

Implantes anticonceptivos

ERICK MONTENEGRO-PEREIRA,^a
ROGER LARA-RICALADE,^b NORMA VELÁSQUEZ-RAMÍREZ^c

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es actualizar la información disponible sobre implantes subdérmicos como métodos anticonceptivos. Existen en uso clínico tres tipos de implantes: Norplant, desde 1985, consistente en seis cápsulas de dimetilpolisiloxano con levonorgestrel; Jadelle, desde 1995, utiliza dos barras de una mezcla del mismo polímero y misma progestina que Norplant; e Implanon, 1999, una sola varilla de acetato de etilvinilo mezclado con etonogestrel. Se insertan bajo la piel del brazo con anestesia local; liberan la progestina a tasas constantes después del primer año y se usan por cinco y tres años, respectivamente. El principal mecanismo de acción de los dos primeros es la inhibición de la penetración espermática y del Implanon, la inhibición de la ovulación. Finalmente, se concluye que los implantes subdérmicos forman parte de los anticonceptivos más eficaces, ya que se producen 0.1 embarazos por 100 mujeres el 1er. año de uso. Alteran la menstruación en 70% de las mujeres. Como eventos más frecuentes provocan aumento de peso, cefalea y mastalgia, no obstante, las tasas de continuidad son cercanas a 90% en el primer año de uso.

PALABRAS GUÍA: *Implantes, progestinas, anticonceptivos.*

INTRODUCCIÓN

La investigación sobre el conocimiento de los mecanismos que controlan el funcionamiento del aparato reproductor ha contribuido de manera importante en el desarrollo de la tecnología anticonceptiva, lo

cual nos permite disponer de métodos con alta efectividad, seguridad y aceptabilidad, como el implante subdérmico.

La anticoncepción hormonal, por medio de implantes, es uno de los métodos más eficaces disponibles en la actualidad. El concepto inicial, como método contraceptivo, se presentó en 1966 y desde entonces se propuso la utilización de una progestina, la cual se libera en dosis bajas durante un periodo de tiempo. A lo largo de los años este método ha sido estudiado y aceptado en diversos lugares y países; por lo que hoy en día se considera como un método seguro y eficaz, que se utiliza en más de 60 países por más de 11 millones de mujeres.

^a Médico Residente de Sexto Año de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Perinatología.

^b Jefe del Servicio de Planificación Familiar, INPer.

^c Médica Adscrita al Servicio de Planificación Familiar, INPer.

Correspondencia:

Dr. Roger Lara Ricalde.

Servicio de Planificación Familiar, Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes. C.P. 11000, México, DF.

Recibido: 8 de diciembre de 2004.

Aceptado: 10 de abril de 2005.



Existen varios tipos de implantes, que tienen su base en cuatro diferentes progestinas sintéticas. La más estudiada es levonorgestrel¹ (Norplant y Jadelle); le sigue etonorgestrel (Implanon), Nestorone (Nestorone, Elcometrine) y nomegestrol (Uniplant). En el presente trabajo se revisan los implantes Norplant, Jadelle e Implanon y se abordan diversos aspectos, como: mecanismo de acción, efectos secundarios, efectos metabólicos, eficacia del método, tasas de continuidad, retorno a la fertilidad y reacciones toxicológicas, entre otros.

IMPLANTES A BASE DE LEVONORGESTREL

Aspectos históricos

Sheldon Segal, en 1965, médico del Population Council, discutió, en un almuerzo, las propiedades del silastic con un representante de la casa manufacturera del mismo, la conversación comprendió un experimento de un tubo de silastic en un canino. Horacio Croxatto, médico chileno, miembro del Population Council, desarrolló el sistema para la elaboración de la cápsula de silicón.

En 1974, diversos estudios multinacionales comparativos probaron 36 diferentes dosis en 1,100 voluntarias. Estos estudios proporcionaron información sobre la eficacia, duración y efectos secundarios. Durante casi dos décadas se buscó el progestágeno ideal, por lo cual se evaluaron diversas progestinas, como la noretindrona, el norgestimato y el acetato de megestrol; sin embargo, los estudios revelaron que levonorgestrel (LNG) era el progestágeno más eficaz y que tenía menos efectos secundarios. En 1977 el levonorgestrel fue elegido para la formulación del implante y en 1979 se registró como marca para desarrollar el implante Norplant.

Posteriores estudios clínicos fueron realizados, entre 1980 y 1982, en diversos países: Chile, República Dominicana, Finlandia, Suecia y Estados Unidos. En 1985, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Planificación Familiar (IPPF, por sus siglas en inglés) revisaron el producto

y Suecia lo aprobó para su utilización en la población femenina. Posteriormente, en 1986, es aprobado en República Dominicana, Ecuador, Indonesia y Tailandia. En 1988, Chile y Sri Lanka lo aprueban para su uso y, en 1990, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) hace lo mismo en Estados Unidos.²

Otro implante liberador de levonorgestrel (llamado inicialmente Norplant II y luego Jadelle) se estudió desde 1980. En junio de 1995, la FDA lo aprobó para su uso por tres años. En China es llamado Sino-implante y en algunos países es aprobado por cinco años, como en Francia, Islandia, Luxemburgo, Holanda, España y Suecia. Actualmente, en República Dominicana y Guatemala, se desarrollan estudios acerca del método, en colaboración con el Population Council (investigaciones que iniciaron en el año 2001 y aún continúan). En síntesis, puede decirse que esta progestina está aprobada en 11 países a nivel mundial.

