



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVENTOS ADVERSOS DE LOS IMPLANTES ANTICONCEPTIVOS HORMONALES DE ACCIÓN PROLONGADA

Trabajo Fin de Grado

San Juan, Alicante

Junio 2021

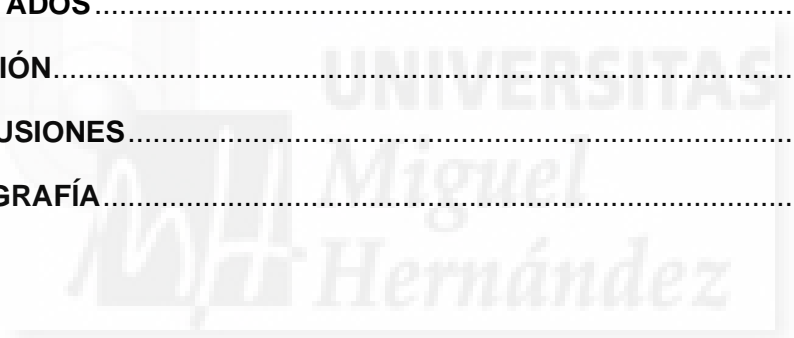
Autora: Irene Mira Griñán

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. OBJETIVOS	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS	13
4.1 Diseño	13
4.2 Fuente de obtención de datos	13
4.3 Estrategia de búsqueda	13
4.4 Criterios de selección	14
5. RESULTADOS.....	15
6. DISCUSIÓN.....	22
7. CONCLUSIONES.....	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	37



1. RESUMEN

Introducción: Las mujeres utilizan métodos anticonceptivos hormonales principalmente para prevenir embarazos no planificados. Existen diferentes formas farmacéuticas para ello, y cada método presenta una efectividad, particularidades en su mecanismo de acción, forma de administración y reacciones adversas. Los implantes hormonales han demostrado ser muy efectivos, y su mecanismo de acción se basa en inhibir la ovulación, espesar el moco cervical y promover cambios sobre el endometrio.

Objetivos: El objetivo de este trabajo se centra en determinar la seguridad de los implantes anticonceptivos hormonales, viendo los eventos adversos más y menos notificados con su uso.

Materiales y métodos: El trabajo es una revisión sistemática para examinar la evidencia científica disponible a través de las bases de datos de Medline (Pubmed), The Cochrane Library y Scopus.

Resultados: Tras realizar la búsqueda aplicando los criterios de inclusión y al analizar los artículos obtenidos, se contó finalmente con un total de 8 artículos que tratan sobre los efectos adversos notificados por las pacientes con implantes de etonogestrel y levonorgestrel.

Discusión: El efecto adverso más descrito en todos los trabajos son las irregularidades en los patrones de sangrado, también siendo frecuentes las dificultades en la inserción/extracción, los efectos locales, el acné, los dolores de cabeza y el aumento de peso. Los demás eventos aparecen más raramente notificados.

Conclusión: Por lo general, los implantes son bien tolerados y no generan reacciones adversas graves. En algunas ocasiones se interrumpe el tratamiento al aparecer efectos adversos graves o muy molestos, pero es mayor el número de pacientes que completan el periodo de uso del implante.

Palabras clave: Anticonceptivos femeninos, implantes de medicamentos, levonorgestrel, etonogestrel y efectos adversos.

2. INTRODUCCIÓN

El embarazo no planificado es un problema de salud pública que afecta a millones de mujeres en todo el mundo. No utilizar métodos anticonceptivos, su mal empleo o la elección de métodos menos efectivos hace que 1.950.000 mujeres en España se expongan al riesgo de un embarazo no deseado en sus relaciones sexuales ⁽¹⁾. Esto genera gran impacto a nivel económico, social, y en la salud sexual y reproductiva de la mujer y la pareja. Es por ello que cada vez se hace más evidente la necesidad de contar con un método anticonceptivo que sea eficaz y seguro, con el fin de mejorar la salud reproductiva de las mujeres, permitiéndoles controlar su fertilidad y sus decisiones y deseos reproductivos. La encuesta Nacional de 2018 sobre la Anticoncepción en España, realizada por el Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva de la Sociedad Española de Contracepción y la Fundación Española de Contracepción (SEC), reveló que el 72,1% de las mujeres españolas en edad fértil utilizan algún método anticonceptivo, con la frecuencia que se describe en la *Tabla 1* ⁽²⁾.

Tabla 1. *Uso de métodos anticonceptivos.*

Método	% utilizado
Preservativo	29.6%
Píldora	17.3%
Ligadura/oclusión de trompas	5.4%
DIU de cobre	4.3%
DIU hormonal	4.3%
Vasectomía	4.3%
Anillo vaginal	2.9%
Coito interruptus	1.2%
Implante	1%
Parche	0.7%
Intramuscular	0.2%
Naturales	0.2%
Píldora “solo gestágenos”	0.1%
Otros	0.7%

Además, se ha demostrado que los métodos hormonales anticonceptivos femeninos pueden llegar a tener más aplicaciones útiles añadidas a su uso principal de reducir o impedir las posibilidades de embarazo, como son el alivio de la dismenorrea u otros síntomas de la endometriosis, la disminución del flujo menstrual y la protección de cáncer de endometrio y ovario. Generalmente estos efectos beneficiosos son desconocidos por las mujeres ⁽³⁾.

Ya desde la antigüedad, en los manuscritos egipcios y romanos se nombraban ciertos métodos anticonceptivos, como “tampones de fibra” hechos de mezclas de miel, espinas de acacia y dátiles. Pero fue a mediados de 1950 cuando se realizaron los primeros experimentos relevantes, que demostraron que grandes dosis de progestina podían producir el bloqueo de la ovulación. Una progestina es un progestágeno sintético que tiene efectos similares a la progesterona. Este descubrimiento fue el origen de la creación de la primera píldora anticonceptiva que contenía sólo progestina, seguida de la comercialización en 1960 en Estados Unidos de la primera forma farmacéutica con acción anticonceptiva, también en forma de píldora, y de composición combinada de estrógeno y progestágeno. En 1995 se comercializaron los primeros dispositivos intrauterinos (DIU) que suministraban pequeñas dosis de levonorgestrel (inicialmente desarrollado por el *Population Council* ubicada en Nueva York). Esto supuso un gran impacto, ya que, aunque la anticoncepción en combinación con estrógeno y progestágeno sigue siendo el tema de más investigación, las dosis de estrógenos en los métodos hormonales han disminuido considerablemente ⁽⁴⁾.

Los primeros progestágenos activos por vía oral utilizados en esta combinación fueron el noretinodrel y la noretisterona. Sin embargo, fue necesario el desarrollo de derivados porque estos primeros producían efectos no deseados sobre los lípidos y la piel, y desde entonces las moléculas químicas de progestágenos incluidas en los diferentes métodos anticonceptivos son cada vez más variadas. Debido a esta enorme variación, resulta difícil determinar la relación entre la estructura química de los esteroides con actividad progestágena y sus acciones y actividades biológicas. Lo que es evidente es que la estructura tridimensional debe ser la adecuada para unirse al receptor de progesterona,

pero parecen existir formas diferentes de estos receptores (generalmente llamados PR-A y PR-B) ya que se ha visto una secuencia de aminoácidos en la forma B que no aparece en la forma A. Pese a esto, se ha dilucidado que los progestágenos utilizados en las fórmulas hormonales de anticoncepción femenina se caracterizan bioquímicamente por un esqueleto básico de carbono C 21, similar a la estructura de la progesterona (Figura 1).

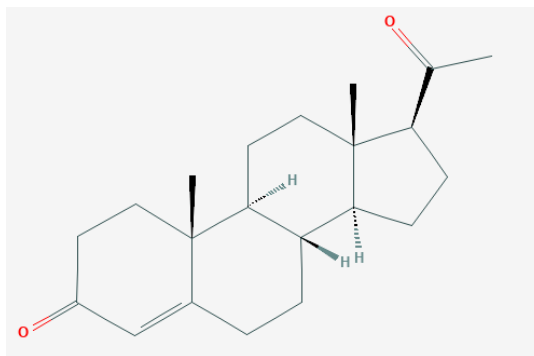


Figura 1. Estructura química de la progesterona ($C_{21}H_{30}O_2$) ⁽⁵⁾.

Parece difícil clasificar los progestágenos utilizados en los anticonceptivos hormonales combinados, pero se ha vuelto común aplicar la clasificación según el momento de la introducción al mercado, distinguiendo los de 1ª generación (noretinodrel, acetato de noretisterón), 2ª generación (levonorgestrel), 3ª generación (gestodene, desogestrel, norgestimate) y 4ª generación (drospirenona).

