

Sinoimplant[®]

PERFIL DE SEGURIDAD

 **Abbott**

PERFIL DE SEGURIDAD

Diversos estudios, así como la amplia experiencia clínica con implantes de LNG, soportan la alta seguridad y efectividad de Sinoimplant. Sin embargo, como sucede con cualquier sustancia farmacológica, las usuarias de implantes pueden experimentar uno o más efectos secundarios, pero ninguno que ponga en riesgo la vida. A pesar de que la gran mayoría de los efectos secundarios son menores, para algunas usuarias pueden ser lo suficientemente molestos como para dejar de usar los implantes.

PATRÓN DEL SANGRADO MENSTRUAL

El efecto secundario más común con los implantes anticonceptivos es un cambio en el patrón de sangrado menstrual. Al contrario del sangrado usualmente predecible que se presenta con usuarias de anticoncepción hormonal combinada que proporciona una cantidad predecible de estrógenos, esto no sucede usualmente con los implantes. Por el contrario, el sangrado prolongado e irregular son comunes entre las usuarias de implantes de LNG, especialmente durante los primeros 6 a 9 meses de uso¹⁰. Sin embargo, aunque la mayoría de mujeres experimentan algún cambio en su patrón de sangrado menstrual, los estudios muestran que la mayoría están dispuestas a tolerar tales cambios. Más aún, el asesoramiento previo a la inserción acerca de los posibles cambios

Como con otros métodos anticonceptivos, la consejería y asesoría adecuadas de las usuarias potenciales antes de la inserción, tiene un impacto importante en las tasas de continuidad y satisfacción. La explicación detallada antes de la inserción del implante de los efectos esperados posibles aumenta la adherencia anticonceptiva.²

del patrón de sangrado puede mejorar la continuidad con el uso del implante. En un estudio de dos grupos de usuarias de implantes de LNG, el grupo que recibió más asesoramiento con respecto a este efecto secundario tuvo tasas de continuidad mucho más altas.²

En aproximadamente el 60 a 80% de los casos estas alteraciones se pueden producir durante el primer año de uso. Los cambios incluyen alteraciones en los intervalos de sangrados, duración, cantidad y especialmente la presencia de goteo o manchado. Las concentraciones de hemoglobina en las mujeres aumentan a causa de un descenso en valor promedio del sangrado menstrual, por lo cual la incidencia de anemia es baja.³

OTROS EFECTOS

Además de los cambios en el patrón de sangrado, se han reportado también otros efectos secundarios, la mayoría de los cuales son similares a aquellos observados con otros métodos de sólo progestágenos, y que pueden llegar a ser molestos para algunas mujeres, mas no serios. Son eventos de baja incidencia y aunque algunas de estas condiciones pueden vincularse directamente con el uso de los implantes, otros podrían no relacionarse y no ser muy diferentes a los encontrados en la población general. Algunas de estas condiciones incluyen:^{2,3}

- Cefalea
- Acné
- Cambios de peso corporal
- Sensibilidad mamaria
- Mareo y náusea
- Cambios en el estado de ánimo, ansiedad
- Hiperpigmentación de la piel en el sitio de los implantes
- Hirsutismo
- Galactorrea

EMBARAZO ECTÓPICO

El uso de implantes no incrementa la frecuencia de embarazo ectópico. En un estudio de 600 mujeres que usaron implante de levonorgestrel por 5 años, se presentó 1 embarazo ectópico (tasa de 0,4 por 1.000); tasa por debajo de la de embarazo ectópico en mujeres que no utilizan métodos anticonceptivos, de 15 a 44 años, que se reportó en 2,7 a 3,0 por 1.000 mujeres-año.²

EFECTOS METABÓLICOS

La exposición a la liberación mantenida de bajas dosis de LNG por parte de los implantes no se ha asociado a cambios metabólicos significativos. Los estudios realizados sobre el efecto en el metabolismo de los carbohidratos, función hepática, coagulación sanguínea, niveles de inmunoglobulina, niveles séricos de cortisol y bioquímica sanguínea no han encontrado cambios significativos. Tampoco se ha demostrado un mayor impacto sobre el perfil de las lipoproteínas.³