Descripción del implante

El sistema anticonceptivo a base de levonorgestrel (Norplant) consta de seis cápsulas de 34 mm de largo y 2.4 mm de diámetro, hechas con un tubo de silastic flexible (polidimetil siloxano). La cápsula tiene un diámetro interno de 1.57 mm y una longitud interna de 30 mm, sellada en sus extremos con adhesivo de silicón, cada una contiene 36 mg de microcristales de levonorgestrel para un total de 216 mg.

Farmacocinética

La difusión del LNG, a través de las cápsulas, se relaciona con la densidad, grosor y superficie de la cápsula. Después de la inserción subdérmica, el progestágeno pasa directamente a la circulación sistémica. Al inicio libera 85 µg/d, a los nueve meses libera 50 µg/d y a los tres años libera, aproximadamente, 30 µg/d. A partir de ese momento su liberación se mantiene casi constante, hasta los cinco años de uso, en que aún permanece en la cápsula 69% del esteroide.

La liberación diaria de LNG, en los primeros meses, es equivalente a la dosis diaria de la

minipíldora, y de 25 a 50% de lo que se obtiene con los anticonceptivos orales combinados (AOC). Después de la remoción, la concentración de LNG sanguínea baja rápidamente a 100 µg/mL al cuarto día y a partir del sexto día ya no se detecta.³

Jadelle consta de dos barras flexibles que contienen una mezcla de copolímero de dimetilpolisiloxano con 75 mg de LNG, con diámetro de 2.5 mm y un largo de 43 mm. La liberación de la progestina es constante y se calcula que es de 80-100 µg diarios, en los primeros 12 meses del implante; mientras que a los 18 meses de su colocación, la tasa de liberación disminuye a 30 µg diarios.

Ventajas

La primera es que se trata de un implante altamente efectivo. La tasa de embarazo es menor al año de uso, que la tasa de embarazo en las usuarias de anticonceptivos orales, inyectables y otros métodos. El peso en las mujeres tiene gran importancia, por ejemplo, en mujeres con más de 70 kilos de peso, la tasa de falla es de 7.6% a los cinco años; comparada con mujeres con más de 50 kilos, cuya tasa es de 0.2%. Esta diferencia en las tasas de embarazo depende del peso y aumenta a partir del segundo año de uso.⁴ Esto se debe a que las mujeres obesas tienen una disminución de la globulina fijadora de la hormona sexual, lo que conlleva un aumento de levonorgestrel libre, que por lógica aumenta su depuración. En contraste, en poblaciones donde las mujeres son delgadas, como en China, las usuarias

tienen una tasa de embarazo después de los cinco años de uso de 0.4%.⁵

La segunda es su efectividad a largo plazo, la cual ha sido aprobada para un uso de cinco años; por lo que para las mujeres que desean evitar un embarazo a largo plazo, resulta ser un método adecuado. La tercera es su capacidad de ser un método reversible, ya que es posible remover las cápsulas en cualquier momento: se ha observado que a las 96 horas (después de su remoción) hay sólo una pequeña cantidad de LNG en sangre, por lo que la mujer puede recuperar rápidamente su fertilidad. La cuarta es su elevada tolerabilidad, ya que el compuesto activo no tiene efectos indeseables secundarios a los compuestos estrogénicos. Finalmente, la quinta, es su facilidad de uso, ya que no se requiere recordar su utilización al momento del coito, o el momento al que tiene que tomarse o inyectarse.

Tasa de continuidad

En algunos informes en Estados Unidos, la proporción de usuarias de Norplant al final del primer año, en menores de 25 años, fue de 91%. A los cinco años continuaban utilizando el método 29%, en comparación con las mujeres mayores de 25 años, que al final del primer año continuaron su uso 87% y a los tres años lo hacían 55%. Si analizamos la continuación del método, en forma comparativa con lo que ocurre con otros métodos, observamos que su continuación sólo es superada por la esterilización femenina (Tabla 1).

Tabla 1
Embarazos en el primer año y
tasa de continuidad por varios métodos anticonceptivos

Método	Embarazos (%)	Continuidad (%)
Preservativo	12	63
Anticonceptivos orales	3	72
Dispositivo intrauterino	0.8	78
Norplant	0.1	85
Esterilización femenina	0.4	99

Fuente: Referencia 6



Liberación de los implantes

Durante las dos últimas décadas se han realizado diversos avances en el desarrollo de esta nueva tecnología para la optimización de la liberación de medicamentos por esta vía. Así, se ha informado sobre los beneficios de una administración controlada de la dosis terapéutica, el mantenimiento de la dosis durante el tratamiento prolongado, la maximización de la relación dosis eficacia, la reducción de los efectos adversos, y la minimización de dosis frecuente. Esta forma de tecnología ha sido clasificada en tres tipos: liberación de dosis preprogramada, liberación de activación modulada y liberación por retroalimentación. La primera categoría, a su vez, se clasifica como permeación controlada del polímero, un sistema al cual pertenecen los implantes de levonorgestrel.⁶

Efectividad

La tasa de falla es de 0.25% para Norplant y de 0.05% para Jadelle. Ambos implantes son los dos más bajos en cuanto a la tasa de falla anticonceptiva, en comparación con otros métodos anticonceptivos (Tabla 2).

