



REVISIÓN

La evidencia y el debate clínico del nuevo SLI-LNG 19,5 mg y su uso en la mujer nulípara a revisión



Inmaculada Parra^{a,*}, Jose C. Quílez^b, Mercedes Andeyro^c, Paloma Lobo^d,
Ignacio Cristóbal^e y Francisca Martínez^f

^a Centro de Salud Sexual y Reproductiva de Sueca, Departamento de Salud 11, Hospital de la Ribera, Agencia Valenciana de Salud - Consejería de Sanidad, Sueca, Valencia, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Basurto, CEGYMF Bilbao, Bilbao, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Villalba, Collado Villalba, Madrid, España

^d Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^e Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Zarzuela, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

^f Hospital Universitario Dexeus, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, I+D+i Clínico del Servicio de Medicina de la Reproducción, Barcelona, España

Recibido el 15 de noviembre de 2017; aceptado el 6 de abril de 2018

Disponible en Internet el 7 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

SLI-LNG;
Anticoncepción;
Nulípara;
Efectividad

Resumen La elevada tasa de embarazos no deseados supone un gran impacto social y económico a nivel global. Una de las estrategias más destacadas para reducir este problema es el incremento del uso de los métodos LARC, debido a su eficacia, el coste-efectividad y la independencia que ofrecen a las usuarias. Estos métodos han demostrado ser seguros para la mayoría de mujeres, independientemente de su edad o paridad. Kyleena[®] es la nueva opción dentro de estos métodos LARC: un nuevo SLI-LNG con una carga hormonal total de 19,5 mg que ofrece una elevada efectividad anticonceptiva durante 5 años de uso, con un índice de Pearl a 5 años de 0,29. Su reducido tamaño permite un insertor más estrecho, facilitando su uso en las mujeres nulíparas o en aquellas con un canal cervical más estrecho. Aparte del beneficio anticonceptivo, Kyleena[®] puede favorecer a las usuarias al proporcionar una reducción de la duración y el volumen del sangrado menstrual. Muchas mujeres y profesionales sanitarios han demostrado ciertas resistencias a la anticoncepción intrauterina debido a la existencia de creencias erróneas hacia estos métodos. Es importante superar estas barreras, facilitando información contrastada y veraz acerca de todos los métodos existentes para que los profesionales sanitarios puedan desarrollar un completo asesoramiento anticonceptivo a todas las mujeres. Esta revisión aproxima los aspectos de relevancia clínica sobre el nuevo SLI-LNG 19,5 mg denominado Kyleena[®] y los beneficios que puede aportar a las mujeres.

© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iparrar@comv.es (I. Parra).

<https://doi.org/10.1016/j.medre.2018.04.001>

2340-9320/© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

LNG-IUS;
Contraception;
Nulliparous;
Effectiveness

The evidence and clinical debate of the new LNG-IUS 19.5 mg and its use in nulliparous women: A review

Abstract The high rate of unwanted pregnancies results in a high social and economic impact worldwide. One of the most important strategies to reduce this problem is to increase the use of long-acting reversible contraceptive (LARC) methods, due to their efficacy, cost-effectiveness and the independence that these methods provide to their users. LARC methods have been shown to be safe for most women, regardless of age and parity. Kyleena® is the new LARC option. A new levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) containing 19.5 mg of levonorgestrel and provides a high contraceptive efficacy over 5 years of use, with a cumulative 5-year Pearl Index of 0.29. Its small size allows a narrower insertion tube to be used and is more suitable for nulliparous women or those women with a narrower cervical canal. In addition to the contraceptive efficacy, Kyleena® may benefit users by providing a reduction in the duration and volume of menstrual bleeding. Many women and healthcare providers have shown certain resistance to intrauterine contraception due to the existence of misperceptions towards these methods. It is important to overcome these barriers, providing contrasted and truthful information about all existing methods, so that health professionals can provide complete contraceptive counselling for all women. This review approaches the clinically relevant aspects of the new LNG-IUS 19.5 mg Kyleena® method and the benefits it can provide to women.

© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

A pesar de la mejora conseguida en los últimos años, las altas tasas de embarazos no deseados y el elevado coste sanitario relacionado demuestran que la anticoncepción efectiva es todavía una necesidad insatisfecha a nivel global (OMS, 2016).

Según los últimos datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, 2015), en 2015 hubo más de 94.000 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) en España, viéndose la mayor tasa en las mujeres de entre 20 y 29 años. Además, es destacable que el 43,8% de las mujeres que se sometieron a una IVE eran usuarias de métodos anticonceptivos (AC). Estos datos hacen sospechar que existe una importante diferencia entre la eficacia con el uso típico y con el uso perfecto de los métodos AC (Crespi et al., 2013).

Otro hecho importante actual en cuanto a salud sexual es el retraso generalizado de la maternidad. Desde hace unos años la edad en la que se tiene la primera relación sexual ha disminuido, mientras que la edad de tener el primer hijo se ha incrementado de manera significativa, por lo que las mujeres esperan retrasar la maternidad unos 12 años después de su primer coito (Costescu, 2016). Con esto, las mujeres con una vida sexual activa requieren una efectiva prevención del embarazo no deseado, con la mayor seguridad, facilidad y comodidad posible.

Por otro lado, los embarazos no planificados suponen una carga considerable para las personas y las familias, así como un elevado coste sanitario para la sociedad (Cleland et al., 2011). Se ha demostrado que los embarazos no planificados tienen un impacto negativo en los resultados neonatales (mayor riesgo de bajo peso al nacer y parto prematuro) y en el comportamiento y la salud de la madre (Shah et al., 2011; Cheng et al., 2009). Este impacto negativo es aún más

pronunciado cuando el embarazo no deseado ocurre en adolescentes, llevando a un menor nivel educativo y salarial tanto de la madre como del padre (Logan, 2007).

En cuanto al impacto económico, en España se asocia un coste sanitario directo a los embarazos no planificados de 293 millones de euros anuales, de los cuales 201 (el 69% del gasto total) son atribuibles a una adherencia no adecuada al método anticonceptivo, por lo que este significativo gasto sanitario español podría reducirse mediante el uso de métodos AC altamente efectivos y de alta adherencia (Lete et al., 2015).