También se pueden clasificar según la estructura molecular (derivados de: 17a- hidroxiprogesterona, 17a-hidroxinorprogesterona, 19-norprogesterona, 19-nortestosterona o de la espirolonactona), o según la interacción con los diferentes receptores de esteroides del cuerpo, pudiendo interaccionar con los receptores de progestágeno (los más importantes en inducir el efecto), de andrógenos, de estrógenos, de glucocorticoides y de mineralocorticoides ⁽³⁾.

Pero no solo se ha avanzado en lo que se refiere al mecanismo de acción y su química, sino que la industria farmacéutica ha creado gran diversidad de formas de aplicación innovadoras ⁽⁶⁾. Su principal objetivo es mejorar la tolerancia clínica y metabólica, ofreciendo una gran diversidad de opciones que se adapten a cada mujer, para que, en cada caso, siguiendo las recomendaciones de los

profesionales sanitarios, se elija el más conveniente. Los anticonceptivos orales han ido experimentando un cambio continuo, pero a su vez han ido surgiendo nuevos métodos reversibles de acción prolongada. A continuación, se exponen los anticonceptivos hormonales femeninos más relevantes hasta el momento, requiriendo todos ellos de receta médica y basándose la selección en la evaluación individual del médico teniendo en cuenta el historial, el ciclo menstrual y la adherencia de la paciente ⁽⁷⁾. Por un lado, están los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada [*long-acting reversible contraceptive (LARC) methods*] entre los que se incluyen los dispositivos intrauterinos (DIU) y los implantes subdérmicos; y por otro lado están los métodos anticonceptivos de acción corta [*short-acting contraceptive (SARC) methods*] que incluyen los anticonceptivos orales combinados, en forma de inyección, parche o anillo vaginal ⁽⁶⁾.

Entre los anticonceptivos orales, existen los que están formados por estrógenos aislados, progestágenos solos (en forma de minipíldoras) o la combinación de ambos. Se envasan en presentaciones farmacéuticas de 21 comprimidos activos con formulaciones monofásicas, bifásicas o trifásicas, y a continuación 7 comprimidos inertes para la administración diaria. La idea es simular el ciclo menstrual de 28 días, en los días de descanso, cuando se administran los comprimidos sin principios activos, se produce la menstruación. Entre estos compuestos encontramos los estrógenos sintéticos, el etinilestradiol y el mestranol. El mecanismo de acción de estas formas farmacéuticas consiste en la inhibición de la secreción de gonadotropinas en el eje hipotálamo-hipófisis, por lo que se detiene la ovulación por la inhibición de la secreción de las hormonas ováricas. Además, tiene efectos sobre otros lugares, ya que disminuye la secreción y motilidad en las trompas de Falopio, disminuye el glucógeno en el endometrio (atrofia endometrial), hace más espeso y menos permeable el mucus cervical y en la vagina provoca un aumento de los leucocitos y una disminución de la secreción. Existen ciertas contraindicaciones, que pueden ser más tajantes en los casos de hipertensión maligna, patologías cardíacas, accidentes vasculares, varices, patologías hepáticas, cánceres ginecológicos, insuficiencias renales crónicas o diabetes mellitus; y otras más relativas como pueden ser en

las mujeres con miomas uterinos, hipertensas leves, epilépticas, con depresión, con cefalea migrañosa o fumadoras. Como efectos adversos pueden aparecer náuseas, vómitos, sangrado intermenstrual, aumento de la tensión arterial, infarto agudo de miocardio en fumadoras, un moderado gasto cardiaco, tromboembolismo venoso, efecto diabetogénico, y en algunas ocasiones una acción depresiva. Son la forma de anticoncepción más utilizada por las mujeres, sin embargo, presentan el principal problema de que para que den una eficacia superior al 99% la adherencia debe ser diaria, y esto en muchas ocasiones no se cumple ⁽⁸⁾.

Uno de los métodos anticonceptivos de acción prolongada reversible más efectivo y aceptado es el dispositivo intrauterino (DIU), que tiene forma de “T” y está hecho de polietileno. Los últimos comercializados que han demostrado una mayor eficacia son los que liberan levonorgestrel, que actúan espesando y haciendo más impermeable el moco cervical, impidiendo que los espermatozoides penetren (y los que penetran son fagocitados) e induciendo la expresión de la glicodelina A en las glándulas endometriales, que inhibe la unión de los espermatozoides al óvulo. En función del dispositivo (DIU LNG 20 y DIU LNG 14 son los más habituales) pueden llegar a durar 5 y 3 años respectivamente. Están contraindicados en mujeres con infecciones agudas de transmisión sexual, con deformidades en el útero, que tengan sangrado vaginal indeterminado, cáncer de mama, enfermedad de Wilson o embarazo conocido o sospechoso ⁽³⁾. Entre los primeros 6 primeros meses aparece muy comúnmente el efecto adverso de sangrado irregular, y como efectos inusuales se pueden producir vulvovaginitis, aumento de sensibilidad en los senos, cambios de humor, acné, dolor de cabeza o dolor abdominal. También puede haber complicaciones relacionadas con la colocación, sensibilidad en el lugar de colocación o infección ⁽⁹⁾.

Otro método novedoso es el anillo vaginal, que tiene alta eficacia anticonceptiva y buen control del ciclo. Es un dispositivo flexible en forma de anillo, compuesto por un copolímero de etileno acetato de vinilo con un diámetro de 54 mm y 4 mm de sección transversal. Los más comunes liberan etinilestradiol y etonogestrel y dan como resultado una concentración sérica constante durante

3 semanas de duración. Tienen un mecanismo de acción similar a los anteriores, ya que actúan inhibiendo la ovulación y espesando el moco cervical, lo que impide la penetración de los espermatozoides y ralentiza la motilidad tubárica. Ofrecen mejoras respecto a los anticonceptivos orales con respecto a la adherencia, el control del ciclo y menores efectos sistémicos. Pueden ser tan eficaces como los orales en el tratamiento de la menorragia, dismenorrea o síndrome de ovario poliquístico. En algunos países de América Latina se comercializan anillos liberadores de progesterona que son particularmente útiles en mujeres lactantes. Como principales efectos secundarios destacan los dolores de cabeza, que ocurren en el 7% de las usuarias. Pueden aparecer otros como expulsión involuntaria del dispositivo, aumento de peso, leucorrea, náuseas o problemas coitales ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, también existen anticonceptivos en forma de parches transdérmicos, que liberan las hormonas sintéticas de norelgestromina y etinilestradiol diariamente. Se debe aplicar un parche por semana durante las 3 primeras semanas del ciclo menstrual, seguido de una semana sin parche. Se tiene que poner en la piel limpia, seca, intacta y no irritada, sobre la parte superior externa del brazo, espalda, abdomen o nalgas, y revisarlo diariamente para asegurarse de que se mantiene en su posición. Además, no se deben utilizar aceites, polvos, cremas o lociones sobre el lugar de aplicación para que no se despegue de la piel. En cuanto a los efectos adversos son similares a los que aparecen en los anticonceptivos orales combinados, con el añadido de que pueden irritar el lugar de aplicación, provocar dolor de cabeza, dismenorrea o malestar en los senos ⁽⁷⁾.

Existe un método anticonceptivo de mayor duración formulado en inyección, que contiene acetato de medroxiprogesterona (derivado de la progesterona). Debe ser administrado por un profesional sanitario capacitado mediante una jeringa precargada con dosis única, y su duración es de 3 meses. Sus principales efectos secundarios son los cambios menstruales con episodios irregulares e impredecibles de sangrado y manchado, retraso en la fertilidad después de suspender la inyección y el aumento de peso ⁽¹¹⁾.

Por último, uno de los métodos hormonales más novedosos, del cual se hablará a lo largo de la siguiente revisión bibliográfica, es el implante subdérmico. Han sido estudiados desde 1966 y actualmente se consideran la forma con acción anticonceptiva más eficaz, presentando un índice de Pearl de solo un 0,038 ⁽¹²⁾. Sus matrices son varillas pequeñas, flexibles e inertes que se insertan justo bajo la piel, en la parte superior del brazo no dominante, y liberan durante un periodo determinado de manera continuada el esteroide contenido en cada forma. Esto es lo que les aporta su mayor ventaja diferenciándolos del resto de métodos, ya que no dependen del cumplimiento o adherencia al tratamiento por parte de las usuarias, que es un factor determinante de la eficacia en la mayoría de los demás anticonceptivos ⁽¹³⁾. La inserción de dichos implantes debe hacerse en condiciones asépticas, con el aplicador precargado y únicamente por un profesional sanitario cualificado que esté familiarizado con la técnica. La inserción es mínimamente invasiva, requiere anestesia local y se puede realizar en menos de 5 minutos. La extracción se haría en las mismas condiciones. Las principales características de los implantes subdérmicos se basan en la ausencia de estrógeno y en que la liberación subdérmica evita el metabolismo hepático. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la ovulación, espesar el moco cervical y promover cambios estructurales en el endometrio ⁽³⁾.