Criterios de selección

Las pacientes que van a utilizar este método anticonceptivo deben seleccionarse con base en las categorías descritas por la Organización

Mundial de la Salud, para uso de métodos anticonceptivos temporales, las cuales se describen a continuación:⁷

- **Categoría 1.** Una condición para la cual no existen restricciones en el uso de un método anticonceptivo.
- **Categoría 2.** Una condición en la que las ventajas de utilizar un método generalmente exceden los riesgos teóricos o probados.
- **Categoría 3.** Una condición en la cual los riesgos teóricos o probados generalmente exceden las ventajas de utilizar un método.
- **Categoría 4.** Una condición que representa un riesgo de salud inaceptable si se utiliza el método anticonceptivo.

De acuerdo con la lista anterior, Norplant se ubica en la categoría 1, en donde también se encuentran las siguientes condiciones:

1. Enfermedad benigna de la mama.
2. Historia familiar de cáncer de mama.
3. Cáncer ovárico o endometrial.
4. Tumores ováricos benignos.
5. Enfermedad inflamatoria pélvica.
6. Enfermedades de transmisión sexual.
7. Colecistitis.
8. Antecedente de embarazo ectópico.
9. Pacientes de 16-45 años.
10. Fumadoras.

Tabla 2
Comparación de tasas de falla de implantes de levonorgestrel con otros métodos anticonceptivos

Método	Tasa de falla (%)
Jadelle	0.05
Norplant	0.25
OTB	0.5
Vasectomía	0.1
Depo Provera	0.3
Anticonceptivos orales combinados	0.1
Anticonceptivos orales de progestinas	0.5
DIU (TCU 380 A)	0.6
Condón	3
Naturales	1-9

11. Diabetes gestacional.
12. Enfermedad tromboembólica.
13. Enfermedad valvular cardiaca.
14. Cefaleas leves.
15. Hipotiroidismo.
16. Hipertiroidismo.
17. Anemia.⁷
18. Epilepsia.^{7,8}

Técnica de inserción

Los implantes deben ser insertados en los primeros siete días del ciclo menstrual, después de un aborto, o dentro de las siguientes seis semanas posteriores a un parto. Se debe dar información adecuada para que la usuaria tome la decisión respecto al uso del implante; la orientación debe hacer hincapié en los efectos secundarios, detalles respecto a la inserción y remoción, así como posibles complicaciones. Se debe comentar con la mujer sobre los beneficios y mostrar un implante a la paciente, para poderle aclarar los siguientes aspectos:

1. Los implantes no se desplazan en el organismo.
2. El tocar los implantes no los daña.
3. El movimiento del brazo y el ejercicio no están restringidos (después de los primeros días).
4. No cambian el deseo sexual.
5. No afectan la fecundidad futura ni causan defectos de nacimiento, en caso de que ocurra la gestación.
6. Utilizar algún otro método anticonceptivo, siete días después de su inserción, si ésta no ocurre dentro de los primeros siete días del ciclo menstrual.⁹

Procedimiento

La paciente debe colocarse en posición supina y se le pide flexionar el brazo no dominante en un ángulo de 90° y girarlo hacia fuera, para facilitar el acceso a la cara interna. Previa realización de antisepsia en el área de inserción, se coloca un campo estéril bajo el brazo, por lo común, los implantes se colocan de manera que los extremos distales estén de 6 a 8 cm arriba del pliegue del codo. Se aplica

lidocaína al 1% en este sitio, y a lo largo del trayecto en que se insertará cada implante; la inyección de anestesia causa menos dolor cuando se mezcla con bicarbonato en una relación de 10 a 1. Luego se efectúa una incisión de 2 mm con hoja de bisturí No. 11, se colocan los implantes en la zona subdérmica y se utiliza un trócar No. 10 individualmente (siguiendo una disposición en "abanico"), sin quitar el trócar de la incisión, hasta que todas las cápsulas sean colocadas. Los implantes profundos pueden originar tejido cicatrizal excesivo, mientras que los implantes muy superficiales, pueden ser expulsados.¹⁰

Extracción

El tiempo varía, aunque el promedio es de 15 a 20 minutos. Existen varias técnicas, la siguiente es el método estándar del Population Council, el cual consiste en los siguientes pasos: la mujer deberá sostener su brazo en una forma comfortable; luego, mediante palpación, deben localizarse los implantes; lavar el área con una solución antiséptica; colocar campos estériles; colocar anestesia debajo de los implantes (se requieren, aproximadamente, 3cc); se debe hacer una incisión transversal no mayor de 4 mm en el sitio debajo de los implantes; se empuja el extremo proximal del implante, hasta que se haga visible su extremo distal por la incisión para sujetarlo con una pinza de mosquito; el tejido fibroso alrededor del implante se remueve en este momento y esto hace que el implante quede libre y sea muy fácil de remover.¹¹

Mecanismo de acción

Los implantes de levonorgestrel tienen varios mecanismos anticonceptivos, entre los que destacan los siguientes:

