

Sinoimplant[®]

PROPIEDADES QUÍMICAS

 **Abbott**

SINOIMPLANT®

A. PROPIEDADES QUÍMICAS

Sinoimplant® es un producto de sólo progestágeno y no contiene estrógeno. El ingrediente activo, levonorgestrel o (-)-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-1 α -pregn-4-en-20-yn-3-one, es un progestágeno de segunda generación totalmente sintético. Tiene un peso molecular de 312,45 y su fórmula estructural se puede ver en la Figura.

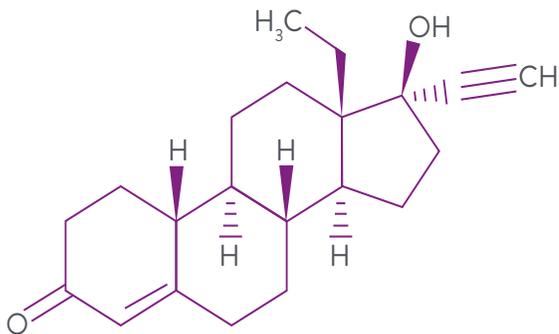


Figura 2. Fórmula estructural de levonorgestrel

Levonorgestrel, un enantiómero levorotatorio de norgestrel, es un gonano derivado de la 19-nortestosterona, cuyas afinidades relativas de unión a diferentes receptores de esteroides se resumen en la Tabla ^{1,5,6}.

RECEPTOR	AFINIDAD RELATIVA DE UNIÓN DE LEVONORGESTREL
PROGESTERONA	323
ANDRÓGENOS	58
GLUCOTIRÓIDES	7,5
MENERALOCORTICÓIDES	17
ESTRÓGENOS	<0,02

Tabla 1. Unión de levonorgestrel a receptores de esteroides, in vitro, en comparación a la unión de las hormonas fisiológicas de referencia (establecidas en 100%).⁶

B. FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN

Levonorgestrel es liberado directamente hacia los fluidos intersticiales desde los implantes subdérmicos. Tras la colocación de los implantes, las concentraciones máximas de levonorgestrel se logran en alrededor de 2 a 3 días, con una media +/- desviación estándar de 772 +/- 414 pg/mL a los 2 días. Tras la fase inicial, las concentraciones medias de levonorgestrel declinan lentamente a aproximadamente 435 +/- 172 pg/mL al primer mes, 357 +/- 155 pg/mL a los 6 meses y 280 +/- 123 pg/mL a los 3 años.³

Se ha encontrado que las concentraciones séricas de levonorgestrel son inversamente proporcionales al peso corporal. Las concentraciones en mujeres con más de 70 kg de peso corporal son aproximadamente la mitad de las encontradas en mujeres de menos de 50 kg. Debido al rango de los niveles séricos y a la variación en la respuesta individual, las concentraciones séricas como único factor no son predictivas del riesgo de embarazo en una mujer individual. Las concentraciones séricas de levonorgestrel en usuarias de implantes de LNG son sustancialmente menores que aquellas observadas en usuarias de anticonceptivos orales que contienen los progestágenos norgestrel o levonorgestrel.³

DISTRIBUCIÓN

El levonorgestrel en suero se encuentra principalmente unido a proteínas, en especial a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin, SHBG), y en menor medida a la albúmina. Los niveles circulantes de LNG pueden afectarse en función de los valores de SHBG. Después de la segunda semana de la inserción, los niveles de SHBG bajan rápidamente para posteriormente alcanzar la mitad de los valores previos a la colocación del implante alrededor del año de uso.^{3,7}

METABOLISMO

Levonorgestrel es amplia y extensamente metabolizado. Las vías metabólicas más importantes son la reducción del grupo 4-3-oxo y la hidroxilación en las posiciones 2, 1 y 16, seguida de conjugación. La principal enzima involucrada en el metabolismo oxidativo de levonorgestrel es la CYP3A4. Los datos in vitro disponibles sugieren que las reacciones de biotransformación mediadas por CYP pueden ser de menor importancia para levonorgestrel comparadas con la reducción y conjugación.³

EXCRECIÓN

La vida media de eliminación de levonorgestrel es de aproximadamente 13 a 18 horas. Levonorgestrel y sus metabolitos son principalmente excretados en la orina (40% a 68%) y alrededor del 16% a 48% es excretado en las heces. Tras la remoción de los implantes, las concentraciones de levonorgestrel disminuyen por debajo de los 100 pg/mL dentro de las primeras 96 horas y por debajo del nivel de sensibilidad de las pruebas (indetectables) en 5 días a 2 semanas.³

C. FARMACODINAMIA

Una vez ubicado en posición, levonorgestrel pasa continuamente hacia el torrente sanguíneo a través de las paredes de los implantes a una tasa relativamente constante.⁸ La tasa de liberación está determinada por el área total de superficie y espesor de la pared de las varillas. El LNG se difunde a través de la pared de la varilla hacia los tejidos limítrofes, donde es absorbido por el sistema circulatorio y distribuido sistémicamente.