Comúnmente se utilizan dos tipos de implantes liberadores de progestágeno: de etonogestrel (ENG) y de levonorgestrel (LNG).

Por un lado, el implante liberador de etonogestrel (Implanon[®]) tiene una alta potencia, con más efectos semejantes a la progesterona, menos afinidad por el receptor de andrógenos que el implante de levonorgestrel y una duración de 3 años. La varilla mide 2 mm de diámetro y 4 cm de largo, y está formado por un 40% de copolímero de etileno acetato de vinilo (EVA) y un 60% (68 mg) de etonogestrel (3-ceto-desogestrel). Su efecto comienza 8 horas después de la inserción, alcanzando el máximo entre los días 4 y 20. La velocidad de liberación va disminuyendo en el tiempo, siendo aproximadamente de 60-70 µg/día en las semanas 5 a 6, de 35-45 µg/día al final del primer año, 30-40 µg/día al final del segundo año y hasta 25-30 µg/día al final del tercer año. Aunque se produzca esta disminución en los niveles séricos, son suficientes para inhibir la ovulación.

Su aclaramiento es rápido y la ovulación se reanuda después de 6 semanas tras la extracción ⁽¹⁴⁾. En 2014 el implante fue mejorado (Implanon-NXT®), con la única diferencia de que se añadió sulfato de bario (para hacerlo radiopaco y visible para su localización mediante rayos X y tomografía computarizada) y un nuevo diseño del aplicador para que la inserción fuera menos profunda ⁽¹⁵⁾.

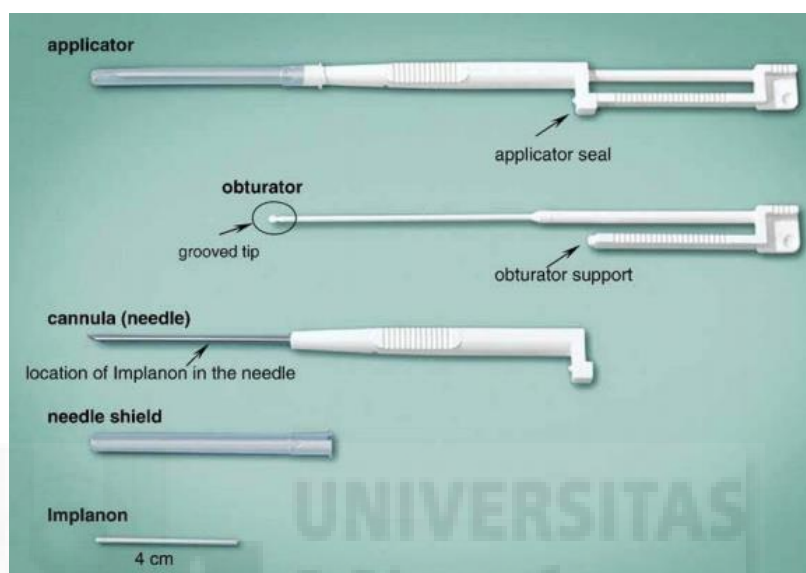


Figura 2. Aplicador del Implanon®, con sus componentes individuales ⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, el implante de levonorgestrel anteriormente estaba formado por seis cápsulas (Norplant®) con 36 mg de levonorgestrel en cada una, un diámetro de 2.4 mm, una longitud de 3.4 cm y una duración total de 5 años ⁽¹⁷⁾. Pero, al ser de difícil aplicación, se redujo el número de sistemas de liberación para facilitar su inserción y extracción ⁽¹⁸⁾. Actualmente el implante (Norplant-2®) está formado por dos varillas de silicona de 4.4 cm de longitud y 2.4 mm de diámetro, que contienen 70 mg de levonorgestrel cada una. Se libera a un ritmo constante y también tiene una duración de 5 años.

Son pocas las contraindicaciones absolutas para el uso del método implantable, estando contraindicado en mujeres con cáncer de mama en el momento de implantación, con hipersensibilidad a cualquier componente del implante o mujeres embarazadas; y pudiéndose recomendar de forma segura en mujeres con hipertensión, fumadoras, mayores de 35 años, con antecedentes de enfermedad tromboembólica, con sobrepeso u obesidad ⁽³⁾.

3. OBJETIVOS

La selección de un método u otro está influenciado por muchos factores, destacando entre ellos la eficacia o los efectos adversos que puede experimentar la paciente. Por ello, sabiendo que los implantes subdérmicos hormonales parecen ser los que han demostrado una mayor eficacia como anticonceptivos, el objetivo principal de este trabajo de fin de grado es hacer una revisión bibliográfica de la documentación científica disponible sobre los efectos adversos (más y menos comunes) de este método, con el fin de determinar su seguridad y conocer su papel en la anticoncepción femenina.



4. MATERIALES Y MÉTODOS

En dicho apartado se describirá de manera clara y detallada el diseño del trabajo y el procedimiento que se ha llevado a cabo para seleccionar la información que se expondrá posteriormente.

La realización del presente trabajo fue autorizada por la Oficina Evaluadora de Proyectos de la Universidad Miguel Hernández con la autorización TFG.GFA.ARL.IMG.210427 (*Anexo 1*).

4.1 Diseño:

Revisión sistemática de artículos científicos del ámbito de ciencias de la salud referentes a los efectos adversos de los implantes subdérmicos con acción anticonceptiva.

4.2 Fuente de obtención de datos:

Se obtuvieron los datos de la consulta directa a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de ciencias de la salud: principalmente MEDLINE (vía PubMed), pero también The Cochrane Library y Scopus.

4.3 Estrategia de búsqueda:

En primer lugar, para seleccionar las palabras clave se utilizó la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Se consideró adecuado el uso de los siguientes Medical Subject Heading (MeSH): "Contraceptive Agents, Female", "/adverse effects" y "Drug Implants".

La ecuación de búsqueda para su empleo en la base de datos MEDLINE (vía PubMed) fue:

("Drug Implants/adverse effects"[Mesh]) AND ("Contraceptive Agents, Female"[Mesh])

La estrategia se adaptó a cada una del resto de bases de datos que se consultaron. La búsqueda y selección final de los artículos se hizo en febrero de 2021.

4.4 Criterios de selección:

Con el fin de obtener la información más adecuada para el trabajo, se escogieron para su estudio los artículos en francés, inglés y español que cumplieran los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda (efectos adversos de los implantes anticonceptivos), cuya población de estudio incluyera exclusivamente a humanos y mujeres, y aquellos artículos de revistas que se pudieran recuperar el texto completo. Para ello, se seleccionaron los filtros de “Humans” y “Female”, quedando excluidos los artículos con una población de estudio en animales y en hombres. Se incluyen los metaanálisis, ensayos clínicos, cualquier tipo de estudio o revisiones sistemáticas, quedando excluidos los reportes de casos clínicos concretos por su bajo nivel de evidencia y frecuencia. Tampoco se incluyeron las comunicaciones en congresos para evitar posibles duplicidades.

Se hizo un primer cribado leyendo los títulos y resúmenes, excluyendo los que no incluían resumen y seleccionando aquellos que más se adaptaban a los criterios y objetivos propuestos. Después se realizó una lectura en profundidad de los seleccionados, descartando los que no se consideraron adecuados para su inclusión en el trabajo.

Como la búsqueda final tiene un calificador asociado a uno de los descriptores, no es apropiado ampliar la búsqueda, ya que la alta precisión que se consigue juntándolos se perdería si se separan ambos términos.

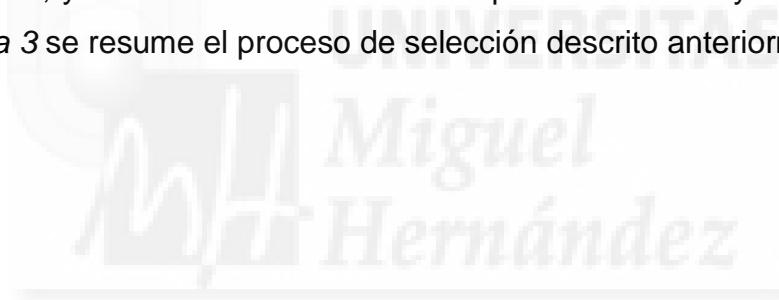
Para conseguir una mayor cantidad de información relacionada con el tema a tratar, se hizo una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos que fueron seleccionados, incluyéndose los que se ajustaban a los criterios indicados anteriormente.

5. RESULTADOS

Aplicando los criterios de búsqueda descritos con los descriptores indicados, se recuperaron un total de 214 artículos: 121 (56.54%) en MEDLINE, 82 (38.32%) en Scopus y 11 (5.14%) en The Cochrane Library. De los obtenidos, 34 (15.89%) se rechazaron por estar duplicados en más de una base de datos. Al revisar las referencias bibliográficas de los estudios, se incluyó 1 trabajo más encontrado mediante búsqueda manual, quedándose un total de 181 registros identificados.

