



INFORME TECNICO DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Etonogestrel 68mg implante sub dérmico
Indicación específica:	Contraceptivo de larga duración
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva
Número de casos anuales:	74, 117

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Etonogestrel
Formulación propuesta para inclusión	Etonogestrel 68mg implante
Verificación de Registro Sanitario¹:	1 registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	Medroxiprogesterona acetato 150mg/ml inyectable x 1 ml.

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2015.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso setiembre 2015.

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

La tasa de embarazos no deseados en todo el mundo es extremadamente alta, no sólo en los países en vías de desarrollo, sino también en los países desarrollados. Por ejemplo, en los Estados Unidos prácticamente la mitad del total de embarazos son embarazos no planificados o no intencionados, y más de un tercio termina en un aborto. Cerca del 60% de los embarazos no planificados ocurren en mujeres que utilizan alguna forma de anticoncepción, incluso durante el mes en que conciben, y esto probablemente sucede debido a la dificultad que tienen algunas mujeres con respecto al uso continuo y correcto de algunos de estos métodos.³

El Perú registra una ligera reducción de las tasas de fecundidad. Para el año 2000, la tasa global de fecundidad (TGF) fue 2,9 hijos por mujer y el año 2012 la tasa de fecundidad fue 2,6 hijos por mujer. El 75,5 % de las mujeres en edad fértil usa algún método anticonceptivo. Los métodos más usados al año 2012 son inyecciones (18,3%), abstinencia periódica (15%) y preservativo (12,3%). La gestación de las mujeres adolescentes se ha convertido en un problema de Salud Pública. A nivel nacional el 13,2 % de mujeres entre 15-19 años son madres. En algunas regiones, forman parte del patrón cultural, por ejemplo Loreto (32,2), San Martín (27,2 %), Tumbes (27,0 %), Ucayali (26,5 %), Amazonas (23,5 %)⁴.

Una de las ventajas que ofrecen los implantes y otros métodos como el dispositivo intrauterino es que no dependen de la persona que los utiliza, a diferencia de otros métodos anticonceptivos, como los condones, los anticonceptivos inyectables y los anticonceptivos orales combinados (AOC).³

Todos los métodos anticonceptivos implantables que están disponibles en la actualidad liberan progestágenos. Ofrecen una anticoncepción reversible de acción prolongada. Se han citado numerosas ventajas potenciales de los implantes anticonceptivos, entre ellas (International Planned Parenthood Federation-IPPF 2000, conferencia de la OMS):⁵

- Alta efectividad anticonceptiva;
- Ninguna necesidad de cumplimiento por parte de la usuaria, una vez que se implantan son métodos de anticoncepción que pueden "olvidarse";
- Vida útil prolongada;
- Mínimo requerimiento de seguimiento médico una vez insertado;
- Niveles bajos y estables de hormona sérica, lo cual minimiza los efectos metabólicos;
- Rápida reversibilidad con la interrupción.

Sin embargo, en algunos países el uso de anticonceptivos implantables ha sido bajo. Se han propuesto varias razones para explicar la escasa utilización de estos métodos anticonceptivos en el marco de los servicios de anticoncepción: ⁵

- El coste inicial de estos métodos es elevado. Si las mujeres continúan utilizando los implantes como método de anticoncepción a largo plazo, éstos pueden resultar coste-efectivos, pero si las tasas de interrupción son altas poco tiempo después de

³ Bahamondes L. Intervenciones Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles u otros implantes como métodos efectivos de prevención del embarazo: Comentario de la BSR (última revisión: 1 de diciembre de 2008). *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

⁴ Julia Carrasco Retamozo. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico (Lima). 2013. [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2012]. URL disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletin.php>

⁵ Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

comenzar a utilizar este método, los implantes pueden constituir una opción mucho más costosa;

- La inserción y extracción de los implantes requiere capacitación formal;

Todos los implantes se basan en el mismo principio: el progestágeno es liberado por uno o más tubos biológicamente inertes, que se colocan en la capa subdérmica de la cara interna superior del brazo no dominante de la mujer.

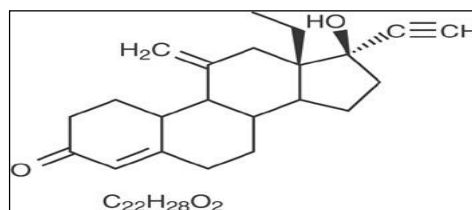
El primer implante anticonceptivo fue el implante de Levonorgestrel con 6 varillas, se registró para el uso en 1983 y desde entonces se han desarrollado varios implantes más. En la actualidad, se ha aprobado su uso en más de 60 países y los utilizan más de 11 millones de mujeres en todo el mundo (WHO 2003). Este número se halla en aumento, ya que la disponibilidad de dispositivos que son más fáciles de utilizar incrementa su popularidad.⁵