FOLÍCULOS OVÁRICOS PERSISTENTES

Ha habido reportes sobre folículos ováricos agrandados en usuarias de implantes, así como con otros anticonceptivos de solo progestinas. La mayoría de las mujeres, sin embargo, no experimentan síntomas y sólo se descubren de manera incidental en examen pélvico por otros motivos. Usualmente no se requiere tratamiento a menos que se reporten síntomas.²

REACCIONES EN EL SITIO DE INSERCIÓN

Si se siguen los procedimientos recomendados sobre prevención de infecciones, los problemas relacionados con la cicatrización del sitio de inserción son poco frecuentes. Por tanto, con la adecuada atención a la preparación pre-inserción de la piel y el uso de una técnica aséptica adecuada, el riesgo de infección es muy bajo. Pueden presentarse equimosis y algo de sensibilidad local en el sitio de inserción.²

TASA DE CONTINUIDAD Y SATISFACCIÓN

La tasa acumulada de continuidad de los implantes de levonorgestrel es muy favorable en diversos estudios; incluso en comparación con otros métodos. Al primer año de uso, la tasa de continuidad de los implantes de LNG se reporta en el 89%; a los dos años en 74%; a los 3 años, 61%; y a los 4 años en 50%. Esta tasa acumulada fue más alta para el primer año de uso (89%) comparada con uso de anticonceptivos orales (73%), dispositivo intrauterino (73%) o el condón (64%).

ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad de los implantes de Levonorgestrel ha sido estudiada en 3 ensayos multicéntricos de 1.393 mujeres sanas entre los 18 y 40 años de edad. Dos de los ensayos fueron estudios multicéntricos aleatorizados y uno fue un ensayo abierto multicéntrico. Los criterios de exclusión incluyeron enfermedades mayores (p.ej.: diabetes mellitus, cáncer, enfermedad cardiovascular severa y tromboembolismo), usuarias de anticonceptivos inyectables en el último año, usuarias de anticonceptivos orales en el último mes y estado posparto menor a 6 semanas.¹

REACCIÓN ADVERSA QUE LLEVÓ A LA INTERRUPCIÓN	% DE MUJERES, N= 1,393
CEFALEA	4,2%
AUMENTO DE PESO	3,4%
ACNÉ	1,0%
DEPRESIÓN	1,0%

Tabla 4. Reacciones adversas que llevaron a la interrupción en más del 1% de las pacientes durante 5 años de uso, en 3 ensayos clínicos.¹

En estos estudios con implantes de LNG, el cambio promedio en el peso durante los 5 años de uso fue una ganancia de alrededor de 4 kg. Aproximadamente el 20% de las mujeres ganó al menos 5 kg en el primer año, y 50% ganó al menos 5 kg para el final del quinto año de uso. Además, también se registraron las reacciones adversas no menstruales que llevaron a la interrupción en más del 1% de las 1.393 mujeres (Tabla 4).¹

En dos estudios observacionales de Sinoimplant realizados en Kenia y Pakistán, se evaluaron las

tasas de discontinuidad, tasas de complicaciones de la inserción y retiro de los implantes, efectos adversos y secundarios, y las razones de discontinuidad y niveles de aceptabilidad de los implantes, en 1.326 mujeres (602 en Kenia y 724 en Pakistán) de 18 a 44 años de edad. La probabilidad acumulada de retiro al primer año de uso fue del 7,6% (IC 95% 6,1 – 9,1).

Se reportaron 4 eventos adversos serios en Kenia (uno de los cuales fue un embarazo ectópico) y ninguno en Pakistán.⁴

CAMBIOS DE SALUD DESDE LA INSERCIÓN	PAKISTAN (%)	KENIA (%)	TOTAL %
NINGUNO	-	80,4	33,2
CEFALEA	36,6	6,1	24,0
GANANCIA DE PESO	11,7	3,9	8,5
PÉRDIDA DE PESO	0,5	3,9	1,9
CAÍDA DE PELO	7,7	-	4,5
ACNÉ	3,6	1,0	2,5
CAMBIOS DE ESTADO DE ÁNIMO	18,1	1,0	11,0
DOLOR O MOLESTIA EN EL BRAZO	2,7	1,6	2,3
OTROS	20,1	5,1	13,9