1. **Función ovárica.** El implante levonorgestrel (Norplant y Jadelle) ejerce una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis, ya que suprime la secreción de hormona luteinizante (LH), con lo cual se evita la ovulación. Durante el primer año de uso, sólo 14% de los ciclos tienen actividad lútea, ésta tiende a



aumentar en los cinco años siguientes a la inserción, en donde aproximadamente 54% tienen actividad lútea, lo que concuerda con la disminución sérica del progestágeno en mención.¹²

Se ha utilizado ultrasonido endovaginal en las usuarias de este método anticonceptivo para evaluar su función ovárica, en relación con su crecimiento folicular, y se encontró una variedad de condiciones: desde la ovulación, un folículo no roto luteinizado, folículo persistente, hasta ovario inactivo. Tomando en cuenta esta clasificación se demostró que la variedad más frecuente son los folículos persistentes. La anovulación se presentó en 80%, en el primer año de uso de este método anticonceptivo; y en 50%, a los cinco años de uso. A esto se suma la pérdida de la primera división meiótica.^{13,14} Además, es un potente inhibidor de la globulina fijadora de hormona sexual.¹⁵

2. Moco cervical. El poderoso efecto de levonorgestrel da como resultado un moco viscoso y escaso, inapropiado para la penetración de los espermatozoides. En algunos estudios *in vitro* se ha demostrado que, tres días después de la inserción, 80% de los espermatozoides tienen una pobre penetración. La puntuación del moco cervical (según criterios de la OMS) disminuye rápidamente, desde un punteo de 6 en la inserción, hasta 2 en la primera semana.¹⁵

3. Endometrio. Se sabe que en un ciclo normal en las células estromales, los receptores estrogénicos aumentan en la fase proliferativa y disminuyen en la fase secretora. En las células glandulares, los receptores en mención aumentan en la fase proliferativa y secretora temprana y disminuyen en la fase secretora tardía. En las células del estroma, los receptores de progesterona (A y B) aumentan significativamente en las fases proliferativa y secretora temprana y aumentan poco en las fases secretora media y tardía. En las células glandulares aumentan significativamente en

las fases proliferativa y secretora temprana y disminuyen en la fase secretora media y tardía.^{16,17} Esto produce un endometrio parcialmente suprimido, con una maduración irregular y asincrónica. Estos cambios son reversibles y remiten en forma espontánea en el corto plazo, al suspenderse el método, por lo que no influye en la fertilidad posterior de la paciente.

Retorno de la fertilidad

Cuando la mujer tiene función ovárica normal, en el momento de la inserción, los ciclos menstruales y la ovulación retornan rápidamente al retirar el implante. En un metaanálisis no se demostró diferencias significativas en el tiempo para que una mujer se embarace después del uso de implantes con levonorgestrel y otros métodos.

En un estudio de 17 mujeres nigerianas, 14 ovularon a las cuatro semanas y todas lo hicieron siete semanas después; también hubo un incremento gradual de la calidad del moco cervical, a la séptima semana posretiro del implante, 80% de las mujeres estudiadas tenían niveles suficientes de moco para facilitar un embarazo.¹⁸

Efectos en el metabolismo de lípidos

En muchos estudios se ha visto una disminución del colesterol total y en los triglicéridos, los cuales tienden a retornar a su valor basal a los cinco años de uso. Para las fracciones de HDL y LDL, los resultados son muy variables e inconsistentes, por lo que se puede mencionar que los resultados varían mucho, en diferentes poblaciones, debido a características como la dieta, la ocupación y otros factores. En general, estos cambios no fueron de significancia clínica.

En todos los estudios para los implantes de levonorgestrel, las apolipoproteínas A1 disminuyeron en los primeros doce meses. Las apolipoproteínas A2 no mostraron cambios o tuvieron una ligera disminución. Ambas apolipoproteínas tuvieron tendencia a disminuir, pero no de manera significativa. En resumen, los cambios de lípidos proba-

blemente no son importantes para aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁹

Metabolismo de carbohidratos

Se ha demostrado un aumento leve, pero significativo, en los niveles de glucosa, en usuarias de implantes de levonorgestrel comparado con controles con DIU.¹⁸

En dos estudios se demostró que cuatro semanas después de la remoción del implante, la glucosa no fue diferente a la basal, la curva de la insulina fue mayor a las 2-3 h, previo al uso del implante. Esto podría indicar que hay cambios en la sensibilidad de la insulina.²⁰

Se ha evaluado el nivel basal de la insulina y a las ocho semanas posteriores a la inserción se encontró un aumento en la primera y segunda fases de respuesta a la insulina, con un aumento de glucosa corporal total, lo que indica una disminución de los receptores de la insulina.²⁰

Otros cambios metabólicos

En las hormonas tiroideas, así como con otras hormonas y sus pulsos, no existen cambios significativos, por lo que el metabolismo de la mujer básicamente continúa de la misma forma que antes de la inserción del implante.²⁰

Función hepática

Con el levonorgestrel se ha encontrado un aumento de bilirrubinas en 50-60% de las usuarias, cifras que continúan elevadas en 50% de las pacientes, a los seis meses de su remoción. También se ha encontrado una disminución de proteínas totales, globulinas, ceruloplasmina; sin embargo, en otros estudios no se han encontrado cambios significativos.