Dentro de este contexto y ante la clara necesidad existente, las guías de práctica clínica apoyan el uso de métodos altamente efectivos independientes del cumplimiento de la usuaria —los *long-acting reversible contraceptives* (LARC)— para reducir este problema mundial de salud pública (Gemzell-Danielsson et al., 2017). Los métodos LARC, pues, son hoy en día la mejor estrategia para evitar embarazos no deseados, incluso en mujeres jóvenes y/o nulíparas (Colomé y de la Viuda, 2014), debido a que son los métodos más efectivos —llegan a ser 20 veces más efectivos que la píldora, el parche o el anillo (Curtis y Peipert, 2017)— y con las tasas de continuación y satisfacción más altas de todos los métodos anticonceptivos reversibles (ACOG, 2015).

Dentro de estos métodos de larga duración se hallan el implante hormonal, los dispositivos intrauterinos de cobre (DIU-Cu) y los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel (SLI-LNG), que destacan por sus bajas tasas de fallo y su rápida reversibilidad y, en el caso de los SLI-LNG, también por su efecto local con bajas dosis hormonales sistémicas (Gutiérrez Alés et al., 2014).

No obstante, a pesar de la clara evidencia en cuanto a la eficacia y la seguridad de estos métodos, todavía existen falsas creencias acerca de la contracepción intrauterina que

hacen que tanto las mujeres como los profesionales sanitarios sean reticentes al uso de los dispositivos intrauterinos, sobre todo en mujeres nulíparas. En España, solamente el 6,9% de las mujeres usan un método AC intrauterino (DIU-Cu o SLI-LNG), mientras que el 50% de las españolas usan métodos altamente dependientes del cumplimiento de la propia usuaria (píldora o preservativo) (SEC, 2016). Las razones que pueden explicar esta baja utilización de los métodos LARC, según distintos autores, son la elevada utilización del preservativo como consecuencia de los programas de «sexo seguro», la falta de un adecuado asesoramiento anticonceptivo y diversos factores socioeconómicos (Ruiz-Muñoz et al., 2011; Lete y Pérez-Campos, 2014; Ruiz-Muñoz y Pérez, 2013).

Actualmente hay cuatro SLI-LNG aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En orden decreciente de contenido de levonorgestrel total encontramos a Mirena® y Levosert® (52 mg LNG), Kyleena® (19,5 mg LNG) y Jaydess® (13,5 mg LNG). En la tabla 1 se encuentra un resumen de las especificaciones técnicas de los distintos SLI-LNG.

Con la introducción de Mirena®, el primer SLI-LNG del mercado, la aceptación hacia los SLI-LNG aumentó notablemente (McKeage y Lyseng-Williamson, 2017). Mirena® libera en el endometrio una media de 20 µg LNG al día durante su primer año de uso y en España está aprobado para anticoncepción y como tratamiento para el sangrado menstrual abundante (SMA) durante 5 años (Mirena®, ficha técnica). Posteriormente se han ido desarrollando otros SLI-LNG, con diferencias básicamente en el tamaño y el contenido hormonal, con el objetivo de ampliar el abanico de mujeres que puedan beneficiarse del atractivo de estos métodos altamente efectivos (Hsia y Creinin, 2016).

Kyleena® es un nuevo SLI-LNG que combina las ventajas de los SLI-LNG aprobados hasta el momento: un dispositivo de tamaño reducido que ofrece anticoncepción efectiva de hasta 5 años de duración. El reducido tamaño permite el uso de un insertor más pequeño, el cual puede ser más aceptado para las mujeres con un canal cervical relativamente más estrecho o una cavidad uterina más pequeña, como son las mujeres nulíparas (McKeage y Lyseng-Williamson, 2017).

¿Por qué Kyleena®?

- Primer SLI-LNG de baja dosis aprobado para 5 años de uso
- Tamaño reducido e insertor más pequeño comparado con Mirena®
- Alta eficacia anticonceptiva (> 99,5%)
- Buen perfil de seguridad y bien tolerado durante los 5 años de uso
- Asociado a altos niveles de satisfacción por parte de las usuarias
- Facilidad de inserción por parte de los profesionales sanitarios
- El efecto local del LNG disminuye el volumen y la duración del sangrado menstrual

Datos clínicos de Kyleena®

¿Qué es Kyleena®?

Kyleena® es un sistema de liberación intrauterino que contiene un total de 19,5 mg de levonorgestrel con unas dimensiones de 28 × 30 × 1,55 mm (Kyleena®, ficha técnica).

El producto consiste en un núcleo medicinal blanquecino, cubierto por una membrana semiopaca, que está situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. Además, el eje vertical tiene un anillo de plata situado cerca de los brazos horizontales, permitiendo su visibilidad en una ecografía. El cuerpo en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción de Kyleena® se encuentran unidos al asa y son de color azul —a diferencia de los de Jaydess® y Mirena®, que son de color marrón (fig. 1) (Kyleena®, ficha técnica).

El sistema fue aprobado por la AEMPS en febrero de 2017, posicionándose como el SLI de levonorgestrel más pequeño del mundo indicado para proporcionar protección anticonceptiva durante 5 años.

Mecanismo de acción

La eficacia anticonceptiva del SLI-LNG 19,5 mg se debe principalmente al efecto local del gestágeno sobre la cavidad uterina (Kyleena®, ficha técnica). La concentración intrauterina de LNG inhibe los receptores endometriales de estrógenos y progesterona y el endometrio se hace relativamente insensible al estradiol circulante, resultando en un fuerte efecto antiproliferativo. El endometrio sufre cambios morfológicos y una débil reacción local al cuerpo extraño. Por otro lado, el espesamiento del moco cervical provocado por el LNG impide el paso del espermatozoides a través del canal cervical y, además, el ambiente local del útero y de las trompas de Falopio inhibe la movilidad y la funcionalidad espermáticas, impidiendo la fertilización (Kyleena®, ficha técnica).

El efecto local de Kyleena® permite que la mayoría de mujeres que lo usan continúen ovulando normalmente (Apter et al., 2014). En comparación con Mirena®, tanto Jaydess® como Kyleena® resultan en una exposición sistémica de LNG más baja y, como consecuencia, la incidencia de anovulación en las usuarias de estos SLI de bajas dosis es aún más baja. No obstante, los tres SLI presentan un impacto similar en cuanto al efecto del LNG en el endometrio (Apter et al., 2014; Black et al., 2012).

Farmacocinética

Tras la inserción, el SLI libera LNG localmente en la cavidad uterina de inmediato. La tasa de liberación *in vivo* se caracteriza por una disminución inicial brusca que se ralentiza progresivamente, causando un cambio menor después de un año hasta el final del quinto año. La tasa estimada de liberación *in vivo* de Kyleena® al principio del tratamiento es de 17,5 µg/día, reduciéndose hasta 7,4 µg/día 5 años después de su inserción, con una media a lo largo de todo el periodo de uso de 9 µg/día (Kyleena®, ficha técnica).