RAZONES DE RETIRO	PAKISTAN (%)	KENIA (%)	TOTAL %
SANGRADO IRREGULAR, PROLONGADO O SEVERO	35,1	21,7	32,0
EMBARAZO	3,9	13,0	6,0
EXPULSIÓN ESPONTANEA	2,6	13,0	5,0
OTRA RAZÓN MÉDICA	36,4	34,8	36,0
OPOCIOSIÓN FAMILIAR	13,0	8,7	12,0
DESEO DE EMBARAZARSE	10,4	17,4	12,0
OTRAS RAZONES	1,3	8,7	3,0

Tabla 5. Efectos adversos y razones de retiro reportadas durante el seguimiento de los dos estudios observacionales de Sinoimplant®. ⁴
Adaptada y traducida de: Lendbay A, et al (2014) ⁴

La mayoría de mujeres del estudio en ambos países recomendarían los implantes a otras mujeres. Adicionalmente, se reportó una complicación relacionada con la inserción en Kenia y 7 en Pakistán, la mayoría relacionadas con dolor durante el procedimiento. Al final del estudio, que se realizó desde julio de 2011 hasta enero de 2013, se reportó el retiro de los implantes en el 13,4% de las pacientes evaluadas. ⁴

En una revisión sistemática de 4 estudios controlados aleatorizados sobre la tasa de embarazos post-inserción de Sinoimplant®, para un total de 15.943 mujeres, se encontró que las probabilidades acumuladas de discontinuación a los 5 años de uso de los implantes debido a problemas menstruales oscilaron entre 12,5% y 15,5% para Sinoimplant®. ⁵

ESTUDIO	N	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	VR REPORTADO DE P
1	1000	2,7	-	10,0	-	12,5	>0,05
2	9934	-	7,84				<0,01
3	1000	2,80	6,51	8,11	10,41	12,91	>0,05
4	4009	-	-	-	-	15,48	>0,001

Tabla 6. Probabilidad acumulada de discontinuación de Sinoimplant debido a alteraciones menstruales, en una revisión sistemática de 4 estudios controlados aleatorizados (N = 15.943). Adaptada y traducida de: Steiner MJ, et al (2010).

Un estudio evaluó el nivel de satisfacción con los métodos de anticoncepción de largo plazo (implantes y dispositivos intrauterinos [DIU]), la frecuencia de uso y las razones de retiro temprano en el contexto de medicina familiar. De las 132 mujeres mayores de 18 años, el 41,7% correspondió a usuarias de implantes subdérmicos y el 58,3% de DIU. El retiro temprano ocurrió en el 24,2% de las mujeres, y el 72,7% se encontraron satisfechas con su elección anticonceptiva. El uso de implantes fue más común en mujeres jóvenes y nulíparas, quienes

también tuvieron las tasas más bajas de retiro temprano del método. El dolor (más frecuente en las usuarias de DIU) y el sangrado aumentado (más común en las usuarias del implante), se asociaron con las tasas de retiro temprano. El estudio concluyó que la mayoría de usuarias de ambos métodos reportaron estar satisfechas y sólo 1 de cada 4 tuvieron retiro temprano de su método, lo cual es significativamente mejor que las tasas de discontinuación con otros métodos anticonceptivos.⁷



En otro estudio multicéntrico realizado en México se incluyeron 1.052 mujeres seguidas trimestralmente durante 3 años. Para las usuarias de implantes de LNG, la tasa acumulativa de discontinuación del método en los 3 primeros años fue de 50,44%.⁶

La principal razón de discontinuación fue el sangrado irregular (11,62%). Otros efectos que influyeron fueron la cefalea, náuseas, ganancia de peso y vértigo.³

Una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de uso de Sinoimplant en mujeres con condiciones médicas subyacentes identificadas en los criterios de elegibilidad de la OMS, incluyó 9 estudios. Las mujeres con menorragia no experimentaron un empeoramiento de los síntomas. Las mujeres sanas que usaron Sinoimplant no tuvieron más probabilidades que las usuarias de otros métodos de aumentar de peso, desarrollar hipertensión, mostrar anomalías en las pruebas de función hepática o de densidad ósea, o desarrollar quistes ováricos o miomas uterinos.¹⁰

En un estudio de 255 usuarias de Sinoimplant que se encontraban entrando en el tercer año de uso y una segunda cohorte de 243 usuarias que ingresaban hacia el cuarto año, se registraron un total de tres eventos adversos serios (EAS), que fueron determinados como no relacionados con el uso del implante. Los cambios en el patrón de sangrado fueron en general bien tolerados, y la mayoría de las participantes (93,7%) describió su patrón de sangrado como “aceptable”.