Se ha comparado Norplant con Implanon y se encontró que ambos métodos aumentan las bilirrubinas y la γ -glutamyltransferasa, pero disminuyen las transaminasas; sin embargo, el efecto del Norplant en las bilirrubinas fue significativamente mayor.¹⁹

Posibles efectos secundarios

Con el uso de los implantes anticonceptivos, los efectos secundarios graves son raros y ocurren

con la misma frecuencia que en la población usuaria de otros métodos anticonceptivos.²¹

Sangrado

El sangrado vaginal irregular se presenta en el 70% de las usuarias de LNG. Las mujeres reportan experimentar, desde un aumento en los días de hemorragia hasta manchado frecuente en los primeros tres meses. El 10% de las pacientes presentan amenorrea en los primeros tres meses de uso, molestia que disminuye entre 5 al 6%, durante los siguientes años. Se han propuesto varios mecanismos causantes de la hemorragia vaginal, entre los que destacan una reducción de la integridad vascular, del colágeno 4, del sulfato de heparina, durante el primer mes de exposición al levonorgestrel. Además, el soporte vascular está comprometido debido a una disminución del músculo liso vascular. La hemostasia endometrial tiene cambios, como la supresión del desarrollo de las arteriolas espirales.

Las moléculas endoteliales con actividad vasoconstrictora están reducidas por un aumento de la enzima metabolizadora. La sintetasa de óxido nítrico puede promover la destrucción tisular por activación de las metaloproteínas, que son estimuladas por los leucocitos endometriales, los cuales aumentan en número y proporción en las usuarias de LNG y la inducción de la apoptosis. Otro mecanismo propuesto es una alteración de la perfusión endometrial causando una hipoxia, la cual, a su vez, es un potente desestabilizador vascular.²²

Los periodos prolongados de sangrado observados en todas las formas de implantes, se asocian con la falta de liberación de estradiol: endometrio delgado y supresión del desarrollo de arteriolas espirales. El promedio de pérdidas de sangrado en un ciclo control fue de 24-31 mL y los niveles de hemoglobina en un año no variaron. Se han usado diversos medicamentos para tratar de disminuir la hemorragia vaginal o los días de duración del sangrado, entre ellos se mencionan los anticonceptivos orales de minidosis, el complejo B, el ácido mefenámico que aumenta la resistencia capilar periférica, la vitamina E



Tabla 3
Condiciones menstruales reportadas en estudios de implantes con levonorgestrel

Condición menstrual	1 año (%)	2-5 años (%)
Metrorragia	13.4	25.9
Amenorrea	9.8	13.9
Menometrorragia	9.6	20.5
Oligomenorrea	9.5	12.8
Manchado de larga duración	8.9	15.1
Dismenorrea	3.5	8.0
Polimenorrea	2.7	5.0
Síndrome premenstrual	1.8	5.8
Otros	1.5	2.9

Fuente: Referencia 22

como antioxidante.²³ En dos estudios^{23,24} se utilizó mifepristone con el fin de bloquear los receptores de progesterona. Se encontró en ambos estudios una disminución en los días de sangrado, sin reducción del efecto contraceptivo del implante de LNG.

Existen preparaciones estimuladoras de receptores estrogénicas selectivas (SERMS) que podrían actuar selectivamente estimulando el endometrio, pero no otros tejidos corporales.²²

En la tabla 3 se observan algunas condiciones reportadas de sangrado menstrual en usuarias de los implantes con levonorgestrel. Datos informados en el porcentaje previo al primer año de uso y del segundo al quinto años de uso.

Cambios de peso

El cambio de peso es el segundo efecto más frecuente de los implantes, prácticamente todos los estudios muestran un aumento de peso. La mayoría mostró un incremento entre 0.4-1.5 kg al año, hasta 2.5 kg en mujeres chinas y 2.6-3.3 kg en mujeres adolescentes estadounidenses.

Al comparar Implanon con Norplant se ha reportado un incremento de peso de 20.7 y de 10%, respectivamente.

Dentro de las causas de aumento de peso se han propuesto: el efecto androgénico de la progestina en uso, una retención de líquidos

(que es improbable) y la última, un cambio en el metabolismo basal. Causas que no son muy diferentes de lo que ocurre con otros métodos anticonceptivos.²⁵

Cefalea

Menos de 5% de la discontinuación de los implantes es por esta causa, ya que los episodios son, por lo general, leves y transitorios. De este porcentaje, 11 a 18% cursan con cefalea, que tiende a alcanzar un nivel máximo al año de uso. En varias revisiones no se encontraron diferencias entre los diversos tipos de implantes.