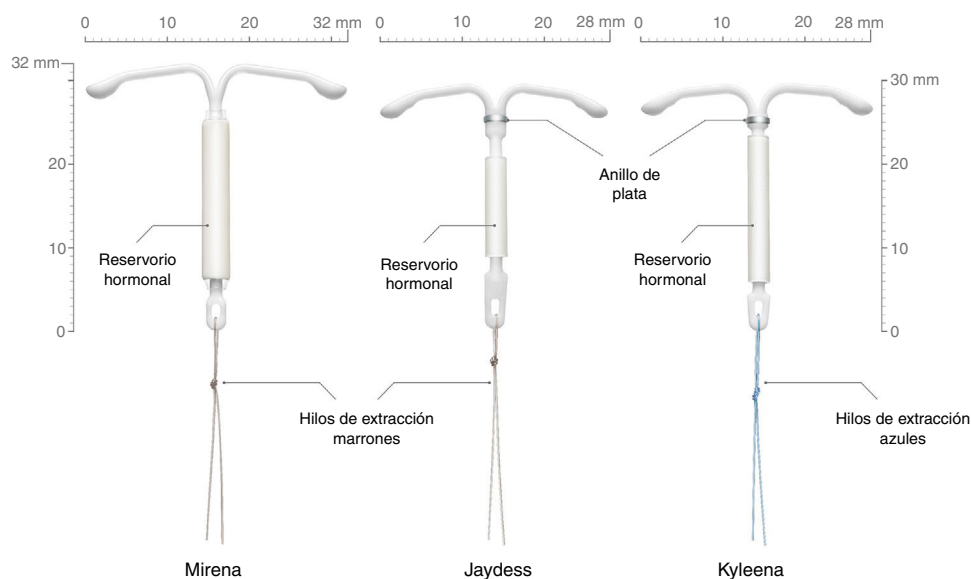
Tabla 1 Características principales de los SLI-LNG aprobados en España (fichas técnicas Mirena®, Jaydess®, Levosert®, Kyleena®)

Nombre comercial	LNG total	Tasa LNG diario ^a	Dimensiones	Índice de Pearl ^b 1 año	Indicación	Duración de uso
Mirena®	52 mg	20 µg/día	32 × 32 mm	0,2	AC + SMA	5 años
Levosert®	52 mg	20 µg/día	32 × 32 mm	0,19	AC + SMA	3 años
Jaydess®	13,5 mg	14 µg/día	28 × 30 mm	0,41	AC	3 años
Kyleena®	19,5 mg	17,5 µg/día	28 × 30 mm	0,16	AC	5 años

^a Tasas estimadas de liberación *in vivo* diaria inicial.

^b Índice de Pearl (IP): número de embarazos por cada 100 mujeres/año.

AC: anticoncepción; LNG: levonorgestrel; SLI: sistema de liberación intrauterino; SMA: sangrado menstrual abundante.

**Figura 1** Mirena®, Jaydess® y Kyleena®: diferenciación morfológica.

En el plazo de las dos semanas posteriores a la inserción es cuando se alcanzan las concentraciones séricas máximas de levonorgestrel, las cuales disminuyen con el tiempo para alcanzar concentraciones medias de 96,8 y 83,1 pg/ml a los 3 y a los 5 años, respectivamente (Kyleena®, ficha técnica).

Eficacia anticonceptiva de Kyleena®

La eficacia anticonceptiva de Kyleena® ha sido evaluada en dos estudios clínicos aleatorizados, en los cuales usaron Kyleena® un total de 1.697 mujeres, 623 (36,7%) de las cuales eran nulíparas (Gemzell-Danielsson et al., 2012; Nelson et al., 2013). En la tabla 2 se presentan las características principales de los dos estudios clínicos de Kyleena®.

El estudio clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado y abierto tuvo una duración de 3 años y se evaluó la eficacia, el perfil de sangrado y la seguridad de Jaydess® (SLI-LNG 13,5 mg), Kyleena® (SLI-LNG 19,5 mg) y Mirena® (SLI-LNG 52 mg) (Gemzell-Danielsson et al., 2012). En este estudio se incluyeron 742 mujeres de entre 21 y 40 años y fue diseñado con el objetivo principal de establecer la dosis apropiada para un SLI-LNG de 3 años de duración. El estudio no tenía la potencia suficiente para demostrar la no-inferioridad de Kyleena® —y de Jaydess®— frente a Mirena®, pero los tres sistemas mostraron bajos Índices de Pearl (IP) a los 3 años, indicando una buena eficacia contraceptiva.

Además, comparado con Mirena®, los investigadores comunicaron que la inserción de los dos sistemas de dosis baja fue más fácil y menos dolorosa para las mujeres (McKeage y Lyseng-Williamson, 2017; Gemzell-Danielsson et al., 2012). Se demuestra, pues, que el tamaño reducido de Kyleena® permite un procedimiento de inserción más cómodo tanto para los profesionales sanitarios como para las mujeres, facilitando su uso en las mujeres nulíparas que quieran beneficiarse de las ventajas de este nuevo SLI.

El estudio pivotal de fase III para establecer el IP fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, simple-ciego y de dos brazos paralelos que demostró una eficacia contraceptiva similar entre Jaydess® y Kyleena® (Nelson et al., 2013). Se aleatorizó a mujeres sanas, de 18 a 35 años, nulíparas o que habían tenido algún hijo y que solicitaban un método anticonceptivo (n=2.885) para recibir Jaydess® o Kyleena®. El brazo del SLI-LNG 19,5 mg alargó el estudio a 5 años al observarse su mayor potencia en los resultados finales del estudio de fase II (Gemzell-Danielsson et al., 2017).