Los tipos más comunes incluyen Jadelle (dos varillas que contienen cada una 75 mg de levonorgestrel, efectivo para cinco años); Sino-Implant (II), que actualmente se comercializa bajo varios nombres comerciales incluyendo Zarin, Femplant and Trust (dos varillas que contienen cada una 75 mg de levonorgestrel, efectivo durante al menos cuatro años); Implanon y Nexplanon (ambos con una varilla que contiene 68 mg de etonogestrel, efectivo por tres años). Nexplanon es radio-opaco, que permite la detección de los rayos X si la varilla es difícil de localizar debido a la inserción profunda, además cuenta con un trocar mejorado. Levonorgestrel implante 6 varillas (seis varillas que contienen cada una 36 mg de levonorgestrel), eficaz durante cinco a siete años, se interrumpió en 2008.⁶

En tres años de uso de Implanon, se puede esperar menos de un embarazo por cada 100 usuarios. Para Jadelle, la tasa de embarazo acumulada al final de cinco años es de 1,1 por cada 100 usuarios. Para Sino-implant (II), la tasa de embarazo acumulada al final de cuatro años es 0,9 a 1,06 por ciento. Estas tasas de eficacia son comparables a los de otros métodos de acción prolongada y permanente, incluyendo el DIU y la esterilización femenina y masculina. El efecto anticonceptivo de los implantes termina inmediatamente después de la extracción y la fertilidad regresa rápidamente. En general, los métodos de acción prolongada generales, incluyendo implantes, son más eficaces en la práctica que los métodos de acción más corta, incluidos los anticonceptivos orales e inyectables, ya que las tasas de cumplimiento y de continuación son mayores con métodos que no requieren de una acción regular por parte del usuario.⁶

IV. Tratamiento

ETONOGESTREL



El implante de etonogestrel consiste en una varilla de plástico semi-rígida (etilenvinilacetato) de 40 mm por 2 mm que contiene 68 mg de la progestina etonogestrel (el 3-ceto derivado de desogestrel). La varilla que contiene etonogestrel se inserta bajo la piel, en la cara interna del brazo. El etonogestrel se libera lentamente durante al menos

⁶ Contraceptive Commodities for Women's Health. Prepared for the United Nations Commission on Life-Saving Commodities for woman and Children. March 2012.

tres años, inicialmente a 60 a 70 mcg/día, disminuyendo a 35 a 45 mcg/día al final del primer año y 30 a 40 mcg/día al final del segundo año, y luego de 25 a 30 mcg/día al final del tercer año.⁷

Etonogestrel originalmente fue comercializado bajo la marca de Implanon, pero fue posteriormente modificado y comercializado como Nexplanon. Implanon y Nexplanon son equivalentes. A diferencia de Implanon, la varilla de Nexplanon es radio opaco por lo que se puede detectar por radiografía- X y por lo tanto no requiere imágenes por resonancia magnética para la localización de un implante impalpable. Además, contiene un aplicador rediseñado que hace más fácil la inserción subdérmica y no inserción poco probable.⁸

Propiedades farmacodinámicas: ^{8,9}

Mecanismo de acción: El efecto anticonceptivo del implante de etonogestrel 68mg se logra mediante la supresión de la ovulación, el aumento de la viscosidad del moco cervical y alteraciones del endometrio.

Propiedades farmacocinéticas: ^{8,9}

Absorción: Tras la inserción del implante, etonogestrel pasa rápidamente a la circulación. Se alcanzan concentraciones de inhibición de ovulación en el intervalo de 1 día. Las concentraciones séricas máximas (entre 472 y 1270 pg/ml) se alcanzan en el intervalo de 1 a 13 días. La velocidad de liberación del implante disminuye con el tiempo. En consecuencia, las concentraciones séricas disminuyen rápidamente en los primeros meses. Al final del primer año su concentración media es de aproximadamente 200 pg/ml (intervalo 150-261 pg/ml), que disminuye lentamente a 156 pg/ml (intervalo 111-202 pg/ml) hacia el final del tercer año. Las variaciones observadas en las concentraciones séricas pueden atribuirse parcialmente a diferencias en el peso corporal.

Distribución: Etonogestrel se une en un 95,5-99% a las proteínas séricas, predominantemente a la albúmina y en un menor grado a la globulina transportadora de hormonas sexuales. Los volúmenes de distribución central y total son de 27 l y 220 l, respectivamente, y prácticamente no varían durante el uso de etonogestrel 68mg.

Metabolismo: Etonogestrel sufre hidroxilación y reducción. Los metabolitos se conjugan a sulfatos y glucurónidos. Los estudios en animales muestran que la circulación enterohepática probablemente no contribuye a la actividad progestagénica de etonogestrel.