Cambios en la densidad mineral ósea

Después de los informes por la pérdida de densidad mineral ósea en usuarias de acetato de medroxiprogesterona de depósito. Este efecto ha sido objeto de estudio en usuarias de implantes de levonorgestrel, en las cuales se encontró un aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y antebrazo, después de uno a dos años de uso. Sin embargo, en otros estudios no se han encontrado diferencias en la densidad mineral ósea, a los 37-48 meses entre las usuarias de implantes y las no usuarias en las mujeres que lactan; tampoco se encontró diferencia en las

densitometrías óseas del cuerpo lumbar y el cuello femoral de las usuarias de los implantes y las usuarias del DIU, en el periodo de 12 meses posparto.²⁵

A c n é

Es un posible efecto secundario de todos los tipos de anticonceptivos, ya que éstos disminuyen la globulina fijadora de hormona sexual, esto aumenta los andrógenos libres. En diversos estudios se ha reportado su presencia entre 3-27%. En un estudio internacional comparativo, entre Norplant y Jadelle, la proporción de esta afección fue de 5-6%.²⁶

Quiste ovárico

Dado que los implantes no inhiben por completo el eje hipotálamo-hipófisis, la FSH fomenta el desarrollo de los folículos. El desarrollo folicular puede alcanzar más de 3 cm, hasta que los folículos se rompen espontáneamente. Muchos estudios con seguimiento ecográfico, por periodos entre cuatro y seis semanas, muestran folículos persistentes, en un intervalo de 56 a 63%.²⁶

Cambios mamarios

Treinta por ciento de las usuarias refieren mastalgia, la cual es probable que tenga un origen hormonal. Por su parte, la galactorrea se reportó más frecuentemente en mujeres en las que se les colocó el implante durante la lactancia.

Otros efectos

El dolor pélvico ha sido reportado en 7 a 23%.²⁵ Los implantes no protegen contra las infecciones de transmisión sexual, estudios en animales demostraron que los anticonceptivos con progestina podrían facilitar el contagio con VIH, por adelgazamiento del epitelio vaginal. Los datos disponibles no permiten establecer conclusiones, por lo que las poblaciones de alto riesgo deberán usar condón.

En un estudio de cohorte se encontró disminución de las infecciones pélvicas en usuarias de implantes con levonorgestrel comparado con usuarias de DIU o esterili-

zación.²⁵ Cuando hay embarazo con implante, el riesgo de ectópico es de hasta 30%.²⁷

Efectos durante la lactancia

El efecto positivo de la lactancia en la salud de los infantes ha sido reconocido, particularmente, en los países en desarrollo. Los anticonceptivos para mujeres que están dando lactancia no deberían afectarla, deberían ser seguros y eficaces; los métodos de progestinas solas, que incluyen los implantes, son un buen método monohormonal. Debido a la transferencia de pequeñas cantidades de esteroides a los infantes, la iniciación del uso debe diferirse seis semanas posparto.

Varios estudios no han demostrado diferencia entre mujeres que dan lactancia usando Norplant y un grupo control usando DIU, con respecto al tiempo de lactancia, al destete y a la ganancia de peso de los infantes. Un estudio realizado por la OMS demostró que a los hijos de madres que lactan y fueron usuarias de implantes con levonorgestrel no hubo efectos adversos.²⁸

Toxicología de los implantes

No hay datos epidemiológicos que demuestren que el dimetilpolisiloxano se relaciona con enfermedades crónicas, además que no tiene efectos locales o sistémicos. Las progestinas de los implantes no tienen efectos significativos o toxicidad diferente a la encontrada en otros métodos anticonceptivos.^{29,30}

Sivin (2002) menciona que los desarrollos más recientes de contracepción en implantes que liberan levonorgestrel son Jadelle, con una eficacia de tiempo de cinco años y de Norplant de siete años.^{31,32}

IMPLANTES A BASE DE ETONORGESTREL

Implanon es un implante que utiliza una sola varilla de 40 mm de largo y 2 mm de diámetro que contiene 68 mg de Etonorgestrel, metabolito activo del desogestrel. Es menos androgénico y tiene mayor actividad progestacional que el levonorgestrel. Viene mezclado con el polímero de acetato de etilen



vinilo y ha sido diseñado para un uso de tres años. Tiene una rápida liberación los primeros cuatro días después de la inserción y alcanza niveles suficientes para inhibir la ovulación durante el primer día. El índice de liberación es de 60-70 $\mu\text{g}/\text{día}$, en la semana 5 a la 6 y tiene una disminución de, aproximadamente, 35-45 $\mu\text{g}/\text{día}$, al final del primer año; 30-40 $\mu\text{g}/\text{día}$, al final del segundo año; y de 25-30 $\mu\text{g}/\text{día}$ al final del tercer año. A la semana de su retiro, los valores de la progestina son indetectables en el suero, lo que indica un rápido retorno a la fertilidad.⁶

Mecanismo de acción

El principal efecto anticonceptivo es la inhibición de la ovulación; por lo que se mantienen niveles bajos de FSH y estradiol, asociándose esto a una elevada viscosidad del moco cervical. En cierto grado, los anticonceptivos solos, a base de progestágeno, alcanzan su eficacia a través del efecto de inhibición de la ovulación a nivel hipotálamico y de la hipófisis. La supresión de FSH y LH previene la ovulación, en consecuencia, el cuerpo lúteo está ausente y los niveles naturales de progesterona son bajos. La inhibición de la ovulación se puede determinar por la ausencia del pico de LH, durante los dos primeros años.