El 53% de las participantes que completaron el quinto año de uso decidió continuar usando Sinoimplant un sexto año.⁸

En un ensayo aleatorizado de 514 usuarias de Sinoimplant, 28 participantes (5,4%) informaron un total de 32 EAS, incluidos 7 que se consideraron al menos posiblemente relacionados con el uso del implante: 2 embarazos ectópicos, 2 quistes ováricos, 1 episodio de colecistitis, 1 episodio de coledocistitis y 1 caso de cólico biliar. El porcentaje de usuarias que reportó irregularidades menstruales fue del 48,4%. La tasa de continuación del uso de Sinoimplant fue de 41%, y el 85,4% reportó estar muy satisfecha/satisfecha con el implante; además, el 96,8% de las participantes recomendaría Sinoimplant a otras mujeres.⁹

Finalmente, otro estudio del Contraceptive CHOICE Project, analizó datos de 12 meses de las primeras 5.087 participantes incluidas en este estudio prospectivo de cohortes, con el fin de evaluar la satisfacción a 12 meses y tasas de continuidad de los DIU e implantes y compararlas con usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC). Sesenta y ocho por ciento (68%) de las participantes eligieron un método de larga duración y 23% un método hormonal combinado. Las usuarias de los métodos de larga duración reversibles mostraron tasas de continuidad a 12 meses del 86%, comparadas con las usuarias de AOC que fueron del 55%. Las usuarias de implantes mostraron altas tasas de continuidad a 1 año (83%).

REFERENCIAS:

1. Jadelle. Full Prescribing Information, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020544s010lbl.pdf
2. Jhpiego. Providing Contraceptive Implants. Reference Manual. Interim Version – Updated to Reflect 2015 World Health Organization Medical Eligibility Criteria. Jhpiego, 2014. http://resources.jhpiego.org/system/files/resources/Providing_Contraceptive_Implants_Ref_Man_2015.pdf
3. Gómez PI. Anticoncepción: pasado, presente y futuro. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de la Medicina. Departamento de Ginecología y Obstetricia, 2010.
4. Lendvay A, Otieno-Masaba R, Azmat SK, et al. Effectiveness, safety and acceptability of Sino-implant (II) during the first year of use: results from Kenya and Pakistan. *Contraception*, 2014; 89:197–203.
5. Steiner MJ, López LM, Grimes DA, et al. Sino-implant (II) — a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception*, 2010; 81:197–201.
6. Dickerson LM, Diaz VA, Jordan J, et al. Satisfaction, Early Removal, and Side Effects Associated With Long-Acting Reversible Contraception. *Fam Med*, 2013;45(10):701-7.
7. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, et al. Continuation and Satisfaction of Reversible Contraception. *Obstet Gynecol*, 2011;117:1105–13.
8. Che Y, Taylor D, Luo D, et al. Cohort study to evaluate efficacy, safety and acceptability of a two-rod contraceptive implant during third, fourth and fifth year of product use in China. *Contracept X*. 2019;1:100008. doi:10.1016/j.conx.2019.100008
9. Steiner MJ, Brache V, Taylor D, et al. Randomized trial to evaluate contraceptive efficacy, safety and acceptability of a two-rod contraceptive implant over 4 years in the Dominican Republic. *Contracept X*. 2019;1:100006. doi:10.1016/j.conx.2019.100006
10. Phillips SJ, Steyn PS, Curtis KM. The safety of Sino-implant (II) for women with medical conditions or other characteristics: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(3):216-225. doi:10.1016/j.contraception.2016.05.004



Abbott