Kyleena® proporciona eficacia anticonceptiva durante 5 años, con un índice de Pearl (IP) a 5 años de 0,29 (límites de confianza del 95%: 0,16-0,50) (Gemzell-Danielsson et al., 2017). El método Kaplan-Meier mostró una tasa de fallo <0,5% en cada uno de los años de uso del SLI-LNG 19,5 mg, por lo que se muestra que la eficacia anticonceptiva de Kyleena® durante cada uno de sus 5 años de uso es

Tabla 2 Resumen de los ensayos clínicos con Kyleena®

Estudio	Diseño	Población	Fármaco(s) del estudio	Variables del estudio
Fase II, determinación de dosis durante 3 años de uso (UE) (NCT00185380)	Multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, 3 brazos, con grupos paralelos	Mujeres nulíparas y multíparas ^a , de 21 a 40 años. n = 742 (aleatorizadas) ^b	Kyleena®, Jaydess® y Mirena®	– Principal: búsqueda de dosis para seleccionar una dosis efectiva durante 3 años – Secundario: seguridad
Fase III, eficacia y seguridad de Kyleena® durante 5 años de uso (UE, AN, LA) (NCT00528112)	Multicéntrico, simple-ciego, aleatorizado, 2 brazos, con grupos paralelos	Mujeres nulíparas y multíparas ^a , de 18 a 35 años. N = 2.885 (aleatorizadas) ^b	Kyleena® y Jaydess®	– Principal: IP – Secundarios: perfil de sangrado, seguridad, farmacocinética, satisfacción de la usuaria

^b El número de mujeres aleatorizadas incluye todos los brazos de tratamiento y no únicamente las mujeres aleatorizadas para Kyleena®.

^a Mujer con uno o más partos por vía vaginal.

En el estudio fase III, al final de los 3 años iniciales planeados a las mujeres tratadas con Kyleena® se les ofreció continuar el estudio con una extensión de 2 años.

AN: América del Norte; LA: Latinoamérica; UE: Unión Europea.

Fuente: Gemzell-Danielsson et al., 2012; 2017; Nelson et al., 2013.

Tabla 3 Eficacia de Kyleena®: índice de Pearl y tasas de fallo de Kaplan-Meier por cada año de uso en el estudio pivotal de fase III (Gemzell-Danielsson et al., 2017)

Tiempo	Índice de Pearl	Tasa de fallo Kaplan-Meier
Año 1	0,16	0,18%
Año 2	0,37	0,37%
Año 3	0,45	0,42%
Año 4	0,15	0,15%
Año 5	0,36	0,33%
5 años	0,29 (media de los 5 años)	1,45% (acumulado a 5 años)

de >99,5%. En la [tabla 3](#) se presentan las tasas de fallo y los IP por cada año de uso de Kyleena® (Gemzell-Danielsson et al., 2017; McKeage y Lyseng-Williamson, 2017).

El análisis de subgrupos del estudio clínico de fase III —donde el 39% de las mujeres eran nulíparas y el 39% tenían ≤ 25 años— demostró que la eficacia de Kyleena® no se ve afectada por la edad ni por la paridad (Gemzell-Danielsson et al., 2017).

Aparte de la gran eficacia del producto demostrada en los estudios clínicos, es de especial relevancia tener en cuenta que Kyleena® no depende del cumplimiento de las usuarias; por lo tanto, no es solo altamente eficaz, sino que puede también considerarse un método anticonceptivo altamente efectivo.

Perfil de seguridad

El sistema intrauterino Kyleena® mostró ser generalmente bien tolerado en los estudios clínicos tanto en mujeres

nulíparas como en mujeres que habían tenido algún parto vaginal previo (Gemzell-Danielsson et al., 2012; Gemzell-Danielsson et al., 2017; Nelson et al., 2013).

En el estudio pivotal de fase III se observó un perfil de tolerabilidad similar durante los 5 años de uso, objetivándose tasa de abandono del 22,6% debida a acontecimientos adversos (AA). Los AA más frecuentemente comunicados como causa de abandono del método fueron la hemorragia vaginal (3,5%), la expulsión del dispositivo (3,0%) y el dolor pélvico (3,0%). Los AA relacionados con el tratamiento más frecuentemente comunicados durante los 5 años de uso incluyeron los quistes ováricos (15,7%), acné (10,2%), dolor pélvico (6,3%), dismenorrea (5,4%) y hemorragia vaginal (5,0%). En cuanto a los AA de especial interés, a lo largo de los 5 años se notificó un porcentaje de embarazo ectópico del 0,6%, un 3,7% de expulsiones (parciales o completas), un 0,2% de perforaciones uterinas y un 0,6% de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) (McKeage y Lyseng-Williamson, 2017). En la [tabla 4](#) se presentan el número de mujeres y los porcentajes de estos AA sucedidos durante los 5 años de uso de Kyleena® (Gemzell-Danielsson et al., 2017).

Cabe destacar la estrecha relación inversa entre los efectos adversos y el tiempo de uso, ya que se observó que el porcentaje de mujeres que comunicaban efectos adversos iba disminuyendo en cada año de uso de Kyleena®.

El uso de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad futura (Kyleena®, ficha técnica). En el estudio de fase III de 5 años con Kyleena®, 116 de las 163 (71,2%) mujeres que abandonaron el estudio porque querían quedarse embarazadas se quedaron embarazadas en los 12 meses siguientes, y el 37,4% solamente tardaron 3 meses en quedarse embarazadas tras la retirada de Kyleena® (Gemzell-Danielsson et al., 2017; Kyleena®, ficha técnica). Del mismo modo, durante este estudio se evaluaron los parámetros de densidad mineral

Tabla 4 Acontecimientos adversos de especial interés durante los 3 años de uso de Jaydess® y los 5 años de uso de Kyleena® en el estudio clínico de fase III

Acontecimiento adverso	SLI-LNG 19,5mg 5 años (n = 1.452)	SLI-LNG 13,5mg 3 años (n = 1.432)
Embarazo ectópico	8 (0,6)	3 (0,2)
Expulsión	54 (3,7) ^a	65 (4,56)
Perforación uterina	3 (0,2) ^b	0 (0,0)
Enfermedad inflamatoria pélvica	8 (0,6)	6 (0,4)
Quistes ováricos ^c	338 (23,3) ^d	110 (7,7)

^a Treinta y cinco expulsiones parciales (SLI desplazado hacia el canal cervical y/o parcialmente visible en la vagina) y 19 expulsiones completas (SLI visualizado en la vagina y/o no visible en la cavidad uterina durante una ecografía de rutina, o si la mujer confirmó que el SLI había sido expulsado).

^b Las tres perforaciones uterinas fueron casos de SLI que se habían enclavado en el miometrio y se retiraron vaginalmente sin necesidad de ninguna otra intervención.

^c Reportados como AA si eran anormales, no-funcionales y/o de un diámetro > 3 cm, independientemente de la presencia o la ausencia de cualquier sintomatología clínica asociada.