A continuación, de estos 181 trabajos, al leer sus títulos y resúmenes, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión explicados, obteniéndose un total de 17 artículos elegidos.

Se examinó cada uno de los artículos mediante su lectura crítica, descartando 9, y seleccionando finalmente 8 para su revisión y análisis crítico. En la *Figura 3* se resume el proceso de selección descrito anteriormente.



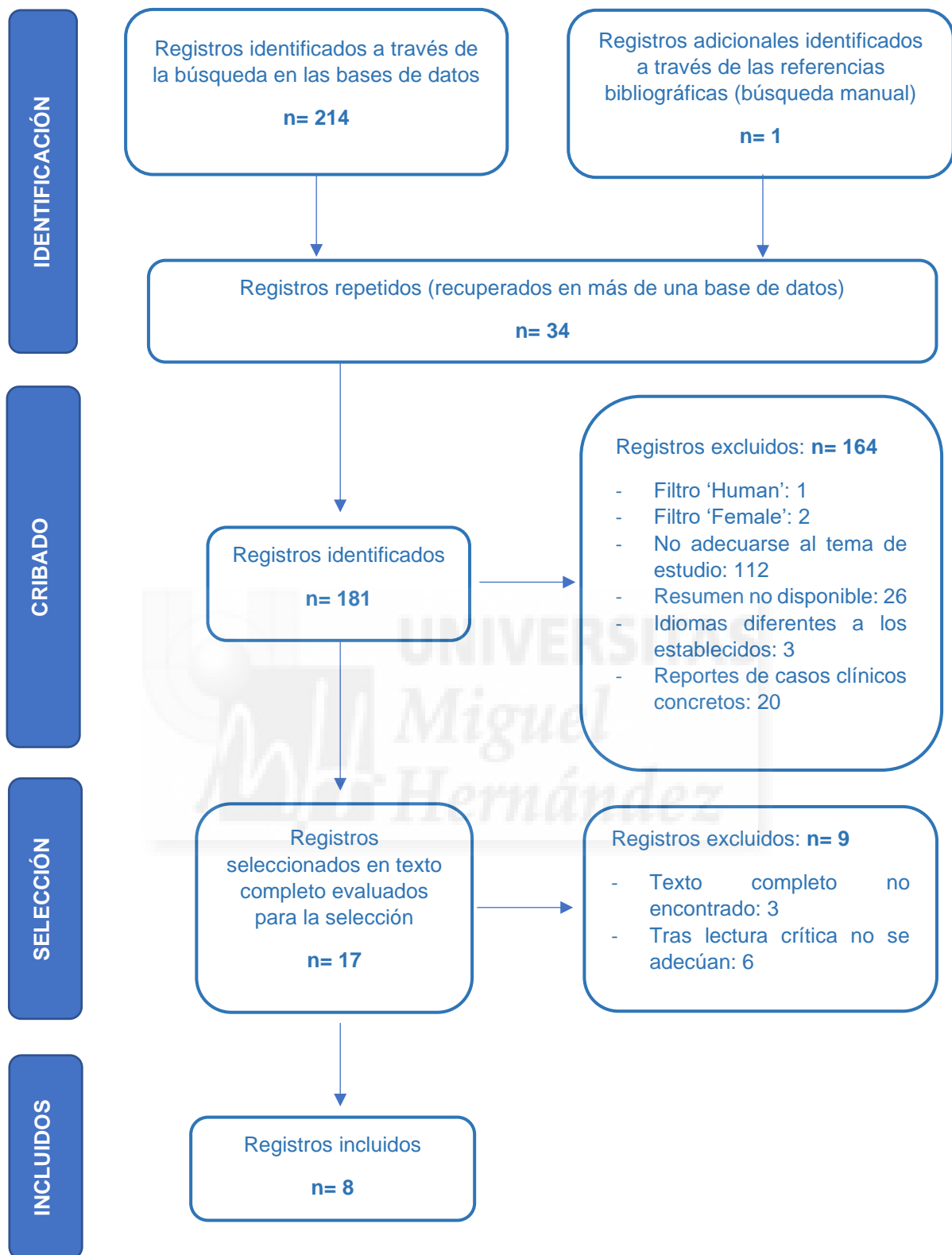


Figura 3. Identificación y selección de estudios.

Tras hacer la lectura completa de los trabajos incluidos se extrajeron las características principales, que se recogen en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Cuadro resumen de las características principales de cada artículo.

Autor, año	Diseño	País o región	Población	Objetivos	Tipo de implante	Periodo de seguimiento	Resultados obtenidos
Reed et al. (2019) ⁽¹⁹⁾	Estudio de cohorte prospectivo	Estados Unidos	7364 inserciones y 5159 extracciones de implantes anticonceptivos en mujeres. Edad media: 22.9 años	Evaluación de los efectos adversos que aparecen durante las inserciones, localizaciones y extracciones de implantes	Implantes de etonogestrel (Implanon-NXT®)	5 años y 10 meses	Los eventos adversos asociados al procedimiento de inserción, localización y extracción del implante fueron poco comunes y no sugirieron lesiones graves
López del Cerro et al. (2018) ⁽²⁰⁾	Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo	España	221 mujeres con implantes anticonceptivos. Edad media: 31.2 ± 7.5 años	Seguimiento de 116 usuarias con implantes de etonogestrel, y 105 con implantes de levonorgestrel	Implantes de etonogestrel y de levonorgestrel	9 años	Ambos tipos de implantes son altamente efectivos, seguros y bien tolerados, siendo las molestias por alteraciones en el sangrado el principal efecto adverso notificado
Simon et al. (2016) ⁽¹⁵⁾	Estudio poblacional	Francia	5433 casos de efectos adversos en mujeres con implantes anticonceptivos. Edad media: 29,86 ± 6,97 años	Evaluación del perfil de los efectos adversos notificados por las usuarias	Implantes de etonogestrel (Implanon® e Implanon-NXT®)	10 años	Los efectos adversos de este implante son frecuentes pero poco graves, siendo los más comunes los efectos locales o de inserción, efectos ginecológicos, metabólicos y reacciones cutáneas

Tabla 2. Cuadro resumen de las características principales de cada artículo.

Autor, año	Diseño	País o región	Población	Objetivos	Tipo de implante	Periodo de seguimiento	Resultados obtenidos
Darney et al. (2009) ⁽¹²⁾	Metaanálisis	11 ensayos clínicos localizados en Estados Unidos, Chile, Europa y Asia	942 mujeres con implantes anticonceptivos. Media de edad: 27.7 años (entre 18 y 40 años)	Evaluación del perfil de eficacia y seguridad de los implantes	Implantes de etonogestrel (Implanon®)	Hasta 4 años de seguimiento	El implante de etonogestrel es un método anticonceptivo eficaz y seguro. Los efectos adversos notificados fueron dolor de cabeza, aumento de peso, acné, sensibilidad en los senos, labilidad emocional, dolor abdominal y cambios en el patrón de sangrado
Alvarez et al. (2003) ⁽²¹⁾	Estudio observacional transversal	Santo Domingo	303 mujeres con implantes anticonceptivos. Media de edad: no determinada	Determinación de la prevalencia de signos y síntomas locales en el lugar de inserción	Implantes de levonorgestrel (Norplant®)	No seguimiento. Observación del lugar del implante y preguntas específicas	Los síntomas y signos locales en este estudio son más frecuentes de lo que se había informado anteriormente, pero leves y poco preocupantes para las mujeres. Los efectos adversos locales que más se dan son dolor, parestesia, hiperpigmentación y ahuecamiento en el lugar de inserción, y parecen estar relacionados con el Índice de Masa Corporal (IMC), tiempo de uso y tono de piel

Tabla 2. Cuadro resumen de las características principales de cada artículo.

Autor, año	Diseño	País o región	Población	Objetivos	Tipo de implante	Periodo de seguimiento	Resultados obtenidos
Qin et al. (2001) ⁽²²⁾	Estudio observacional prospectivo	China	178 mujeres con implantes anticonceptivos. Media de edad: 32.3 ± 4.4 años	Seguimiento de las usuarias con implantes	Implantes de levonorgestrel (Norplant-2®)	Hasta 4 años de seguimiento	Este método resulta aceptable, eficiente y seguro como anticonceptivo a largo plazo. La mayoría de las usuarias experimentan alteraciones menstruales, que fueron disminuyendo con el tiempo. Un bajo porcentaje también desarrolló acné
Zheng et al. (1999) ⁽¹⁸⁾	Ensayo clínico multicéntrico, abierto, comparativo y aleatorizado	China	200 mujeres con implantes anticonceptivos. Media de edad: 29 años (entre 20 y 35 años)	Comparación de la eficacia y patrones de sangrado de 100 usuarias con implantes de etonogestrel y 100 usuarias con implantes de levonorgestrel	Implantes de etonogestrel (Implanon®) y de levonorgestrel (Norplant®)	Hasta 4 años de seguimiento	Con los implantes de etonogestrel hubo sangrado menos frecuente, mientras que la incidencia de sangrado infrecuente y amenorrea fue mayor. Este tipo de implante también fue más rápido de insertar y quitar que el sistema de levonorgestrel. Ambos tipos fueron bien tolerados, y la presión arterial y hemoglobina no se

Tabla 2. Cuadro resumen de las características principales de cada artículo.