Aunque la ovulación está inhibida, aún puede estar presente una actividad ovárica sustancial, la cual se puede evaluar por medio de la medición de gonadotropinas y la vigilancia del desarrollo folicular, por ecografía. Con la presencia de folículos preovulatorios que secretan cantidades normales de estradiol, lo que sugiere una bioactividad normal durante el uso de Implanon. Por lo que, los síntomas de deficiencia de estrógeno y los efectos sobre la densidad mineral ósea no se observaron durante el uso del método.¹⁵

La administración de progestinas aumenta la viscosidad del moco cervical y contribuye a la eficacia anticonceptiva, a través de la inhibición de la penetración del esperma. Éste es un efecto adicional importante que contribuye a la eficacia anticonceptiva. Así

mismo, durante el uso de este implante se observó una disminución del grosor del endometrio (promedio de 4 mm). En un estudio específico de la morfología se mostró que en la mayoría de las mujeres, el endometrio estaba inactivo o es débilmente proliferativo.³⁰

Eficacia

Una cualidad muy importante en el uso de cualquier método anticonceptivo es la eficacia. En un total de 2,362 mujeres usuarias de Implanon y en un total de 73,429 ciclos, no se han observado embarazos, por lo tanto, este implante tiene una muy alta eficacia anticonceptiva, con un índice de Peral de 0.²⁵

Efectos secundarios

Se sabe que el riesgo de embarazos ectópicos es mínimo. En investigaciones epidemiológicas se ha asociado el uso de anticonceptivos orales con un elevada incidencia de tromboembolismo venoso. Aunque se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para Etonogestrel (Implanon) se debe retirar en caso de una trombosis o una paciente con factores de riesgo. El cloasma puede ocurrir ocasionalmente. En las mujeres con sobrepeso, el reemplazo temprano del implante debe ser considerado por el personal de salud. En casos raros se ha documentado un aumento de la presión arterial. El patrón de sangrado puede variar desde amenorrea, sangrado irregular y sangrado prolongado. Con el uso de este método, la discontinuación por estos tipos de trastornos es mayor en Europa y Canadá, que en otros países. Los tipos de sangrado más frecuentes son amenorrea y episodios de sangrado-goteo, con una incidencia de 20.8 a 26.1%. Las mujeres que descontinúan el método son las que experimentan más días de sangrado y un sangrado más frecuente y prolongado.²²

En los estudios de Implanon, 40% de las mujeres experimentaron dismenorrea, antes de la inserción y en 88% de estos casos desapareció o se redujo. Se ha observado mejoría, hasta 83%, cuando se compara con otros grupos de métodos anticonceptivos.¹⁸

Existen otros efectos, como: cefalea, náusea, mastodinia que tienen una incidencia de 5%.²⁶

Experiencia de los anticonceptivos implantables en México

En México, en 1987, el Instituto Nacional de Nutrición y la Dirección General de Planificación Familiar de la Secretaría de Salud crearon un Programa de Evaluación de Eficacia, Seguridad y Aceptabilidad de los Implantes en la Mujer Mexicana. En el estudio comparativo de Norplant y Norplant 2, en 1,052 mujeres, Cravioto y cols. encontraron una tasa acumulada de embarazo de 0.29 y 0.34%, respectivamente.³³

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, en 1988, en la ciudades de México, Puebla, Texcoco y Cuernavaca se realizó un estudio sobre implantes anticonceptivos (Norplant). El estudio mostró una tasa de continuidad al año de uso de 84.3%.³⁴ Tasa muy similar a la reportada por el Instituto Nacional de Perinatología, en su estudio realizado de 1995 a 1997, en donde la tasa de continuidad fue de 81%.³⁵

Ambos estudios^{34,35} encontraron que el efecto secundario más frecuente al uso del anticonceptivo implantable, así como la causa para el retiro, fueron las irregularidades menstruales.

CONCLUSIONES

Los implantes subdérmicos se encuentran entre los métodos anticonceptivos más efectivos, las tasas de embarazo varían de 0 para el Implanon a 0.29 y 0.34 embarazos por 100 mujeres en el primer año de uso, para el Norplant y Jadelle, respectivamente. El principal efecto secundario es la alteración del patrón menstrual que se presenta en 60 a 70% de las mujeres en el 1er. año de uso y que consiste, sobre todo, en menstruaciones abundantes y prolongadas, manchando de larga duración o amenorrea para las usuarias de implantes con levonorgestrel y sangrado poco frecuente o amenorrea en las usuarias de Implanon.

Otros efectos secundarios frecuentes son: aumento del peso corporal, en cerca de 80% de las mujeres, con incremento promedio de 2 kg en el primer año de uso; y cefalea y mastalgia en una tercera parte de las usuarias, efectos secundarios que son las principales causas de retiro, manteniendo, sin embargo, tasas de continuidad que van de 70 a 85% en el primer año de uso, entre las más altas de los métodos anticonceptivos. Los cambios en los parámetros metabólicos son mínimos y sin significancia clínica.