^d Del total de 338 quistes ováricos, solamente el 15,7% se comunicaron como AA relacionados con el tratamiento.

SLI-LNG: sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel.

Todos los datos expresados como n (%).

Fuente: [Gemzell-Danielsson et al., 2017](#); [Nelson et al., 2013](#).

ósea en 103 mujeres usuarias de Kyleena® y no se encontraron reducciones de estos en ninguna de las visitas de seguimiento ([Gemzell-Danielsson et al., 2017](#); [McKeage y Lyseng-Williamson, 2017](#)).

Patrón de sangrado con Kyleena®

Con Kyleena®, el efecto directo del levonorgestrel sobre el endometrio ocasiona una reducción de la duración y del volumen del sangrado menstrual. Al final de su periodo de uso se observa una tasa de sangrado infrecuente y amenorrea del 26 y del 23%, respectivamente (Kyleena®, ficha técnica). En la [figura 2](#) se observan los cambios en el patrón de sangrado durante los 5 años de uso de Kyleena®, comparándose con el patrón de sangrado durante los 3 años de uso de Jaydess®. Para ambos SLI-LNG se puede observar una disminución progresiva del sangrado prolongado, frecuente e irregular, y un aumento del sangrado infrecuente y amenorrea, siendo más pronunciado con Kyleena®.

Además, para poder ajustar el patrón de sangrado a los ciclos menstruales de la mujer y ayudar así al asesoramiento anticonceptivo, se calcularon los días de sangrado y los días de manchado por ciclos de 28 días. En el primer ciclo se observó una media de 7,2 días de sangrado y de 8,6 días de manchado. En el cuarto ciclo, la media de días de sangrado y manchado se redujo a 3,2 y 4,6, respectivamente. Al cabo de un año, la media de días de sangrado en un ciclo fue de solamente 1,5, con 2,9 días de manchado. Al tercer y al quinto año de uso de Kyleena® las mujeres comunicaron solamente 1-0,9 días de sangrado y 2,2-2,1 días de manchado ([Nelson, 2017](#)).

Por otro lado, se demostró una disminución de la dismenorrea en las usuarias que usaban Kyleena®: el porcentaje de mujeres con ≥ 1 día de dismenorrea moderada/severa disminuyó de 68,8 a 16,9% (de inicio a fin del tratamiento, respectivamente) ([Gemzell-Danielsson et al., 2017](#); [McKeage y Lyseng-Williamson, 2017](#)).

¿Están satisfechas las mujeres con Kyleena®?

Para evaluar la satisfacción de las mujeres con el SLI, 2.116 mujeres usuarias de Jaydess® o Kyleena® completaron un cuestionario de satisfacción en su última visita del estudio de fase III (a los 3 y 5 años). Para el brazo de Kyleena®, prácticamente el 80% de las mujeres que permanecían en el estudio al cabo de 3 años completaron la extensión de 2 años. Las mujeres que terminaron los 5 años de uso de Kyleena® manifestaron estar «muy satisfechas» o «algo satisfechas» en el 99,1% de los casos. Además, la mayoría de estas usuarias comunicaron que les gustaría seguir usando este sistema intrauterino una vez finalizado el estudio (85,1%) ([Gemzell-Danielsson et al., 2017](#); [McKeage y Lyseng-Williamson, 2017](#)).

La satisfacción con el patrón de sangrado también fue percibida muy positivamente al final del quinto año, viéndose un 79,6% de usuarias «muy satisfechas» o «algo satisfechas» ([Gemzell-Danielsson et al., 2017](#)).

El debate clínico: ¿por qué Kyleena®?

En anticoncepción, la prioridad es proporcionar una protección que realmente sea efectiva para todas las mujeres, para reducir al máximo el elevado número de embarazos no deseados que hay actualmente.

Se ha observado que el 78% de las mujeres usuarias de anticoncepción oral reconocen haber olvidado tomar la píldora al menos una vez a lo largo de un año y que el 49% de las mujeres declaran que preferirían un método AC que no fuese de uso diario ([Mansour, 2014](#)). Estos datos llevan a deducir que en anticoncepción es importante tener en cuenta la comodidad de los métodos AC, desligándolos del cumplimiento de las usuarias.

Kyleena® es el nuevo sistema intrauterino liberador de levonorgestrel indicado para anticoncepción durante 5 años. El IP de 0,29 a 5 años observado en el estudio pivotal muestra la elevada eficacia de Kyleena® en la prevención del embarazo ([Gemzell-Danielsson et al., 2017](#); [McKeage](#)

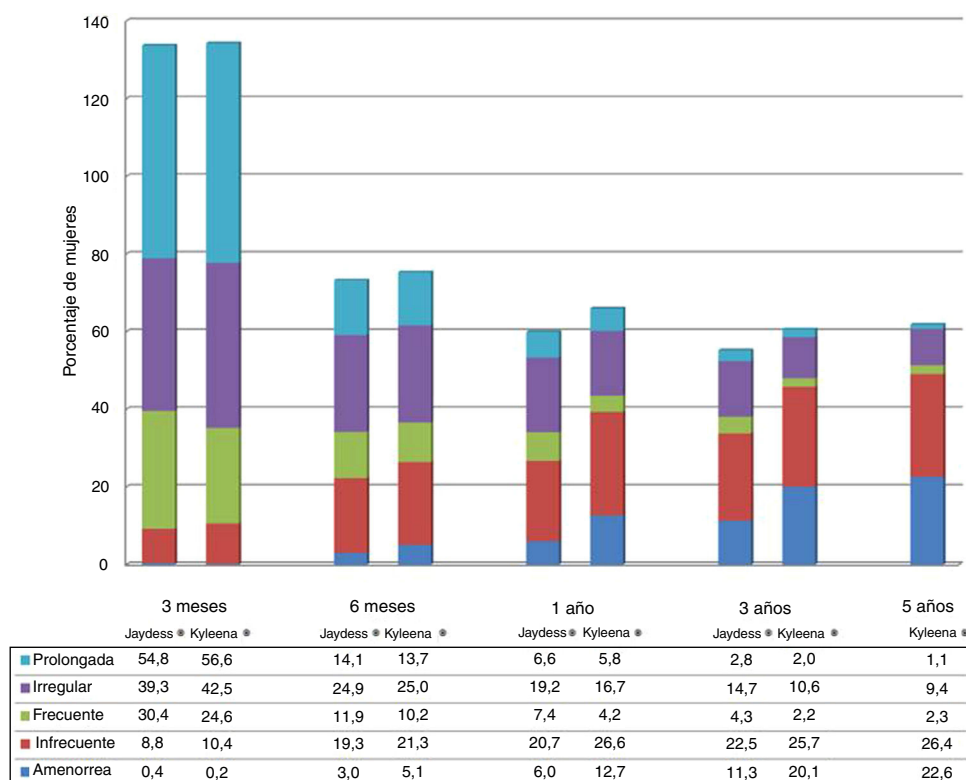


Figura 2 Patrones de sangrado descritos en los ensayos clínicos con Jaydess® y Kyleena® (Gemzell-Danielsson et al., 2017; Nelson et al., 2013).