Autor, año	Diseño	País o región	Población	Objetivos	Tipo de implante	Periodo de seguimiento	Resultados obtenidos
							vieron alteradas, mientras que el peso tendió a aumentar
Singh et al. (1998) ⁽¹⁷⁾	Revisión sistemática	Singapur	Mujeres con implantes anticonceptivos. Media de edad: no determinada	Determinación de los eventos adversos asociados a este tipo de implante	Implantes de levonorgestrel (Norplant®)	-	Existen efectos adversos más frecuentes asociados a su uso, como puede ser alteración en la menstruación, infecciones, dificultad en la eliminación o dolor de cabeza. Otros eventos son muy raros, como los trastornos psiquiátricos, pseudotumor cerebral, púrpura trombótica o trombocitopénica. En este momento los efectos adversos estaban menos documentados y aún era necesaria una mayor vigilancia e investigación

La fecha de publicación de los artículos se encuentra comprendida entre 1998 y 2019. Los estudios analizados fueron principalmente estudios observacionales, aunque también se incluye un metaanálisis, un ensayo clínico y una revisión sistemática. Todos los artículos estaban redactados en inglés, menos uno que estaba en francés. La población objeto de estudio son mujeres adultas, comprendida entre una media de edad de 29 años (entre 18 y 40 años)

El periodo de seguimiento se corresponde con el tiempo que las mujeres llevan el implante anticonceptivo (hasta 4 años), es decir, desde su inserción hasta su extracción. Sin embargo, en algunos estudios es mayor ese periodo debido a que se ajusta al intervalo de tiempo en el que se van recogiendo los datos que van surgiendo en las diferentes usuarias.



6. DISCUSIÓN

A continuación, se exponen los efectos adversos recogidos en los trabajos seleccionados.

Dificultades y/o efectos adversos durante la inserción

Según López del Cerro et al. ⁽²⁰⁾, un 4% de las inserciones realizadas presentaron dificultades durante la inserción del dispositivo, siendo los principales motivos las reacciones vasovagales y el dolor. Todos los casos ocurrieron con los implantes de levonorgestrel.

Aunque en ese estudio el grupo de etonogestrel no mostraron dificultades, en el de Darney et al. ⁽¹²⁾ se registraron un 1% de complicaciones en las inserciones de implantes de etonogestrel, causadas principalmente por la retención del implante en la aguja del aplicador, un leve sangrado o hematoma.

Reed et al. ⁽¹⁹⁾ estudiaron la incidencia de estas dificultades pero con el reciente implante de etonogestrel (Implanon-NXT[®]) que facilita la inserción con el nuevo aplicador, y el evento que se observó con mayor frecuencia fue la sensación de pinchazos, agujas o entumecimiento en el brazo, mano o dedos (2.3 por cada 1000 pacientes), siendo mucho más común entre las usuarias que repetían el tratamiento con implante que en aquellas para las que era su primera vez. Además, las pacientes cuyos implantes fueron insertados por profesionales con menos experiencia tuvieron una probabilidad significativamente mayor de padecer dolor severo en el momento de la inserción que aquellas en las que fueron colocados por médicos más experimentados.

Se observó un porcentaje superior en el estudio de Simon et al. ⁽¹⁵⁾. En este estudio se evidenció que un tercio de los efectos adversos totales notificados con los implantes de etonogestrel fueron problemas con la migración del implante y dificultades de inserción o extracción. También se observó, aunque con menos frecuencia, deformación, expulsión o ausencia del implante. Se compararon ambos implantes de etonogestrel (Implanon[®] e Implanon-NXT[®]) y se vió que la incidencia en las migraciones o en las dificultades para localizar el implante disminuían con el nuevo dispositivo de administración de

Implanon-NXT[®], ya que la inserción es menos profunda. En cambio, la incidencia en las dificultades de inserción inicialmente fue 4 veces mayor con Implanon-NXT[®] por un problema con la aguja que posteriormente se corrigió.

La migración del implante o inserción profunda es un efecto adverso raramente notificado, sin embargo si sucede presenta grandes dificultades para su localización y extracción. En dicho estudio se dice que los casos de migración pueden explicarse por una mala inserción o por un aumento significativo de peso, y deben resolverse con una extracción dirigida por imágenes de ultrasonido ⁽¹⁵⁾.

En otro estudio realizado en China ⁽¹⁸⁾ no aparecieron eventos adversos en la inserción para ningún tipo de implante, pero el tiempo medio requerido para insertarlo fue más corto con el de etonogestrel que con el de levonorgestrel (0.61 minutos frente a 3.9 minutos de media). Sin embargo, cabe destacar que el implante de levonorgestrel estudiado fue el de primera generación (Norplant[®]) de seis cápsulas, por lo que el que se está utilizando actualmente (Norplant-2[®]) de dos varillas se inserta en un tiempo menor y se aproxima más al de etonogestrel de una varilla. Y lo mismo pasa con el tiempo de extracción, 2.18 minutos frente a 11.25 minutos de media para el de etonogestrel y el de levonorgestrel, respectivamente.

Estudios comparativos entre Norplant[®] y Norplant-2[®] afirman que no existen diferencias significativas en la eficacia, los efectos adversos o las tasas de continuación del tratamiento, pero sí que determinan la mayor facilidad de inserción y extracción con Norplant-2[®] ⁽²¹⁾.

Dificultades y/o efectos adversos durante la extracción

El estudio de López del Cerro et al. ⁽²⁰⁾ informó que el 1.9% de las extracciones presentaron dificultades, incluyendo en este porcentaje una reacción vasovagal y en otro caso requiriendo la extracción bajo sedación en el quirófano, coincidiendo en ambos casos con implantes de levonorgestrel. Antes de la extracción, aquellos implantes que sean impalpables deben localizarse mediante estudios de imagen, ya sea con resonancia magnética o ecografía. En otro estudio se observó una prevalencia muy similar para los de etonogestrel,

donde se registraron un 1.7% de problemas al extraer los implantes, con las principales causas de rotura del mismo, implante impalpable, fibrosis o colocación profunda ⁽¹²⁾.

En el estudio de Reed et al. ⁽¹⁹⁾ se recogieron también datos con el sistema de etonogestrel, pero meses después del procedimiento de extracción, determinando que el efecto más frecuente fue la sensación de agujas o entumecimiento en el brazo, mano o dedos (en 7 de cada 1000 mujeres), seguido de dolor intenso (en 3.2 de cada 10000 mujeres) y movimiento o fuerza alterada (en 2.3 de cada 10000 mujeres).

Efectos adversos locales

En el estudio de Darney et al. ⁽¹²⁾, un 2.9% de las mujeres con implantes de etonogestrel refirieron dolor en el sitio donde se localizaba la varilla durante el seguimiento. La prevalencia es similar a lo recogido en el estudio de Reed et al. ⁽¹⁹⁾, pero especificándose más el tipo de molestia, describiendo que el evento adverso más notificado con dicho tipo de implante fue la sensación de pinchazos, agujas o entumecimiento en el brazo, mano o dedos (23.8 por 1000 pacientes), siendo más habitual entre las mujeres para las que era su primera vez con el tratamiento.

Además, en la investigación mencionada también se evidenció que el 0.4% no fueron palpables en el periodo de uso, y se tuvo que localizar mediante pruebas de imagen (ecografía o rayos X), pero ninguno quedó situado fuera del brazo o de forma intravascular. Un estudio anterior documentó que en el 54% de las mujeres sus implantes migraban hasta 2 cm en el brazo, y solo el 1% lo hacía más lejos de los 2 cm ⁽¹⁹⁾.

Según Simon et al. ⁽¹⁵⁾, el 7.9% del total de las reacciones adversas se correspondieron con efectos cutáneos locales, y fueron eritema, prurito, edema o más raramente eccema localizado, cicatrización o cambios de pigmentación (aumento o disminución). Se pensaba que el bario incluido en Implanon-NXT[®] para hacerlo radiopaco iba a dar más reacciones locales o generalizadas (principalmente eccemas), pero la incidencia en estos eventos fueron muy

similares para Implanon® e Implanon-NXT® (0.36 y 0.34 por cada 1000 pacientes, respectivamente) por lo que dicha hipótesis en este estudio podría excluirse.