Excreción: Tras la administración intravenosa de etonogestrel, la semivida de eliminación media es aproximadamente de 25 horas y el aclaramiento sérico es aproximadamente de 7,5 l/hora. Tanto el aclaramiento como la semivida de eliminación permanecen constantes durante el período de tratamiento. La excreción de etonogestrel y sus metabolitos, tanto como esteroides libres o como conjugados, tiene lugar por la orina y las heces (cociente 1,5:1). Tras la inserción en mujeres lactantes, el etonogestrel se excreta en la leche materna con una relación leche/suero de 0,44-0,50 durante los primeros cuatro meses. En mujeres que dan de lactar, la transferencia promedio de etonogestrel al niño es aproximadamente un 0,2% de la dosis diaria materna estimada absoluta de etonogestrel (2,2% cuando los valores están normalizados por kg de peso corporal). Las

⁷ Darney PD, Ziemann M, Ecklen K. Etonogestrel contraceptive implant. UpToDate®. (Last updated: Apr 29,2014) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. IMPLANOM® (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁹ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). INPLANOM®. (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

concentraciones muestran una disminución con el tiempo de forma gradual y estadísticamente significativa.

Guías de Práctica Clínica

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁰. Adenda a la Guía clínica 30, Long-acting reversible contraception. 2014. En esta adenda fueron realizadas nuevas recomendaciones relacionadas a implantes subdermicos con solo progestágeno:

1. Informar a las mujeres que etonogestrel implante tiene una muy baja tasa de fracaso (menos de 1 embarazo por cada 1.000 implantes instalados más de 3 años).
2. Informar a las mujeres que los patrones de sangrado vaginal puedan cambiar durante el uso de un implante de etonogestrel. El sangrado vaginal puede dejar, ser más o menos frecuentes, o se prolonga durante el uso del implante.
3. Informar a las mujeres que la dismenorrea puede reducir durante el uso del implante de etonogestrel.
4. Informar a las mujeres que no hay evidencia que muestra un retraso en el retorno a la fertilidad después de retirar un implante de etonogestrel.
5. Informar a las mujeres que las complicaciones con la inserción del implante de etonogestrel y remoción son infrecuentes.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

UpToDate.¹¹ **Etonogestrel contraceptive implant. 2015.** Indican que el implante de etonogestrel es uno de los métodos anticonceptivos más eficaces disponibles, son tan buenos o mejores que los procedimientos de esterilización. Un análisis de 11 ensayos clínicos (Darney et al, 2009) en las que participaron 942 mujeres por 2 a 4 años (estudios realizados por el fabricante y presentados a la FDA para su autorización), mostraron que el implante de etonogestrel fue bien tolerado y efectivo: no se produjeron embarazos en las mujeres que estuvieron utilizando este método de anticoncepción. Seis embarazos se reportaron durante los primeros 14 días después de la extracción del implante. El fabricante cita un índice de Pearl de 0.38 embarazos por cada 100 mujeres/año de uso, que es similar a la de los otros métodos anticonceptivos de acción prolongada.

La efectividad del implante de etonogestrel no se ha estudiado adecuadamente en mujeres con más de 130 por ciento de su peso corporal ideal (índice de masa corporal mayor que 30kg/m²) y puede ser disminuido en aquellos que toman medicamentos que afecta el metabolismo de etonogestrel (ejemplo, los inductores de las enzimas hepáticas).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁰. Adenda a la Guía clínica 30, Long-acting reversible contraception. 2014.

Población: mujeres 18-40 años

Resultado: el embarazo

El embarazo durante el tratamiento de implante de etonogestrel se evaluó por 1 pequeño ensayo controlado aleatorizado, 17 estudios no comparativos y 1 estudio de informes de vigilancia posterior a la comercialización. La mayoría de los estudios estimaron tasas de

¹⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Addendum to Clinical Guideline 30, Long-acting reversible contraception. This replaces Chapter 7: Progestogen-only subdermal implants (POSDIs). Clinical guideline 30. Clinical Guideline Addendum 30.1: Methods, evidence and recommendations. [Internet]. London NICE; 2014 [Acceso 28/09/2015] Disponible en <http://www.nice.org.uk>

¹¹ Darney PD, Ziemann M, Ecklen K. Etonogestrel contraceptive implant. UpToDate®. (Last updated: Apr 29, 2014) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

embarazo menores de 1 caso por cada 1.000 implantes instalados. [Bajo - de muy baja calidad].

Subgrupos: mujeres con peso corporal o índice de masa corporal (IMC) elevado

Resultado: el embarazo

Un estudio no comparativo grande evaluó el embarazo durante el uso de implantes para mujeres que tenían peso corporal normal, sobrepeso o eran obesas. Ningún embarazo fue reportado en los grupos normales y con sobrepeso, y un embarazo se informó en el grupo de obesas (aunque se sospechaba que la fertilización puede haber ocurrido antes de la inserción del implante). [Muy baja calidad].