ABSTRACT

The objective of this work it is to up date the information about implantable contraceptives. Description: There are three contraceptive implants in clinical practices: Norplant, since 1985, that consists of 6 capsules of polydimethylsiloxane containing levonorgestrel; Jadelle, since 1995, two rods of a mixture of the same polymer and progestin that Norplant uses, and Implanon, since 1999, a single rod of ethylenevinyl acetate mixed with etonorgestrel; they are inserted subdermally in the arm, under local anesthesia; they release the progestin at constant rates after the first year and have a life-span of 5 and 3 years, respectively. Both, Norplant and Jadelle make the cervical mucus impenetrable by spermatozoa. Implanon inhibits ovulation. Other implantable contraceptives under research-contain. Nomegestrol (Uniplant) and nesterone (Elcometrin) Conclusions: Implantable contraceptives are some of the most effective methods, only 0.1 pregnancies per 100 women in the first year of use. All of them produce vaginal bleeding disturbances in about 70% of users. Other events observed are weight increase, headache and breast tenderness. The continuation rates are about 90% in the first year of use

KEY WORDS: *Implants, progestin, contraceptives.*

REFERENCIAS

1. Williams C. Stancel G. Estrógenos y progesterona. Bases farmacológicas de la terapéutica Goodman y Gilman. 9th Ed. McGraw Hill; 1996, p. 1497-529.
2. McCauley A, Geller J. Decisions for Norplant programs. Population reports series K 1992; 20: 3-29.
3. Darney P, Hormonal implants: contraception for a new century. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(spot): 1536-46.
4. Chien Y, Lin S. Optimisation of treatment by applying programable rater controlled drug delivery technology. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1267-99.
5. Glassier A. Implantable contraceptive for women effectiveness, discontinuation rates, return of fertility and outcome of pregnancies. Contraception 2002; 65: 29-37.
6. IPPF Medical Bulletin. Progestagen Implants 2000; 34: 1-4.
7. Mejorando el acceso al cuidado de calidad en planificación familiar. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2003.
8. Morrell M. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. Epilepsia 2003; 44(Suppl. 4): 11-20.
9. Meckstroth KR, Darney PD. Anticonceptivos implantables. Clin Obstet Ginecol 2000; 4: 741-74.
10. Chikamata D, Millar S. Health Services at the clinic level and implantable contraceptives for women. Contraception 2002; 65: 97-106.
11. Norplant Contraceptive Subdermal Implants. Manual for clinicians. The Population Council 1990.
12. Hatassaka H, Quian S. Implantable contraceptives. Clin Obstet Gynecol 1995; 4: 829-39.
13. Olsson S, Bakos O, Lindgren P, Odling V, Wide L. Ovarian function during use of subdermal implants releasing low doses of levonorgestrel. Br J Plann 1990; 16: 88-93.
14. Álvarez F, Brache V, Faundes A, Tejada A, Thevenin F. Ultrasonographic and endocrine evaluation of ovarian function among Norplant implant users with regular menses. Contraception 1996; 54: 275-9.
15. Croxatto H. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin im-

- plants for women. *Contraception* 2002; 65: 21-7.
16. Critchley H, Bailey B, Chack L, Affandi B, Rogers P. Immunohistochemical sex steroid receptor distribution in endometrium from long term subderma llevonorgestrel users and during the normal cycle. *Human Reprod* 1993; 8: 1632-9.
 17. Critchley H, Wang H, Kelly R, Gebbie A, Glasier A. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel releasing intrauterine system. *Human Reprod* 1998; 13: 1210-7.
 18. French R, Cowan F, Mansour D. Implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-30.
 19. Dorflinger L. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65: 47-62.
 20. Kahn H, Curtis K, Marchbanks P. Effects of injectable or implantable progestin only contraceptives on insulin glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 216-25.
 21. Sivin I. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel releasing contraceptive implants. *Drug Safety* 2003; 26: 303-35.
 22. Hickey M, Arcanges C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65: 75-84.
 23. Cheng L, Zhu H, Wang A, Ben F, Chen J and Glasier A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Human Reproduction* 2000; 15(9): 1969-72.
 24. Glasier A, Wang H, Davie J, KeUy R, Hilary O, Critchley H. Administration of an antiprogesterone up regulates estrogen receptors in the endometrium of women using Norplant. *Fertility and Sterility* 2002; 27(2): 366-72.
 25. Curtis K. Safety of implantable contraceptives for women data from observational studies. *Contraception* 2002; 65: 85-96.
 26. Brache V, Faudes A, Alvarez F, Cochon L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65: 63-74.
 27. Frank J. Implantable contraception. *Am J Obst Gynecol* 1991; 63: 190
 28. Diaz S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception* 2002; 65: 39-46.
 29. Jordan A. Toxicology of progestogens of implantable contraceptive for women *Contraception* 2002; 65: 3-8.
 30. Olav M, Frasier I, D' Arcanges C. Implantable contraceptives for women. *Human Reproduction Update* 2003; 9(1): 49-59.
 31. Sivin I. Recent developments in contraceptive implants at the Population Council. *Contraception* 2002; 65: 113-9.
 32. Sivin I, Nash H, Waldman S. Jadelle levonorgestrel rod implants: a summary of scientific data and lessons learned from programmatic experience. New York: Population Council; 2002, p. 1-34.
 33. Cravioto M, Alvarado G, Canto T, Bassol S, Oropeza G, Santos-Yung R y cols. The efficacy, safety and acceptability of contraceptive subdermal implants Norplant and Norplant II. *Contraception* 1997; 55: 359-67.
 34. Aznar R, Lara R, Lozano M, Reynoso L. Implantes subdérmicos liberadores de levonorgestrel. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59: 138-40.
 35. Rodríguez M, Lara R, De la Jara J, Torres A, Ahued R. Norplant: experiencia de tres años en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 385-9.