Asimismo, se clasificaron como complicaciones en el lugar del implante (9.04% del total de reacciones adversas) aquellas que incluyeron, por orden de prevalencia: casos de dolor o debilidad muscular, complicaciones vasculares (hematoma, hemorragia local, o trombosis venosa superficial) o infecciones (abscesos, linfangitis, erisipela o celulitis). El dolor y la debilidad en el lugar del implante se piensa que podría estar relacionado con una inserción cerca del nervio mediano, y las infecciones con la falta de asepsia durante la inserción ⁽⁸⁾. Aunque los resultados de extensos ensayos clínicos indican bajo riesgo de infección (<1%) sin especificarse los agentes causales ⁽¹⁷⁾.

Con respecto a los implantes de levonorgestrel, en el estudio de Álvarez et al. ⁽²¹⁾, la mitad de las mujeres con estos implantes de primera generación (Norplant®) afirmaron haber tenido algún tipo de malestar o síntoma en el lugar del implante durante el uso. El 28.4% refirieron dolor, el 14% sensación de pinchazos, el 6% prurito, el 5% sensación de hormigueo, el 4% algo de debilidad en el brazo y un 2% entumecimiento. Estas molestias fueron disminuyendo con el tiempo de uso.

Resulta interesante mencionar que estos autores también estudiaron la hiperpigmentación u oscurecimiento de la piel sobre el área del implante y la depresión cutánea en dicha zona, y lo relacionaron con el tono de piel y el Índice de Masa Corporal (IMC) de las usuarias. Observaron que el 35.6% de las mujeres tenían hiperpigmentación, siendo mucho más frecuente en mujeres de piel más oscura (casi 7 veces más). La causa parece estar relacionada con la cantidad de melatonina en la piel, la liberación local del esteroide o con una reacción al cuerpo extraño. También determinaron que el 22.4% tenían depresión cutánea en el lugar del implante, con mayor prevalencia entre las mujeres con un IMC más alto, atribuyéndose a que tienen una capa de grasa subcutánea más gruesa, por lo que el vaciado de grasa en esa zona puede ser mayor. Tanto la hiperpigmentación como la depresión cutánea fueron más

habituales a los 2 años de uso. Sin embargo, estas reacciones locales se corresponden con las del implante de levonorgestrel de seis cápsulas (Norplant®), por lo que los nuevos sistemas de dos varillas o los de etonogestrel de una varilla tienen estos efectos locales mucho menores ⁽²¹⁾.

Alteración en el patrón de sangrado

El principal efecto adverso y la causa más común por la que las mujeres solicitan la interrupción del método son las irregularidades en el sangrado. Estas alteraciones van desde sangrados frecuentes y prolongados hasta sangrados infrecuentes y amenorrea. Los sangrados frecuentes y prolongados, que suponen la causa de peor tolerabilidad, se observan con mayor frecuencia durante los primeros meses de uso, y van siendo cada vez menos frecuentes y molestos a medida que pasa el tiempo ⁽¹⁷⁾.

Las principales irregularidades se repiten en todos los artículos, y presentan pocas variaciones en su definición de un estudio a otro. Aparecen recogidas en la *Tabla 3*, y la definición estándar es en la que fundamentan más o menos todos los trabajos, ya que se basa en los análisis del periodo de referencia recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁸⁾.

Tabla 3. Principales irregularidades experimentadas con los implantes.

Patrón de sangrado	Definición estándar
Amenorrea	Sin sangrado
Sangrado infrecuente	1-2 episodios de sangrado o manchado
Sangrado frecuente	> 5 episodios de sangrado
Sangrado prolongado	≥ 1 episodio de sangrado o manchado de más de 14 días de duración

En el estudio realizado por López del Cerro et al. ⁽²⁰⁾, el 48% de las mujeres tuvieron sangrado infrecuente, un 26% amenorrea, un 23% sangrado frecuente y solo el 3% prolongado. Dichos eventos resultaron la principal causa de interrupción temprana del método por mala tolerabilidad. Resulta interesante destacar las diferencias que encontraron entre el grupo de mujeres con implantes

de levonorgestrel y el de etonogestrel (*Tabla 4*), donde se observa una menor tendencia de episodios de sangrados frecuentes y prolongados en las mujeres con implantes de etonogestrel, y mayor en amenorrea y sangrados infrecuentes.

Tabla 4. Patrón de sangrado menstrual según el tipo de implante.

	Levonorgestrel	Etonogestrel
Amenorrea	25 (23.8%)	32 (27.6%)
Infrecuente	41 (39%)	65 (56%)
Frecuente	32 (30.4%)	19 (16.4%)
Prolongado	7 (6.6%)	-

Los resultados se asemejan en algo a los obtenidos en el estudio de Darney et al. ⁽¹²⁾, donde los patrones de sangrado en usuarias con varilla de etonogestrel fueron sangrado infrecuente (33,3%), amenorrea (21,4%), sangrado prolongado (16,9%) y sangrado frecuente (6,1%). En este caso sí que apareció sangrado prolongado entre las pacientes. Dichas irregularidades también representaron la causa más frecuente ligada al abandono temprano del método, menos la amenorrea, que rara vez constituía una razón para suspenderlo. Es interesante mencionar que las tasas de abandono varían en función del lugar, ya que Estados Unidos y Europa tuvieron unas tasas de interrupción por las irregularidades del 14%, y en Asia, Chile y Rusia solo del 4%. Esto sugiere que pueden estar involucrados factores culturales y sociales que determinan el abandono o no del método.

También se hizo una comparación con usuarias del implante de levonorgestrel y se vio que a excepción de la amenorrea, que también fue significativamente mayor para las usuarias de etonogestrel, los patrones de sangrado fueron similares en ambos grupos. No obstante, el número medios de días de sangrado fue significativamente menor en las mujeres con implantes de etonogestrel ⁽¹²⁾.

En los resultados de Zheng et al. ⁽¹⁸⁾, también se obtuvo una mayor incidencia de amenorrea en las pacientes de etonogestrel en comparación con

las de levonorgestrel, y en ningún caso este patrón fue motivo de interrupción del método. El sangrado irregular y el prolongado fueron las principales causas de abandono antes de lo esperado. Se observó que durante el primer año los episodios de sangrado fueron menos frecuentes en las mujeres de etonogestrel, pero a partir de entonces la diferencia tendió a igualarse, y disminuyó el sangrado prolongado en ambos grupos, por lo que mejoró considerablemente la aceptabilidad del método a lo largo del estudio. Es decir, se ha visto que el patrón de las irregularidades menstruales se estabiliza a lo largo del tiempo, aproximadamente en 1.5 años.

De lo anteriormente comentado, resulta representativo las tasas de amenorrea, oligomenorrea (1-2 días de sangrado durante un intervalo de 3 meses) y sangrado prolongado que se recogieron y representaron mediante una gráfica (*Figura 4*) en el estudio de Qin et al. ⁽²²⁾.

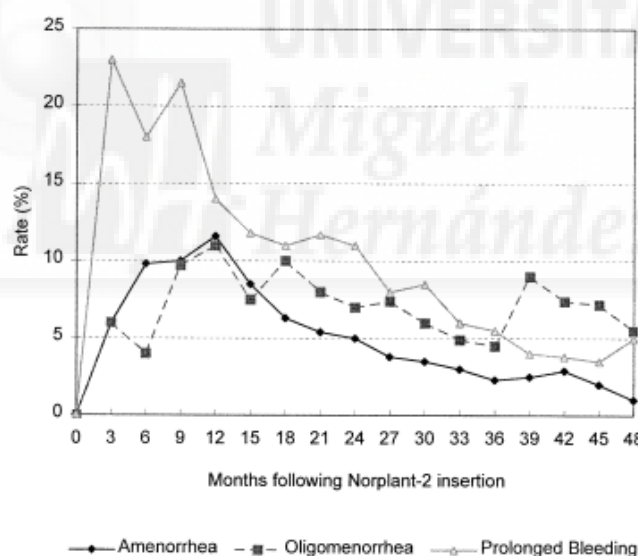


Figura 4. Tasas de amenorrea, oligomenorrea y sangrado prolongado durante los de 4 años de estudio ⁽²²⁾.

La gráfica muestra el porcentaje de mujeres tratadas con implantes de levonorgestrel que experimentan estas irregularidades en los 4 años de seguimiento (48 meses). Se puede interpretar que durante el primer año el sangrado prolongado es el doble más frecuente, mientras que las tasas de amenorrea y oligomenorrea están muy igualadas. A partir de aproximadamente

el año y medio las tres tasas se igualan y tienden a disminuir con el tiempo. Esto producirá una mayor tolerabilidad y menor abandono del método con el tiempo de uso.