Población: mujeres menores de 18 años

Resultado: el embarazo

Dos pequeños estudios no comparativos que evaluaron embarazo durante el uso del implante en las jóvenes fueron identificados como evidencia indirecta (las poblaciones de estudio fueron menores de 20 años y menores de 24 años y no se informaron el número de participantes menores de 18). Ningún embarazo fue reportado en un estudio, y el segundo estudio se informó un embarazo (que se atribuyó a una interacción entre etonogestrel y carbamazepina). [Muy baja calidad].

Población: mujeres mayores de 40

Resultados: el embarazo y la dificultad de inserción

Un estudio no comparativo muy pequeño que evaluó la dificultad de inserción y el embarazo durante el uso de implantes en mujeres mayores de 35 años fue identificado como evidencia indirecta. No se informó de embarazos o complicaciones de inserción durante el estudio. [Muy baja calidad]

Dynamed (2015)¹² Indica que

Inhibición de la ovulación:

- La ovulación puede ser suprimida poco después del dispositivo implantado debido al aumento de los niveles de etonogestrel en suero (ENG)
266 pg / ml a las 8 horas después de la inserción
196 pg / ml después de 1 año de uso
- La ovulación inhibida en la mayoría de los ciclos sobre los 3 años de uso.

Prevención del embarazo

- El implante es considerado el método reversible más efectivo de anticoncepción.
- El embarazo puede ocurrir
0,05% en el primer año de uso
<1 en 1000 sobre los 3 años de uso

Falla del método usualmente causado por

- No inserción no reconocida (representa alrededor del 50% de los embarazos).
- Momento inserción incorrecta
- Interacciones

Si ocurre embarazo

- Considerar la extracción del implante para reducir el riesgo de una posible virilización del feto (sin datos disponibles para apoyar un mayor riesgo)
- El implante se puede mantener si el embarazo se ha de finalizar

¹² Implantable contraceptive devices. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

En subpoblaciones:

Posparto y lactancia materna

El uso de anticonceptivos con solo progestina en mujeres en periodo de lactancia no puede estar asociados con la alteración en el rendimiento de la lactancia o efecto negativo en el crecimiento infantil, la salud o el desarrollo

- Basado en una revisión sistemática de estudios de baja a moderada calidad
- Revisión sistemática de 43 estudios (5 ensayos aleatorios y 38 estudios observacionales) que evaluaron el uso de anticonceptivos de progestágeno solo en 13.071 mujeres que amamantan
- 15 estudios (1 ensayo aleatorizado, 14 cohortes observacionales) evaluaron los anticonceptivos implantables en 5.325 mujeres
- No se realizó un metaanálisis debido a variabilidad de medidas de rendimiento de la lactancia o el éxito y diferentes medidas de la salud infantil y el desarrollo entre los estudios.
- En 31 estudios evaluaron lactancia materna, el anticonceptivo con sólo progestina no parece estar asociada con la alteración del rendimiento de lactancia materna para la mayoría de las medidas comparadas con los métodos no hormonales a través de 12 meses
- Ningún efecto adverso reportado en el crecimiento infantil.

El implante de etonogestrel reportó tener alta eficacia anticonceptiva sin graves efectos adversos en adolescentes puérperas

- Basado en una serie de casos.
- 44 adolescentes puérperas tenían el implante de etonogestrel insertado en un promedio de 102 días después del parto con la evaluación mensual por 1 año.
- En el 1 año (528 mujeres)
Embarazo en 0%, discontinuación en 0%, efectos adversos en 38,6% (en su mayoría dolor de cabeza)
- Implante de etonogestrel no se asoció con una diferencia significativa en el índice de masa corporal, la presión sistólica o la presión arterial diastólica.

La inserción inmediata del implante de etonogestrel posterior al parto fue asociado con tasas de repetición del embarazo reducidas a 1 y 2 años después del parto en comparación con otros métodos anticonceptivos en adolescentes

- Basado en 2 estudios de cohorte prospectivos
- 396 adolescentes puérperas seleccionadas en el programa prenatal-postnatal tuvieron anticoncepción posparto con la evaluación hasta 12 meses.
 - 171 adolescentes tuvieron la inserción del implante de etonogestrel inmediatamente posparto (IPI).
 - 225 adolescentes utilizaron otro método anticonceptivo.
 - Continuación del implante en 86.3% a los 12 meses.
 - Embarazo repetido a los 12 meses en el 2,6% con la inserción IPI vs. 18,6% con otros métodos (riesgo relativo 5; IC95%: 1,9 a 12,7).
 - Factores asociados con la repetición del embarazo incluyen
No recibir inserción de IPI (odds ratio [OR] 8; IC del 95%: 2,8 a 23)
Tener > 1 niño (OR 2,1, IC 95% 1,1-4,3)

Referencia - [Am J Obstet Gynecol 2012 Jun;206\(6\):481.e1](#)

- 137 adolescentes posparto autoseleccionaron 1 de 4 opciones de anticonceptivos con evaluación al inicio del estudio, a las 6 semanas y luego cada 3 meses por intervalos de 2 años
 - 73 adolescentes tenían Implanon.

