. Noerpramana NP. Blood-lipid fractions: the side-effects and continuation of Norplant use. *Adv Contracept* 1997;13:13-37.

65. Argina H, Lukman HY. Norplant implants in Ethiopia. *East Afr Med J* 1997;74:258-62.
66. Roy S, Mishell DR Jr, Robertson DN, Krauss RM, LaCara M, Duda MJ. Long term reversible contraception with levonorgestrel-releasing silastic rods. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1006-13.
67. Shaaban MM, Elwan SI, Abdalla SA, Darwish HA. Effect of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant, on serum lipids. *Contraception* 1984;30:413-9.
68. Viegas OA, Singh K, Liew D, Singh P, Ratnam SS. The effects of Norplant on clinical chemistry in Singaporean acceptors after 1 year of use: metabolic changes. *Contraception* 1988;38:79-89.
69. Singh K, Viegas OA, Ratnam SS. A three-year evaluation of metabolic changes in Singaporean Norplant-2 rod acceptors. *Adv Contracept* 1990;6:71-80.
70. Otubu JA, Towobola OA, Aisien AO, Ogunkeye OO. Effects of Norplant contraceptive subdermal implants on serum lipids and lipoproteins. *Contraception* 1993;47:149-59.
71. Anwar M, Soejono SK, Maruo T, Abdullah N. Comparative assessment of the effects of subdermal levonorgestrel implant system and long acting progestogen injection method on lipid metabolism. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994;20:53-8.
72. Singh K, Viegas OA, Liew D, Singh P, Ratnam SS. Two-year follow-up of changes in clinical chemistry in Singaporean Norplant-2 rod acceptors: metabolic changes. *Contraception* 1989;39:147-54.
73. Singh K, Viegas OA, Loke D, Ratnam SS. Effect of Norplant-2 rods on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992;45:463-72.
74. Singh K, Ratnam SS. A study on the effects of Norplant implantable contraceptive on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism in Singaporean women. *Contraception* 1997;56:77-83.
75. Singh K, Viegas OA, Liew D, Singh P, Ratnam SS. Two-year follow-up of changes in clinical chemistry in Singaporean Norplant acceptors: metabolic changes. *Contraception* 1989;39:129-36.
76. Singh K, Viegas OA, Ratnam SS. A three-year evaluation of metabolic changes in Singaporean Norplant acceptors. *Adv Contracept* 1990;6:11-21.
77. Rabe T, Thuro HC, Goebel K, Borchardt C, Grunwald K, Runnebaum B. Lipid metabolism in Norplant-2 users - a two-year follow-up study. Total cholesterol, tryglycerides, lipoproteins and apolipoproteins. *Contraception* 1992;45:21-37.
78. Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;74:64-70.
79. Holma P, Robertson DN. Cholesterol and HDL-cholesterol values in women during use of subdermal implants releasing levonorgestrel. *Contraception* 1985;32:163-71.
80. Bala Y, Dhall GI, Majumdar S. Short-term and long-term effects of Norplant-2 on plasma lipoproteins and glucose tolerance. *Adv Contracept* 1991;7:77-83.
81. Singh K, Viegas OA, Loke DF, Ratnam SS. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992;45:141-53.
82. Mascarenhas L, Beek A van, Bennink HC, Newton J. Twenty-four month comparison of apolipoprotein A-I, A-II and B in contraceptive implant users (Norplant and Implanon) in Birmingham, United Kingdom. *Contraception* 1998;58:215-9.
83. Singh K, Viegas OA, Ratnam SS. A comparison of the effects of NORPLANT capsules and NORPLANT-2 rods on clinical chemistry: metabolic changes. *Ann Acad Med Singapore* 1990;19:833-6.
84. Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. Changes in carbohydrate metabolism during 30 months on Norplant. *Contraception* 1991;44:163-72.
85. Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. The effect of continuous subdermal levonorgestrel (Norplant) on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:15-9.
86. Konje JC, Odukoya OA, Otolorin EO, Ewings PD, Ladipo OA. Carbohydrate metabolism before and after Norplant removal. *Contraception* 1992;46:61-9.
87. Shamma FN, Rossi G, HajHassan L, Penzias AS, Connolly-Diamond M, Jones E, et al. The effect of Norplant on glucose metabolism under hyperglycemic hyperinsulinemic conditions. *Fertil Steril* 1995;63:767-72.
88. Harper MA, Meis PJ, Steele L. A prospective study of insulin sensitivity and glucose metabolism in women using a continuous subdermal levonorgestrel implant system. *J Soc Gynecol Invest* 1997;4:86-9.

Recibido: 6 de marzo de 2000. Aprobado: 3 de abril de 2000.

Dr. *Felipe Santana Pérez*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.