Prolongado: episodios de sangrado/manchado con una duración de más de 14 días.

Irregular: intervalos variables entre episodios de sangrado/manchado mayores de 17 días.

Frecuente: más de 5 episodios de sangrado/manchado por intervalo de referencia (IR) de 90 días.

Infrecuente: uno o dos episodios de sangrado/manchado por IR de 90 días.

Amenorrea: ni sangrado ni manchado durante al menos un IR de 90 días.

Los sujetos con sangrado irregular y sangrado prolongado se pueden incluir también en una de las otras categorías (excluyendo la amenorrea).

y Lyseng-Williamson, 2017). A la hora de extrapolar los datos a la práctica clínica real, los métodos LARC —como es Kyleena®— son los únicos que mantienen altos porcentajes de efectividad, al no depender del cumplimiento de la usuaria como la píldora, el parche o el anillo vaginal (Curtis y Peipert, 2017).

Entendiendo que la efectividad anticonceptiva depende mucho del cumplimiento y de la continuidad del método (Grimes, 2009), la larga duración de uso de Kyleena® y la independencia que proporciona a la usuaria son valores añadidos importantes para el producto.

El uso de la anticoncepción intrauterina ha sido objeto de rechazo por parte de algunas usuarias y también por parte de los profesionales sanitarios, que desaconsejaban su uso en mujeres nulíparas. Las falsas creencias que se han ido generando hacia los DIU han sido las causantes de esta reticencia general ante la que nos encontramos. No obstante, hoy en día existe evidencia científica suficiente para conocer la realidad sobre estos métodos anticonceptivos y es importante informar de ello tanto a los profesionales sanitarios como a las propias mujeres. Kyleena® ha sido diseñado con un cuerpo en forma de T de un tamaño reducido en comparación con Mirena®. Esta reducción permite que Kyleena® pueda ser usado especialmente en mujeres nulíparas: en

primer lugar, porque al ser más pequeño se puede adaptar mejor a la cavidad uterina de la mujer que aún no ha tenido hijos —que suele ser más pequeña—, y en segundo lugar, porque el reducido tamaño permite un insertor de un diámetro más pequeño, con lo que facilita la inserción por el canal cervical (que suele ser más estrecho en las mujeres nulíparas). En concordancia con esto, en los ensayos clínicos las mujeres reportaron menos dolor durante la inserción de Kyleena® en comparación con Mirena® y los profesionales sanitarios valoraron el procedimiento de inserción como fácil en la mayoría de los casos (Gemzell-Danielsson et al., 2012; Gemzell-Danielsson et al., 2017; Nelson et al., 2013).

Otro de los grandes mitos en anticoncepción intrauterina es que los DIU causan EIP y que pueden afectar negativamente a la fertilidad de la mujer. Sin embargo, la evidencia es tajante y esclarecedora: el riesgo de EIP es el mismo en mujeres portadoras del DIU que en mujeres que no lo utilizan (Gutiérrez Alés et al., 2014; Simms et al., 1999; Westrom, 1980; Grimes, 2000). Es cierto que en nuevas usuarias del DIU el riesgo de infección es mayor en los primeros 20 días tras la inserción (1-10/1.000 mujeres), hecho relacionado con la introducción de bacterias patógenas cuando se coloca el dispositivo en la cavidad uterina (Grimes, 2000; Farley et al., 1992). Por este motivo, es importante identificar la

población de riesgo y posibles signos clínicos de infección para evitar que pueda desarrollarse una EIP. No obstante, el riesgo de EIP permanece bajo y estable durante todo el periodo de uso del DIU y no aumenta con su uso prolongado (Walsh et al., 1998; Birgisson et al., 2015). Teniendo en cuenta que este riesgo de infección aumenta en el momento de la inserción, la prolongación de su uso a 5 años, como es el caso de Kyleena®, disminuye el número de inserciones en la usuaria que quiera anticoncepción intrauterina durante un largo periodo de tiempo, reduciendo así este posible riesgo.

En cuanto a la fertilidad futura, los estudios muestran que la reversibilidad del efecto anticonceptivo del DIU tras su extracción es rápida, situándose entre el 79 y el 96% para el primer año en mujeres ex-usuarias del SLI-LNG y entre el 71 y el 91% en las que usaron el DIU-Cu. Estos datos muestran que el retorno de la fertilidad con estos anticonceptivos intrauterinos es similar a la de otros métodos, como el preservativo o los anticonceptivos combinados orales (ACO) y que se da más rápidamente que con el inyectable de acetato de medroxiprogesterona (MPA) (Skjeldestad, 2008; Hov et al., 2007; Hassan y Killick, 2004; Mansour et al., 2011; Stanford y Mikolajczyk, 2002).

Este nuevo SLI-LNG, aparte de prevenir el embarazo, puede favorecer a la mujer en relación a su patrón de sangrado. Como se ha comentado anteriormente, los estudios clínicos han demostrado que a lo largo de los 5 años de uso de Kyleena® las mujeres experimentan sangrados menstruales más cortos y menos frecuentes. Ya al año, menos del 27% de las usuarias presentan sangrado irregular, prolongado o frecuente (Kyleena®, ficha técnica).

Es importante determinar y entender el patrón de sangrado de cada método anticonceptivo para informar a la usuaria de los posibles cambios que pueda percibir, evitando que esto pueda afectar a la continuidad y a la satisfacción global con el método. En el caso de Kyleena®, y de todos los SLI-LNG en general, puede aparecer un patrón de sangrado irregular y molesto durante los 3 primeros meses. No obstante, este patrón mejora a lo largo de su uso, especialmente a partir del primer año. El 79,6% de las mujeres estuvieron muy satisfechas con su patrón de sangrado al final del último periodo del estudio, a los 5 años. A pesar de la similitud del patrón de sangrado entre Jaydess® y Kyleena® a lo largo de su uso, las tasas más elevadas de sangrado infrecuente y amenorrea con Kyleena® podrían favorecer en mayor medida a las usuarias de este nuevo SLI-LNG.