- 40 adolescentes habían combinado píldora anticonceptiva oral (AOC) o acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA).
- 24 adolescente tenían el método anticonceptivo de barrera o ningún método anticonceptivo.
- La mediana de duración del uso del anticonceptivo fue 18.7 meses con implanon vs 11.9 meses con AOC/DMPA ($p < 0,001$)
- La tasa de la primera repetición de embarazo a los 2 años, en 35% en general (48 adolescentes).
27% de los adolescentes con Implanon (implante de etonogestrel)
40% de los adolescentes con AOC / DMPA
50% de los adolescentes con barrera / ningún método anticonceptivo
- Implanon asociado con un promedio de tiempo más prolongado hasta la primera repetición de embarazo en comparación con otros métodos ($p = 0,022$). 23.8 meses con Implanon, 18.1 meses con AOC / DMPA y 17.6 meses con barrera / ningún método anticonceptivo

Referencia - [Contraception 2010 May;81\(5\):421](#)

Tener sobrepeso u obesidad no parece reducir la eficacia anticonceptiva del dispositivo intrauterino o del implante etonogestrel.

- Basado en el estudio de cohorte prospectivo.
- 5,368 mujeres de entre 14-45 años fueron evaluados utilizando etonogestrel implante anticonceptivo subdérmico o dispositivo intrauterino (DIU) (liberador de levonorgestrel o DIU de cobre).
- Entre las mujeres que utilizaron DIU; 27% tenían sobrepeso y 35% fueron obesas
- Entre las mujeres que utilizaron anticonceptivos subdérmicos de etonogestrel Implante; 28% tenían sobrepeso y 35% fueron obesas
- La tasa de fracaso acumulado a los 3 años para DIU o el uso de implante fue $< 1/100$ mujeres-años de seguimiento.
- No hubo diferencia significativa en las tasas de fracaso anticonceptivo comparando etonogestrel anticonceptivo subdérmico implante vs. DIU en mujeres con peso normal, sobrepeso o mujeres obesas

Referencia - [Obstet Gynecol 2012 Jul;120\(1\):21](#)

Power et al (2007)¹³ El objetivo de esta revisión fue evaluar la efectividad, la tolerancia y la aceptabilidad de los implantes subdérmicos en comparación con otros métodos reversibles de anticoncepción. Como los autores no pudieron identificar ningún estudio clínico controlado aleatorizado que comparara los implantes anticonceptivos con otras formas de anticoncepción, la revisión se centró en la comparación de diferentes tipos de implantes.

Se incluyeron nueve estudios que compararon diferentes tipos de anticonceptivos en implante con 2,776 mujeres (rango de edad de 18 a 40 años). Los estudios no tuvieron una adecuada descripción de la aleatorización y ocultamiento de la asignación. Solo un estudio describió tanto el método de aleatorización y ocultamiento de la asignación.

Comparando etonogestrel implante 68mg de una sola varilla) vs levonorgestrel implante de 6 varillas en 8 estudios con 1,578 mujeres.

- No hubo diferencias en la efectividad anticonceptiva o continuación alrededor de los 4 años.

¹³ Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

- No ocurrieron embarazos en ninguno de los estudios durante los meses de seguimiento en 26,972 vs 28,108 mujeres.
- Etonogestrel implante fue significativamente más rápido para insertar y extraer que levonorgestrel implante

Comparando levonorgestrel implante de 2 varillas versus levonorgestrel implante de 6 varillas en 1 estudio con 1.198 mujeres

- No hubo diferencias en las tasas de efectividad anticonceptiva o de continuación.
- La extracción del Levonorgestrel implante de 2 varillas fue significativamente más rápido que levonorgestrel implante de 6 varillas

El principal hallazgo de la revisión fue que levonorgestrel implante de 6 varillas, levonorgestrel implante de 2 varillas y el Etonogestrel implante son métodos de anticoncepción altamente efectivos: sólo se registraron tasas de embarazo de 0.05, 0.13 y 0 por 100 mujeres/año, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres implantes con respecto a la efectividad anticonceptiva.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

UpToDate.¹⁴ Etonogestrel contraceptive implant. 2015. En el análisis de los 11 estudios por Darney y col. (2009) el sangrado no programado fue la principal razón para la suspensión, con una tasa de 14,8% en los EE.UU. y Europa, pero sólo un 3.7% en el sudoeste asiático, Chile y Rusia.

Los eventos adversos más comunes, además de sangrado no programado que se consideraron posible, probable o definitivamente relacionadas con el implante de etonogestrel incluyeron dolor de cabeza 16%, aumento de peso 12%, acné 12%, sensibilidad de los senos 10%, labilidad emocional 6% y dolor abdominal 5%.