Los autores atribuyen estos patrones a que la liberación constante y a dosis bajas del levonorgestrel hace que la hormona estimulante del folículo y la luteinizante se inhiban, pero no por completo, por lo que algunas mujeres siguen ovulando algo. Estas fluctuaciones irregulares de los niveles de estradiol endógeno es lo que causa las alteraciones en los patrones de sangrado. Y una vez extraído el implante, todas las pacientes volvieron a tener una menstruación normal dentro de los dos meses posteriores.

En el estudio realizado en Francia ⁽¹⁵⁾ las anomalías menstruales también fueron los efectos adversos más notificados, y junto con el dolor o anomalías mamarias y pélvicas (agrupadas todas ellas como anomalías menstruales), tuvieron una incidencia de 1.15 por cada 1000 implantes de etonogestrel. Las mujeres con el método implantable tienen más probabilidades de experimentar estas irregularidades que las que toman la píldora oral combinada, ya que la píldora al estar combinada y no sola regula el sangrado y estimula un patrón de menstruación normal ⁽¹⁷⁾.

Aumento de peso

Un 14% de las pacientes registraron aumento de peso durante el tiempo de uso en el estudio realizado en España ⁽²⁰⁾, relacionándose con una de las principales causas de eliminación del implante por mala tolerabilidad. El aumento de peso fue más común (2.45 veces) entre las usuarias de implantes de levonorgestrel.

En el realizado en China ⁽¹⁸⁾, también tuvo tendencia a aumentar de peso con ambos tipos de implantes. El cambio de peso fue de 0.82, 1.15, 2.50 y 3.10 kg en el grupo de etonogestrel en los 4 años de uso, respectivamente; y de 0.92, 1.00, 1.17 y 2.15 kg en el grupo de levonorgestrel.

El resultado obtenido por Darney et al. ⁽¹²⁾ fue del 12% de las usuarias con implante, en este caso de etonogestrel. Y supuso la segunda causa más

frecuente de interrupción, ya que el 2.3% del total solicitaron su abandono por este aumento de peso. Para otros autores ⁽¹⁵⁾ los trastornos metabólicos con esta varilla (tanto con Implanon® como con Implanon-NXT®) constituyeron el segundo efecto adverso más notificado, siendo principalmente aumentos de peso, pero también hubo algunas mujeres que perdieron peso (377 casos frente a 46 respectivamente, de un total de 3663 efectos secundarios comunicados). Parece ser que el aumento de peso es más prevalente en ciertos subgrupos de pacientes que podrían desarrollar algo de resistencia a la insulina.

No obstante, resulta difícil determinar una relación causal entre el método anticonceptivo y el aumento de peso que experimentan las usuarias, y podría ser el resultado del aumento normal de peso con el tiempo más que una consecuencia del propio implante ⁽²⁰⁾.

Alteraciones cutáneas (acné)

Un 2.2% de pacientes presentaron reacciones cutáneas en el estudio realizado en España ⁽²⁰⁾, incluyendo entre esos casos acné, crecimiento de vello, eccema o eritema en el lugar de inserción y un caso de reacción a cuerpo extraño con la expulsión parcial del implante (*Figura 5*), requiriendo en este último caso su extracción. Además, se registró un caso (0.45%) de tromboflebitis superficial y también requirió su extracción por mala tolerabilidad.



Figura 5. *Expulsión parcial del implante por reacción a cuerpo extraño.*

El porcentaje se elevó en otro estudio de implantes de etonogestrel ⁽¹⁵⁾, donde representaron el 6.41% del total de las reacciones adversas, incluyendo acné, alopecia, erupciones generalizadas, urticaria y, más raramente,

angiodema. Aún fue mayor en el estudio de Darney et al. ⁽¹²⁾, donde un 11.8% de las pacientes con este tipo de método desarrollaron acné, y supuso que el 1.3% de las mujeres solicitaran su extracción por ello.

Por otro lado, los implantes de levonorgestrel en la investigación realizada en China ⁽²²⁾ produjeron acné leve en el 3.4% de las mujeres. El acné se cree que es debido a que ambos tipos de progestinas son potentes agentes progestacionales sintéticos con propiedades androgénicas que estimulan las glándulas sebáceas, y esto hace que se desarrolle.

Dolores de cabeza

Los dolores de cabeza parecen ser un efecto adverso frecuente y una de las principales causas de interrupción del tratamiento ⁽¹⁷⁾. Según el estudio de Darney et al. ⁽¹²⁾, un 15.5% de las pacientes con etonogestrel lo experimentaron, e hizo que el 1.6% de mujeres interrumpieran el tratamiento. Con Qin et al. ⁽²²⁾ y las varillas de levonorgestrel este porcentaje se redujo hasta el 3.9%. Y en el estudio de López del Cerro et al. ⁽²⁰⁾ con ambos tipos se registró un 1.35%, requiriendo en todos los casos su extracción por mala tolerabilidad.

Mareos

De los estudios elegidos, solo el de Qin et al. ⁽²²⁾ recoge que el 5.1% de las pacientes con levonorgestrel refirieron mareos.

Alopecia

Dos de las mujeres con implantes de levonorgestrel (1.1%) notificaron alopecia en el estudio realizado en China ⁽²²⁾.

Alteraciones mamarias

Un 10.2% de las usuarias con implantes de etonogestrel tuvieron dolor en las mamas en uno de los estudios ⁽¹²⁾, y en el de López del Cerro et al. ⁽²⁰⁾ se registró un caso (0.45%) que notificó secreción mamaria y requirió su extracción por mala tolerabilidad.

Dismenorrea

Únicamente en el estudio de López del Cerro et al. ⁽²⁰⁾ se documentan casos de dismenorrea. Solo el 0.9% de las pacientes informaron de dicho evento, coincidiendo la totalidad de este porcentaje con implantes de etonogestrel. Que la dismenorrea no se mencione en los demás estudios y que aparezca en bajo porcentaje en la investigación mencionada, parece apoyar la idea de algunos autores que afirman que los implantes de acción prolongada pueden considerarse un método válido para el tratamiento del dolor pélvico crónico o síndrome premenstrual.

Efectos gastrointestinales

Con implantes de etonogestrel fueron pocas las mujeres que notificaron efectos adversos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y dolor abdominal (0.07 de cada 1000 implantes) ⁽¹⁵⁾. Los casos aumentaron en el estudio de Darney ⁽¹²⁾, ya que hasta un 5.2% de las mujeres experimentaron dolor abdominal.

Alteración del tracto urinario

Solo en un estudio ⁽²²⁾ se observó que el 2.2% de las usuarias con implantes de levonorgestrel refirieron aumento de la frecuencia urinaria.

Fatiga

Solo en el estudio mencionado anteriormente una de las usuarias con implante de levonorgestrel (0.6%) refirió fatiga como efecto adverso ⁽²²⁾.

Eventos cardiovasculares

En el estudio de Simon et al. ⁽¹⁵⁾ se notificaron algunos eventos adversos cardiovasculares con los implantes de etonogestrel. Aunque fueron pocos (con una incidencia del 0.06 por cada 1000 implantes) la mayoría fueron graves, incluyendo por orden de prevalencia trombosis venosas (profundas o embolias pulmonares), hipertensión y manifestaciones arteriales (infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y un accidente cerebrovascular hemorrágico). Cabe destacar que en la mayoría de eventos graves las mujeres tenían factores

de riesgo cardiovascular personal o familiar. Es posible que no haya relación entre los eventos experimentados y los implantes hormonales, ya que en los estudios disponibles hasta la fecha el riesgo de tromboembolismo venoso aumenta poco o nada con los anticonceptivos de progestina sola.

Eventos psicológicos

Parece ser que con los implantes anticonceptivos un bajo número de mujeres experimentan depresión, trastornos obsesivos compulsivos y más raramente agorafobia, desapareciendo en la mayoría de ocasiones al interrumpir el tratamiento. Se piensa que la liberación de dosis continua de progestina sintética puede estar relacionado con la aparición de depresión. Entre los posibles mecanismos se incluye una disminución de la concentración de noradrenalina en el cerebro inducida por la progesterona, una reducción de la concentración de la 5-hidroxitriptamina por el aumento de la actividad monoamino oxidasa, y consecuentemente una disminución de la disponibilidad de tirosina. Los grados de irritabilidad asociados a la depresión de las mujeres con implantes parecen ser similares, pero se desconoce la relación real entre la aparición y el tratamiento anticonceptivo ⁽¹⁷⁾.

Los eventos psicológicos que se desarrollaron en el estudio de Simon et al. ⁽¹⁵⁾ con el etonogestrel tuvieron una incidencia del 0.04 por cada 1000 implantes, incluyendo entre ellos trastornos de ánimo depresivos, disminución de la libido e irritabilidad. Otros autores ⁽¹²⁾ registraron que un 5.8% de las pacientes experimentaron labilidad emocional, y el 2.3% interrumpieron el tratamiento, por lo que son de los efectos adversos menos tolerados por las usuarias. Además, un 1% de las mujeres desarrollaron depresión y también abandonaron el tratamiento.