En contraposición, con el DIU-Cu se observa un moderado incremento de la intensidad y la duración del sangrado menstrual (Datey et al., 1995), siendo el efecto secundario más frecuente. Por otro lado, con el implante se describen también sangrados más frecuentes y prolongados que pueden ser impredecibles, lo cual suele ser la principal causa de abandono de este método (Gutiérrez Alés et al., 2014; Apter et al., 2016; Diedrich et al., 2015; Jacobstein y Polis, 2014; Peipert et al., 2011).

La efectividad anticonceptiva depende estrechamente del cumplimiento de la mujer con su método. Con Kyleena®, el 99,1% de las usuarias se mostraron «muy satisfechas» o «algo satisfechas» al final del periodo de 5 años y el 85,1% de las mujeres querían continuar con Kyleena® al finalizar el estudio (Gemzell-Danielsson et al., 2017; Nelson et al., 2012). A pesar de que la tasa de abandono podría considerarse algo elevada (50,9%), hay que tener en cuenta que

un 12,3% de las mujeres se retiraron del estudio por el deseo de quedarse embarazadas y un 8,6% por desviación de protocolo, revocación del consentimiento o pérdida de seguimiento. El abandono prematuro causado por acontecimientos adversos se reduce al 22,6%, donde solamente en un 1,6% de los casos fue por AA graves (Gemzell-Danielsson et al., 2017). Si comparamos con los métodos de corta duración, en el estudio CHOICE se comunicaron tasas de abandono de un año del 50,9% para el parche, del 45,8% para el anillo vaginal y del 44,9% para la píldora. Sin embargo, la tasa de abandono para el SLI-LNG fue del 12,5% (similar al 16,9% de abandono de Kyleena® al año en el estudio fase III), evidenciando claramente una mayor tasa de abandono de los métodos de corta duración (Peipert et al., 2011).

Otra gran preocupación por parte de los profesionales a la hora de recomendar un DIU, especialmente en la población joven, es el riesgo de embarazo ectópico y sus complicaciones asociadas (Black et al., 2013). Hoy día sabemos que el DIU reduce el riesgo de embarazo ectópico, de la misma forma que reduce el riesgo de embarazo, y este efecto protector es más pronunciado con los SLI-LNG (Gutiérrez Alés et al., 2014). Concretamente, con Kyleena® la incidencia de embarazo ectópico a 5 años —observada en el estudio clínico de fase III— fue del 0,6%. En comparación, la tasa de embarazo ectópico en mujeres de la población general que no utilizan ningún método es de 1,2-1,6/100 mujeres-año (Gutiérrez Alés et al., 2014).

El consejo anticonceptivo por parte de los profesionales sanitarios tiene un gran potencial para empoderar a las mujeres a elegir un método que puedan usar correcta y consistentemente a lo largo del tiempo, reduciendo así el riesgo individual de embarazo no planificado y la incidencia global de este (Dehlendorf et al., 2014). Dentro de este consejo anticonceptivo se destaca el gran valor de una toma de decisión compartida y focalizada en las preferencias de la mujer, estableciendo una relación médico-usuaria cercana y de confianza (Dehlendorf et al., 2014). Se recomienda como buena práctica clínica que se informe sobre todo a los jóvenes de todos los métodos de anticoncepción y de los beneficios de la anticoncepción reversible de larga duración (SEGO, 2012).

Kyleena® es altamente efectivo y tiene un perfil de seguridad favorable durante 5 años. Este nuevo SLI-LNG de baja dosis hormonal ofrece una nueva opción dentro de los LARC y puede ser muy atractivo para un rango más amplio de mujeres, independientemente de la paridad. Además, Kyleena® puede contribuir a incrementar el uso de los métodos LARC, reduciendo así la elevada tasa de embarazos no planificados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- ACOG, 2015. Committee Opinion No. 642: Increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 126 (4), e44-e48 [consultado 26 Oct 2016]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26393458>.