El implante de etonogestrel no induce la pérdida ósea significativa, a pesar de la creación de un estado relativamente hipoestrogénico. En contraste con medroxiprogesterona acetato depot, otro anticonceptivo de progestina sola que reduce los niveles de estrógenos pueden disminuir la densidad mineral ósea. Una revisión de la literatura llegó a la conclusión de que el implante de etonogestrel no parecen tener efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo lipídico y la función del hígado, aunque puede haber pequeños cambios en los valores de laboratorio.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁵. Adenda a la Guía clínica 30, Long-acting reversible contraception. 2014.

Evidencia de las recomendaciones:

Población: mujeres 18-40 años

Resultado: la lesión del nervio

Tres reportes de casos identificaron lesión del nervio asociado con el uso del implante etonogestrel. No fue posible estimar la tasa de lesión del nervio asociado con el uso del implante. [Muy baja calidad]

¹⁴ Darney PD, Ziemann M, Ecklen K. Etonogestrel contraceptive implant. UpToDate®. (Last updated: Apr 29, 2014) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Addendum to Clinical Guideline 30, Long-acting reversible contraception. This replaces Chapter 7: Progestogen-only subdermal implants (POSDIs). Clinical guideline 30. Clinical Guideline Addendum 30.1: Methods, evidence and recommendations. [Internet]. London NICE; 2014 [Acceso 28/09/2015] Disponible en <http://www.nice.org.uk>

Resultado: cambios en el patrón de sangrado

Trece estudios no comparativos evaluaron el efecto del uso de implantes de etonogestrel en los cambios de los patrones de sangrado menstrual. Entre los estudios, la definición de tipos de patrones de sangrado fue variado.

- Todos los estudios encontraron que la mayoría de las mujeres experimenta cambios del sangrado durante el uso del implante.
- Todos los estudios informaron que tanto los aumentos y reducciones en la frecuencia y duración de sangrado se asociaron comúnmente con el uso de implantes.

Tres estudios encontraron que el uso del implante se asoció con una reducción en la severidad de la dismenorrea. [Muy baja calidad].

Resultado Dificultades de la remoción:

Nueve estudios no comparativos evaluaron las complicaciones de la remoción para los implantes de etonogestrel. La tasa de complicaciones de remoción fue de menos de 6% en todos los estudios. [Muy baja calidad].

Resultado: fractura del implante

Seis reportes de casos identificaron fracturas del implante durante el uso en un total de 16 casos. No fue posible estimar la tasa de fractura del implante a partir de estos estudios. [Muy baja calidad].

Resultado: reacción en el lugar de implante

Cinco estudios no comparativos evaluaron la tasa de reacción en el sitio del implante para implantes de etonogestrel. La tasa de reacción varió considerablemente entre los estudios 0,5-27,2%. Una variedad de criterios se utilizaron para definir una reacción en el sitio del implante. [Muy baja calidad].

Resultado: dificultad de la inserción

Diez estudios no comparativos evaluaron la dificultad de la inserción del implante etonogestrel. La tasa de dificultad de inserción fue < 2% para todos los estudios. [Muy baja calidad].

Resultado: interacciones entre medicamentos

Un estudio de la vigilancia post-comercialización y cinco reporte de casos informó embarazo durante el uso del implante de etonogestrel que se atribuye a las interacciones entre medicamentos. Las estimaciones de la vigilancia post-comercialización sugieren que las interacciones entre medicamentos representaron alrededor del 25% de los fallos del método de implante de etonogestrel. [Muy baja calidad]

Resultado: retorno a la fertilidad

Dos estudios no comparativos evaluaron el retorno a la fertilidad después de la extracción del implante. Un estudio encontró que la ovulación se produjo en el 40% de las mujeres al mes siguiente de la extracción del implante. Ambos estudios evaluaron el embarazo después de la extracción del implante entre las mujeres que no usaron anticonceptivos. Las tasas de embarazo dentro de los 3 meses de la remoción variaron desde 13,8 hasta 29,2%. [Muy baja calidad].

Dynamed (2015)¹⁶ Indican que los efectos adversos relacionados con la hormona son:

¹⁶ Implantable contraceptive devices. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

Efecto adverso más común es sangrado menstrual irregular

Los cambios en el patrón de sangrado es más probable que ocurra en los primeros 3 meses después de la inserción

- Las mujeres con patrones de sangrado favorables en los primeros 3 meses probablemente continuarán en el mismo patrón durante los primeros 2 años.
- Las mujeres con patrones de sangrado desfavorables en los 3 primeros meses pueden tener 50% de posibilidades de mejorar en los próximos 3-6 meses

En las mujeres que usan etonogestrel las tasas de patrones de sangrado menstrual irregular incluyendo amenorrea, sangrado poco frecuente, frecuente o prolongado.