Quistes foliculares

La interrupción de la ovulación con este tratamiento hace que las concentraciones de la hormona estimulante del folículo no se supriman por completo, y puede comenzar el desarrollo folicular, pero sin pico en la hormona luteinizante. Esto puede desencadenar en que los folículos ováricos

permanezcan como quistes benignos. Al parecer estos quistes son 8 veces más comunes en usuarias de implantes que en aquellas con ciclos normales, pero raramente presentan complicaciones ⁽¹⁷⁾.

Cambios en la presión arterial

Existe la idea de que las progestinas del implante pueden tener cierto efecto sobre la presión arterial, sin embargo en la mayoría de los estudios no se observan alteraciones ⁽¹⁷⁾. En los estudios incluidos solo en el de Zheng et al. ⁽¹⁸⁾ se especifica que no hubo cambios significativos en la presión arterial sistólica y diastólica media a lo largo del estudio en ningún grupo (levonorgestrel y etonogestrel). Solo dos pacientes, una de cada tipo de implante, tuvieron una presión sistólica de 140 mmHg y diastólica de 90 mmHg. Estas medidas de presión estaban definidas en el protocolo como hipertensión, sin embargo no se vio necesario interrumpir el tratamiento en ningún caso.

Cambios en la tolerancia de la glucosa

No existe evidencia ni estudios que notifiquen que los implantes anticonceptivos puedan causar cambios significativos en los niveles basales de glucosa o insulina ⁽¹⁷⁾.

Cambios en la hemoglobina

En ningún estudio se notifican cambios en los niveles de hemoglobina, solo en el estudio de Zheng et al. ⁽¹⁸⁾ se detalla que los valores iniciales de los niveles de hemoglobina no mostraron cambios significativos en ningún tipo de implante.

7. CONCLUSIONES

En general, los implantes son bien tolerados y no presentan reacciones adversas graves. La prevalencia de los efectos adversos varía en mayor o menor grado de un estudio a otro. La aceptabilidad de los síntomas cambia entre las mujeres, y los problemas notificados con más frecuencia pueden no ser los mismos que los que provocan una peor tolerabilidad y causan la interrupción del tratamiento.

Los eventos más documentados en todos los estudios, pero a la vez impredecibles porque varían de una mujer a otra, son las irregularidades en los patrones del sangrado. La mayoría de las mujeres lo padecen, pero van disminuyendo con el tiempo de uso. La decisión de la paciente en la interrupción del tratamiento va a depender del tipo de irregularidad que experimente, ya que la amenorrea y los sangrados infrecuentes suponen menos abandonos que los sangrados frecuentes o prolongados, que determinan el mayor porcentaje de abandonos tempranos. También parece ser que los implantes de etonogestrel dan menos episodios de sangrados que los de levonorgestrel.

Desde el lanzamiento de los nuevos implantes de etonogestrel (Implanon-NXT®) y de levonorgestrel (Norplant-2®), la frecuencia en las dificultades de migración, extracción e inserción han disminuido, así como el tiempo en insertarlos y extraerlos, dando como resultado una inserción menos profunda y menos reacciones locales. Sin embargo siguen sucediendo, y con una regularidad algo alta, pero son eventos bien tolerados y por lo general no sugieren una lesión grave ni abandono del tratamiento.

Otros de los eventos adversos habitualmente notificados y menos tolerados por las pacientes son el acné y el aumento de peso, y en algunos casos dolor de mamas.

En cambio, la alopecia, mareos, efectos gastrointestinales, fatiga o quistes foliculares son eventos mucho menos comunes y salen documentados en pocos trabajos. Los efectos a nivel cardiovascular o psicológico también son raros, pero si aparecen pueden desencadenar consecuencias graves, y en la mayoría de los

casos suponen la interrupción obligada del implante. Con respecto a estos eventos más inusuales, se necesitan más estudios para determinar si están realmente relacionados causalmente con el uso de implantes anticonceptivos.

En ningún artículo se ha observado cambios en la presión arterial, en la tolerancia de la glucosa o en la hemoglobina, y la poca notificación de dismenorrea sugiere que los implantes hormonales tienen más usos diferentes de su utilización como anticonceptivos, como para el tratamiento del dolor pélvico crónico o síndrome premenstrual.

En definitiva, los profesionales sanitarios deben informar a las pacientes de que son tratamientos seguros y eficaces, pero a su vez advertirles de la posibilidad de que se produzcan dichos eventos con mayor o menor probabilidad; y en todo caso garantizar la técnica adecuada de inserción y extracción en condiciones de asepsia y con la correcta capacitación del personal.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. VII Encuesta Bayer de Anticoncepción en España. Equipo Daphne | ACAI Tu asociación de clínicas [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.acaive.com/vii-encuesta-bayer-de-anticoncepcion-en-espana-equipo-daphne/publicaciones/>
2. Presentada la Encuesta Nacional 2018 sobre la Anticoncepción en España – Sociedad Española de Contracepción [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <http://sec.es/presentada-la-encuesta-nacional-2018-sobre-la-anticoncepcion-en-espana/>
3. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments [Internet]. Vol. 9, Oncotarget. Impact Journals LLC; 2018 [cited 2021 Mar 29]. p. 34628–38. Available from: www.oncotarget.com
4. Plu-Bureau G, Raccah-Tebeka B. L'histoire de la contraception s'écrit encore! médecine/sciences [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Mar 29];36(8–9):687–8. Available from: <https://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2020125>
5. Shikii K, Sakamoto S, Seki H, Utsumi H, Yamaguchi K. Narcissistic aggregation of steroid compounds in diluted solution elucidated by CSI-MS, PFG NMR and X-ray analysis. Tetrahedron. 2004 Apr 5;60(15):3487–92.
6. Colquitt CW, Martin TS. Contraceptive Methods: A Review of Nonbarrier and Barrier Products [Internet]. Vol. 30, Journal of Pharmacy Practice. SAGE Publications Inc.; 2017 [cited 2021 Mar 29]. p. 130–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190015585751>
7. Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: Combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. Contraception. 2006;73(2):134–44.
8. Prats CFB. Anticonceptivos orales - Profamilia. Profamilia [Internet]. 2004;23(tabla 1):81–6. Available from: <https://profamilia.org.co/productos/anticonceptivos-orales/>
9. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods [Internet]. Vol. 66, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 29]. p. 28–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014434/>
10. Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. Vol. 83, Contraception. Elsevier USA; 2011. p. 107–15.
11. Métodos anticonceptivos: Entonces y ahora [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322011000200006

12. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;91(5):1646–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.140>
13. Brown A. Long-term contraceptives. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2010;24(5):617–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.04.005>
14. Aisien AO, Enosolease ME. Safety, efficacy and acceptability of Implanon a single rod implantable contraceptive (etonogestrel) in University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract*. 2010;13(3):331–5.
15. Simon C, Agier MS, Béné J, Muller C, Vrignaud L, Marret H, et al. Profil des effets indésirables de l'implant d'étonogestrel (Nexplanon®, Implanon®) déclarés en France. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* [Internet]. 2016;45(9):1074–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.03.013>
16. Levine JP, Sinofsky FE, Christ MF. Assessment of Implanon™ insertion and removal. *Contraception*. 2008;78(5):409–17.
17. Singh K, Chye GC. Adverse effects associated with contraceptive implants: Incidence, prevention and management. *Adv Contracept*. 1998;14(1):1–13.
18. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon®) and a six-capsule (Norplant®) hormonal contraceptive implant. *Contraception*. 1999;60(1):1–8.
19. Reed S, Do Minh T, Lange JA, Koro C, Fox M, Heinemann K. Real world data on Nexplanon® procedure-related events: final results from the Nexplanon Observational Risk Assessment study (NORA). *Contraception* [Internet]. 2019;100(1):31–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.03.052>
20. López del Cerro E, Serrano Diana C, Castillo Cañadas AM, González Mirasol E, García Santos F, Gómez García MT, et al. Influence of age on tolerability, safety and effectiveness of subdermal contraceptive implants. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2018;38(7):979–84. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1430753>
21. Alvarez F, Brache V, Faundes A, Jorge A, Sousa MH. Local side effects observed among long-term users of Norplant contraceptive implants. *Contraception*. 2003;68(2):111–5.
22. Qin LH, Goldberg JM, Hao G. A 4-year follow-up study of women with Norplant-2 contraceptive implants. *Contraception*. 2001;64(5):301–3.

Anexo 1. Autorización del Comité de Ética de la Universidad Miguel Hernández.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 28 de abril del 2021

Nombre del tutor/a	Amelia Ramón López
Nombre del alumno/a	Irene Mira Griñan
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Efectos adversos de los implantes subdérmicos hormonales
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210427124841
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.ARL.IMG.210427
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: Efectos adversos de los implantes subdérmicos hormonales ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oi.umh.es/tfg-tfm/>