- Apter, D., Briggs, P., Tuppurainen, M., Grunert, J., Lukkari-Lax, E., Rybowski, S., et al., 2016. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertility and Sterility*. 106 (1), 151–157.e5.
- Apter, D., Gemzell-Danielsson, K., Hauck, B., Rosen, K., Zurth, C., 2014. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertility and Sterility*. 101 (6), 1656–1662.e1–4.
- Birgisson, N.E., Zhao, Q., Secura, G.M., Madden, T., Peipert, J.F., 2015. Positive testing for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* and the risk of pelvic inflammatory disease in IUD users. *Journal of Women's Health*. 24 (5), 354–359.
- Black, K., Lotke, P., Buhling, K.J., Zite, N.B., 2012. A review of barriers and myths preventing the more widespread use of intrauterine contraception in nulliparous women. *The European journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 17 (5), 340–350.
- Black, K.I., Lotke, P., Lira, J., Peers, T., Zite, N.B., 2013. Global survey of healthcare practitioners' beliefs and practices around intrauterine contraceptive method use in nulliparous women. *Contraception*. 88 (5), 650–656.
- Cheng, D., Schwarz, E.B., Douglas, E., Horon, I., 2009. Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception*. 79 (3), 194–198.
- Cleland, K., Peipert, J.F., Westhoff, C., Spear, S., Trussell, J., 2011. Family planning as a cost-saving preventive health service. *The New England Journal of Medicine*. 364 (18), e37.
- Colomé, C., de la Viuda, E., 2014. Anticoncepción en mujeres nuplparas: necesidades no cubiertas y barreras a la anticoncepción intrauterina. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 31 (4), 24–32.
- Costescu, D.J., 2016. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems for long-acting contraception: Current perspectives, safety, and patient counseling. *International Journal of Women's Health*. 8, 589–598.
- Crespi, S., Kerrigan, M., Sood, V., 2013. Budget impact analysis of 8 hormonal contraceptive options. *The American Journal of Managed Care*. 19 (7), e249–e255.
- Curtis, K.M., Peipert, J.F., 2017. Long-acting reversible contraception. *The New England Journal of Medicine*. 376 (5), 461–468.
- Datey, S., Gaur, L.N., Saxena, B.N., 1995. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills)—an Indian experience. An ICMR Task Force Study. *Indian Council of Medical Research. Contraception*. 51 (3), 155–165.
- Dehlendorf, C., Krajewski, C., Borrero, S., 2014. Contraceptive counseling: Best practices to ensure quality communication and enable effective contraceptive use. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 57 (4), 659–673.
- Diedrich, J.T., Desai, S., Zhao, Q., Secura, G., Madden, T., Peipert, J.F., 2015. Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 212 (1), 50.e1–8.
- Farley, T.M., Rosenberg, M.J., Rowe, P.J., Chen, J.H., Meirik, O., 1992. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: An international perspective. *Lancet*. 339 (8796), 785–788.
- Gemzell-Danielsson, K., Apter, D., Dermout, S., Faustmann, T., Rosen, K., Schmelter, T., et al., 2017. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 210, 22–28.
- Gemzell-Danielsson, K., Schell Schmidt, I., Apter, D., 2012. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertility and Sterility*. 97 (3), 616–622.e1–3.
- Gutiérrez Alés, J., Cristóbal García, I., Arjona Berral, J., Martínez San Andrés, F., 2014. Anticoncepción de larga duración. Documento de Consenso SEGO, 11–81.
- Grimes, D.A., 2009. Forgettable contraception. *Contraception*. 80 (6), 497–499.
- Hassan, M.A., Killick, S.R., 2004. Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? *Human Reproduction*. 19 (2), 344–351.
- Hov, G.G., Skjeldstad, F.E., Hilstad, T., 2007. Use of IUD and subsequent fertility — follow-up after participation in a randomized clinical trial. *Contraception*. 75 (2), 88–92.
- Hsia, J.K., Creinin, M.D., 2016. Intrauterine contraception. *Seminars in Reproductive Medicine*. 34 (3), 175–182.
- Jacobstein, R., Polis, C.B., 2014. Progestin-only contraception: Injectables and implants. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 28 (6), 795–806.
- Jaydess®, Bayer (SLI con levonorgestrel) [consultado 26 Oct 2016]. Ficha técnica disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
- Kyleena®, Bayer (SLI con levonorgestrel) [consultado 26 Oct 2016]. Ficha técnica disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
- Lete, I., Hassan, F., Chatzitheofilou, I., Wood, E., Mendivil, J., Lambrelli, D., et al., 2015. Direct costs of unintended pregnancy in Spain. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 20 (4), 308–318.
- Lete, I., Pérez-Campos, E., 2014. Differences in contraceptive use between Spanish female healthcare providers and Spanish women in the general population aged 23 to 49 years: The HABITS Study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 19 (3), 161–168.
- Levosert®, Allergan Pharmaceuticals International Limited (SLI con levonorgestrel) [consultado 26 Oct 2016]. Ficha técnica disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
- Logan, C., 2007. The Consequences of Unintended Childbearing. Child Trends, Inc, Washington [consultado 26 Oct 2016]. Disponible en: <http://thenationalcampaign.org/sites/default/files/resource-primary-download/consequences.pdf>.
- Mansour, D., Gemzell-Danielsson, K., Inki, P., Jensen, J.T., 2011. Fertility after discontinuation of contraception: A comprehensive review of the literature. *Contraception*. 84 (5), 465–477.
- Mansour, D., 2014. International survey to assess women's attitudes regarding choice of daily versus nondaily female hormonal contraception. *International Journal of Women's Health*. 6, 367–375.
- McKeage, K., Lyseng-Williamson, K.A., 2017. Kyleena™ (levonorgestrel-releasing intrauterine system) in contraception: profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*. 33, 202–207.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2015 [consultado 26 Oct 2016]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE_2015.pdf.
- Mirena®, Bayer (SLI con levonorgestrel). Ficha técnica disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
- Nelson, A., Apter, D., Hauck, B., Hauck, B., Lynen, R., Rosen, K., 2013. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 122 (6), 1205–1213.
- Nelson, A.L., 2017. LNG-IUS 12: A 19.5 levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of pregnancy for up to five years. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 14 (9), 1131–1140.
- Nelson AL, Gemzell-Danielsson K, Borgatta L., Hauck, B., Lynen, R., Rosen, K., 20–24 Oct 2012. User satisfaction, ease of placement, and discomfort during placement of two low-dose levonorgestrel contraceptive intrauterine systems (LNG-IUSs) in a multicenter,

- randomized, phase III study. Presentado en American Society for Reproductive Medicine; Poster P-278; San Diego, California.
- Organización Mundial de Salud (OMS), 2016. *Planificación familiar. Centro de prensa*. [consultado 26 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/es/>.
- Peipert, J.F., Zhao, Q., Allsworth, J.E., Petrosky, E., Madden, T., Eisenberg, D., et al., 2011. *Continuation and satisfaction of reversible contraception*. *Obstetrics and Gynecology*. 117 (5), 1105–1113.
- Ruiz-Muñoz, D., Pérez, G., 2013. *Women's socioeconomic factors associated to the choice of contraceptive method in Spain*. *Gaceta Sanitaria*. 27 (1), 64–67.
- Ruiz-Muñoz, D., Pérez, G., García-Subirats, I., Díez, E., 2011. *Social and economic inequalities in the use of contraception among women in Spain*. *Journal of Women's Health*. 20, 403–411.
- SEC, 2016. *Encuesta de anticoncepción en España* [consultado 26 Oct 2016]. Disponible en: http://hosting.sec.es/descargas/OBS_EncuestaAnticoncepcion2016.pdf.
- Sociedad Española de Ginecología Obstetricia, 2012. *Anticoncepción en la adolescencia*. Documento de Consenso.
- Simms, I., Rogers, P., Charlett, A., 1999. *The rate of diagnosis and demography of pelvic inflammatory disease in general practice: England and Wales*. *International Journal in STD & AIDS*. 10 (7), 448–451.
- Shah, P.S., Balkhair, T., Ohlsson, A., Beyene, J., Scott, F., Frick, C., 2011. *Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: A systematic review*. *Maternal and Child Health Journal* 15 (2), 205–216.
- Skjeldestad, F.E., 2008. *The impact of intrauterine devices on subsequent fertility*. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 20 (3), 275–280.
- Stanford, J.B., Mikolajczyk, R.T., 2002. *Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 187 (6), 1699–1708.
- Walsh, T., Grimes, D., Frezieres, R., Nelson, A., Bernstein, L., Coulson, A., et al., 1998. *Randomized controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices*. *Lancet*. 351 (9108), 1005.
- Westrom, L., 1980. *Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 138 (7 Pt 2), 880–892.