- Basado en un análisis agrupado de 11 ensayos comparativos y no comparativos que evalúan los patrones de sangrado menstrual en 923 mujeres sanas que utilizaron etonogestrel implante anticonceptivo durante un promedio de 2,5 años.
- Sangrado irregular evaluados en períodos de referencia (PR) de 90 días.
- Etonogestrel se asocia con medias de 17,5 días de sangrado por 90 días PR
- Patrones de sangrado irregular incluyen
 - Sangrado infrecuente (<3 episodios de sangrado) en el 33,6% PR
 - Amenorrea (no hay episodios de sangrado) en el 22,2% PR
 - Sangrado prolongado (cualquier episodio de sangrado que dura > 14 días) en el 17,7% PR.
 - Sangrado frecuente (> 5 episodios de sangrado) en 6,7% PR
- Días de sangrado/manchado menor o comparable al ciclo natural en el 75% del PR, pero el sangrado producido a intervalos irregulares.
- Interrupción del tratamiento en el 11,3% (por lo general debido a un sangrado frecuente y prolongado)

Otros efectos adversos observados en los ensayos no aleatorios (sin evidencia comparativa vincular relación de causa y efecto) pueden incluir:

- dolor de cabeza (reportado en 1% -25%)
- Ganancia de peso (reportado en 3% -12%)
- Cambios en el acné; puede ocurrir o empeorar en alrededor del 10% -14% y puede mejorar en un 13%
- Sensibilidad en los senos (en aproximadamente 10%)
- Cambios de humor (en alrededor del 6% -11%)
- Pérdida de la libido (en <6%)
- Malestar gastrointestinal y vaginitis

Interrupción del implante reportado en aproximadamente 43% dentro de los 3 años debido a sangrado irregular en 33% y otros efectos secundarios en el 10%.

Lidegaard, et al. 2012.¹⁷ Un estudio epidemiológico a partir de datos obtenidos del registro de Dinamarca (2001 al 2010) no halló un mayor riesgo de eventos arteriales entre 24.954 usuarios de implantes en comparación con más de 9 millones de no usuarias de anticonceptivos hormonales. Hubo tres eventos de accidente cerebrovascular trombotico entre los usuarios, la incidencia de 12/100,000 personas al año (RR 0,88, IC del 95% 0,28-2,72) y tres eventos de infarto de miocardio entre los usuarios, la incidencia de 12/100, 000 personas al año (RR 2,14, IC del 95% 0,69 a 6,65%).

Power, et al. 2007.¹⁸ La revisión también evaluó los trastornos de sangrado y la amenorrea asociados con los anticonceptivos subdérmicos implantables. Los trastornos de sangrado y la amenorrea constituyen uno de los efectos secundarios más importantes,

¹⁷ Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366:2257.

¹⁸ Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

que podrían llevar a una interrupción temprana del método y probablemente resultar en un embarazo no deseado si la mujer no utiliza otro método anticonceptivo. Con respecto a los trastornos de sangrado, hubo mayor probabilidad de sangrado poco frecuente [odds ratio (OR): 1.30; IC 95%: 1.04 a 1.63] y sangrado prolongado (OR: 1.49; IC 95%: 1.09 a 2.03), durante un período de referencia de 90 días, en las participantes que utilizaban Implanon en comparación con las que utilizaban levonorgestrel implante 6 varillas. Además, se observó que la amenorrea era estadística y significativamente más elevada en las participantes que utilizaron Implanon comparadas con aquellas que utilizaron levonorgestrel implante 6 varillas (OR: 1.87 e IC95%: 1.45 a 2.42 durante 1 año de uso; y OR: 2.14 e IC del 95%: 1.63 a 2.81 durante 2 años de uso), y que aumentaba con la cantidad de años de uso. No obstante, es posible que la tasa de amenorrea se vea afectada por el número de interrupciones. Por esta razón, estos datos deben interpretarse con cautela, y debe informarse a las mujeres con respecto a las diferencias entre los diversos tipos de implantes.

Las tasas de continuidad del método para los tres implantes fueron similares a los 1, 2, 3 o 4 años. No obstante, las tasas de continuidad variaron según el tipo de lugar: en general, a los dos años, el 90.6% de las pacientes que utilizaron Implanon y el 91.4% de las que utilizaron levonorgestrel implante 6 varillas continuaban con el método en los países en vías de desarrollo, en comparación con el 55.4% de las pacientes que utilizaron Implanon y el 47.5% de aquellas que utilizaron levonorgestrel implante 6 varillas en países desarrollados. No se encontraron diferencias significativas entre los tres tipos de implantes evaluados con respecto a efectos secundarios hormonales o eventos adversos. En la revisión, también se evaluó el tiempo requerido para insertar y quitar los diferentes tipos de implantes, si bien se dispuso sólo de datos limitados.

Información de la ficha técnica del producto.^{19,20}

Reacciones adversas: Las Reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el 1% o más de mujeres en los ensayos clínicos con el implante etonogestrel 68mg.