Dentro de los mecanismos de acción de los implantes de LNG se han descrito:⁷

1. Los niveles constantes del LNG tienen un marcado efecto sobre el moco cervical, éste se espesa y disminuye en cantidad, formando una barrera que dificulta la penetración espermática (principal mecanismo de acción).
2. El LNG inhibe en hipotálamo e hipófisis la formación de la hormona luteinizante y por lo tanto el pico preovulatorio necesario para la ovulación, suprimiéndola hasta en un 50% de las pacientes en el primer año de uso.
3. El LNG suprime el ciclo de maduración del endometrio inducido por el estradiol, eventualmente produce atrofia. Estos cambios potencialmente podrían prevenir la implantación, si ocurriese la fertilización.
4. El LNG Disminuye la motilidad tubárica. Los implantes inhiben la actividad de la FSH parcialmente, por lo tanto, permiten el desarrollo folicular y la secreción de estradiol endógeno. La ventaja es que no se requieren estrógenos exógenos, pero se presenta un sangrado genital impredecible dado por la secreción de estradiol fluctuante junto con la anovulación [que se presenta como resultado de la inhibición de la LH por la interferencia con retroalimentación positiva (feedback +) de los estrógenos]. El principal tipo de sangrado es el goteo (spotting), siendo muy rara la anemia ocurrida por el sangrado.⁷



D. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ^{3,4,9}

SUSTANCIAS QUE DISMINUYEN LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y POTENCIALMENTE LA EFICACIA DE LEVONORGESTREL (LNG)

Los medicamentos que inducen ciertas enzimas, incluyendo el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de LNG y potencialmente disminuir su efectividad, o incrementar el sangrado intermenstrual.

Estas sustancias incluyen:

- Lamotrigina
- Fenitoína
- Barbitúricos
- Carbamazepina
- Bosentan
- Felbamato
- Griseofulvina
- Oxcarbazepina
- Rifampicina
- Topiramato
- Rifabutina
- Rufinamida
- Aprepitant
- Hierba de San Juan

En usuarias a largo término de estos medicamentos es preciso advertir sobre el uso de un método alternativo de anticoncepción o método de respaldo cuando se usan inductores enzimáticos junto con LNG, y continuar la anticoncepción de respaldo por 28 días tras discontinuar el inductor enzimático para asegurar la confiabilidad anticonceptiva.

EFFECTOS DE LNG EN OTROS MEDICAMENTOS Y LABORATORIOS. ^{3,4,5}

LNG puede afectar el metabolismo de otras sustancias, bien aumentando los niveles (por ejemplo, ciclosporina [aumenta su toxicidad]) o bien disminuyéndolos (por ejemplo, lamotrigina).

El uso de anticonceptivos esteroides potencialmente podría influenciar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como:

- Factores de coagulación
- Lípidos
- Tolerancia a la glucosa
- Aumento de prueba de unión de triyodotironina
- Descenso concentración de SHBG
- Descenso concentración sérica de tiroxina

INTERACCIONES CON ANTIRRETROVIRALES. ⁶

Los medicamentos antiretrovirales tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de hormonas esteroideas. Los datos farmacocinéticos sugieren que los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa no parecen tener mayor interacción, sin embargo, los nucleósidos no inhibidores de la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa pueden reducir la efectividad de la anticoncepción hormonal.

En un estudio retrospectivo Efavirenz disminuyó la efectividad de los implantes de LNG. Existen reportes post-mercado de falla anticonceptiva en pacientes con implantes de LNG expuestas a efavirenz.

REFERENCIAS:

1. Sinoimplant (II) / Levoplant Brochure. Shanghai Dahua Pharmaceutical Co., Ltd., 2017
2. Levonorgestrel. Drugs.com, 2013. <https://www.drugs.com/pro/levonorgestrel.html> Acceso: Febrero, 2018.
3. Jadelle. Full Prescribing Information, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020544s010lbl.pdf
4. Levonorgestrel. Drugs.com, 2013. <https://www.drugs.com/pro/levonorgestrel.html> Acceso: Febrero, 2018.
5. Edgren RA, Stanczyk FZ. Nomenclature of the Gonane Progestins. *Contraception*, 1999;60(6):313
6. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*, 2006;12(2):169–178.
7. Gómez PI. Anticoncepción: pasado, presente y futuro. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de la Medicina. Departamento de Ginecología y Obstetricia, 2010.
8. Jhpiego Corporation. Providing Contraceptive Implants: Interim Version - Updated to Reflect 2015 World Health Organization Medical Eligibility Criteria. Published 2015. http://resources.jhpiego.org/system/files/resources/Providing_Contraceptive_Implants_Ref_Man_2015.pdf
9. Vidal Vademecum Spain. Levonorgestrel. [Vademecum.es. https://www.vademecum.es/principios-activos-levonorgestrel-G03AC03](https://www.vademecum.es/principios-activos-levonorgestrel-G03AC03) Acceso: Febrero, 2018. 12 Gómez PI. Anticoncepción: pasado, presente y futuro. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de la Medicina. Departamento de Ginecología y Obstetricia, 2010.



Abbott