Reacciones adversas	Todos estudios N= 942
Irregularidades del sangrado	11.1%
Labilidad emocional	2.3%
Incremento del peso	2.3%
Dolor de cabeza	1.6%
Acné	1.3%
Depresión	1.0%

En los estudios clínicos se reportaron reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) como cambios en el patrón de sangrado menstrual, dolor de cabeza, vaginitis, aumento de peso, acné, dolor de mama, dolor abdominal y faringitis.

¹⁹ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). INPLANOM®. (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL.Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

²⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. IMPLANOM® (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

Precauciones:

- Inserción y eliminación de complicaciones: Puede ocurrir dolor, parestesias, sangrado, hematoma, cicatrices o infección.
- Patrón de sangrado menstrual: Aconsejar a las mujeres respecto a los cambios en la frecuencia de sangrado, intensidad o duración.
- Embarazos ectópicos: Estar alerta a la posibilidad de un embarazo ectópico en mujeres que usan el implante de etonogestrel quienes llegan hacer embarazos o se quejan de dolor abdominal bajo.
- Eventos vasculares tromboticos y otros: El implante debe ser retirado en el caso de una trombosis.
- Enfermedad hepática: Retirar el implante en el caso de ictericia.
- Elevada presión arterial: El implante debe ser retirado si la presión sanguínea se eleva significativamente y no puede ser controlado.
- Efectos metabólicos de lípidos y carbohidratos: Monitorear a las mujeres prediabéticas y diabéticas que usan el implante de etonogestrel.

Contraindicaciones

- Embarazo conocido o sospechado.
- Antecedentes o historia actual de trombosis o desordenes tromboembolicos
- Tumores hepáticos, benignos o malignos o enfermedad hepática activa.
- Sangrado genital anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido o sospechoso, antecedentes personales de cáncer de mama u otro cáncer sensible a progestina ahora o en el pasado.
- Reacción alérgica a algunos de los componentes.

Uso en poblaciones específicas:

Mujeres con sobrepeso: el implante de etonogestrel puede llegar a ser menos efectivo en mujeres con sobrepeso, especialmente en presencia de otros factores que disminuyan las concentraciones de etonogestrel, tales como el uso concomitante de inductores de la enzima hepática.

Interacciones: Los medicamentos o productos a base de hierbas que inducen ciertas enzimas CYP3A4, pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de progestina o aumentar el sangrado.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

MEDICAMENTO	Costo S/.	Duración de uso	N° casos	Costo total
Implante etonogestrel 68mg	196.53 ²¹	3 años	74,117	14,566,214
Implante Levonogestrel 150mg	238.60 ²²	5 años	74,117	17,684,316

Sin considerar los costos adicionales de asesoramiento, atención médica, capacitación a profesionales, inserción y eliminación de dispositivos, métodos anticonceptivos de barrera temporal y considerando el número de casos estimado por la ESN SSyR (N° de casos 74,117), se observa que el costo total con el uso del implante de etonogestrel sería 14,

²¹ DIRECCIÓN DE ABASTECIMIENTO DE RECURSOS ESTRATEGICOS EN SALUD – DARES. [En línea]. Fecha de consulta 01 octubre 2015. http://intranet.dares.minsa.gob.pe/DARES/ABASTECIMIENTO/DISTRIBUCION/wf_pecosas.aspx

²² Observatorio de Productos Farmacéuticos. [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

566,214. El precio de etonogestrel fue obtenido de la página web de DARES quien realizó la adquisición de este medicamento solicitada por la ESN SSyR.

En cuanto al precio de levonorgestrel no se encontraron datos de adquisición realizada por alguna entidad del estado y se está considerando el precio del Observatorio Peruano de Precios que es el precio de venta al público en el sector privado. Por lo tanto, los costos de estos implantes no pueden ser comparables. Además, existe diferencia en la duración de uso que se debería considerar para el análisis de costos.

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas:

AEMPS (2000)²³ Está indicado para la anticoncepción. Se ha establecido su eficacia y seguridad en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

FDA (2001)²⁴ Etonogestrel es una progestina indicado en mujeres para prevenir el embarazo.

EMA (2009)²⁵ El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia llegó a la conclusión de que los beneficios de Implanon son mayores que sus riesgos y de que la autorización de comercialización concedida a los Países Bajos puede ser reconocida en otros Estados miembros de la Unión Europea.

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)²⁶.

En la 19° Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS se encuentran incluidos 02 implantes:

- Implante de etonogestrel 68mg (una varilla) (duración 3 años).
- Implante de Levonorgestrel 150mg (cada varilla con 75mg de levonorgestrel). (duración 4-5 años)

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento etonogestrel 68mg en implante, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que en el PNUME no se cuenta con la forma farmacéutica de implante subdermico y la evidencia científica de eficacia y seguridad sustentan su uso.

²³ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). INPLANOM®. (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

²⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. IMPLANOM® (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁵ European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/85200/2009

²⁶ World Health Organization (WHO) Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva: WHO; 2015.