



## Adenda al Informe Técnico N° 137-2015-DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA

Con la finalidad de encontrar información reciente que implique modificación de la opinión emitida en el Informe Técnico N° 137-2015-DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA se realizó la búsqueda y análisis crítico de la información disponible a partir del año de publicación del informe técnico.

**PREGUNTA CLÍNICA :** ¿Etonogestrel implante es eficaz y seguro para prevenir el embarazo?

**BUSQUEDA DE INFORMACIÓN:**

Se hicieron búsquedas electrónicas en DYNAMED, UPTODATE y PUBMED

<b>DYNAMED</b>	<p>"Implantable contraceptive devices"</p> <p><b>Resultados</b> Ninguna modificación con respecto al último acceso 28/09/2015</p>
<b>UPTODATE</b>	<p>"Etonogestrel contraceptive implant"</p> <p><b>Resultados</b> Ninguna modificación con respecto al último acceso 28/09/2015</p>
<b>PUBMED</b>	<p><b>Árbol de búsqueda</b> (("etonogestrel"[Supplementary Concept] OR "etonogestrel"[All Fields]) AND ("contraceptive agents"[Pharmacological Action] OR "contraceptive devices"[MeSH Terms] OR ("contraceptive"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "contraceptive devices"[All Fields] OR "contraceptive"[All Fields] OR "contraceptive agents"[MeSH Terms] OR ("contraceptive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "contraceptive agents"[All Fields]) AND implant[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Pragmatic Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2016/10/31"[PDAT]))</p> <p><b>Fecha de búsqueda</b> 01 enero 2015 hasta 31 octubre 2016</p> <p><b>Resultados</b> 13 publicaciones: 4 revisiones sistemáticas y 9 estudios clínicos. Se descartó del análisis una revisión sistemática que evaluaba la seguridad de los dispositivos intrauterinos y un estudio que no corresponde con la pregunta clínica.</p>



### Revisiones sistemáticas

**López et al. (2016).** <sup>1</sup>Realizaron la actualización de la revisión sistemática publicada en el 2013, el objetivo de la revisión sistemática fue examinar la efectividad de los anticonceptivos hormonales para prevenir el embarazo entre las mujeres que tenían sobrepeso u obesidad comparado a mujeres con un menor índice de masa corporal o peso. Se consideraron 12 estudios en la revisión sistemática de los cuales 1 estudio (baja calidad) corresponde a etonogestrel implante 68mg (N = 1168). En este estudio se reportó 1 embarazo, es decir en 1377 mujeres por año de uso. La mujer que quedó embarazada tenía un IMC inicial de 30,7 kg / m<sup>2</sup>. De los usuarios de implantes, el 28% tuvo sobrepeso (IMC 25 a 29,9) y 35% fueron clasificados como obesos (IMC ≥ 30).

**Analysis 21.1. Comparison 21 Implant: etonogestrel, 1 rod (68 mg), Outcome 1 Pregnancy rate per 100 woman-years by BMI group (3 years).**

Pregnancy rate per 100 woman-years by BMI group (3 years)

Study	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Enrollment %	N	Pregnancy rate
Xu 2012	18.5 to 24.9	37%	439	0
Xu 2012	25 to 29.9	28%	324	0
Xu 2012	≥ 30	35%	405	0.23

**Usinger et al (2016)**<sup>2</sup>. En esta revisión sistemática se examinó las tasas de continuación del dispositivo intrauterino (DIU) comparado a otras formas de anticoncepción en mujeres menores de 25 años. Los resultados muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la continuación de 12 meses entre el DIU (86.5%) y el implante subcutáneo etonogestrel (85,3%) (p=0.03).

La revisión sistemática tiene varias limitaciones por lo que sus resultados deben tomarse con precaución. Sólo se incluyeron los estudios publicados en inglés y se excluyeron los publicados en otros idiomas. Es posible que no se hayan captado todos los estudios relevantes, ya que se utilizaron 03 bases de datos, y no hicieron una búsqueda de literatura gris. No se incluyeron estudios que no tienen texto completo. La amplia variabilidad entre las muestras de estudio, lugar de la atención y educación sobre la anticoncepción dada a los participantes del estudio debe ser subrayada y limita la generalización de estos hallazgos a todos los adolescentes sexualmente activos.

**López et al (2015)**<sup>3</sup>. Esta revisión tuvo como objetivo determinar los efectos de los anticonceptivos hormonales (combinados orales y con solo progestina) sobre la lactancia materna y el crecimiento infantil. Se incluyeron un total de 11 estudios, de los cuales 02 se centraron en un implante solo de progestina; Uno comparó el implante etonogestrel

<sup>1</sup> Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD008452. DOI: 10.1002/14651858.CD008452.pub4.

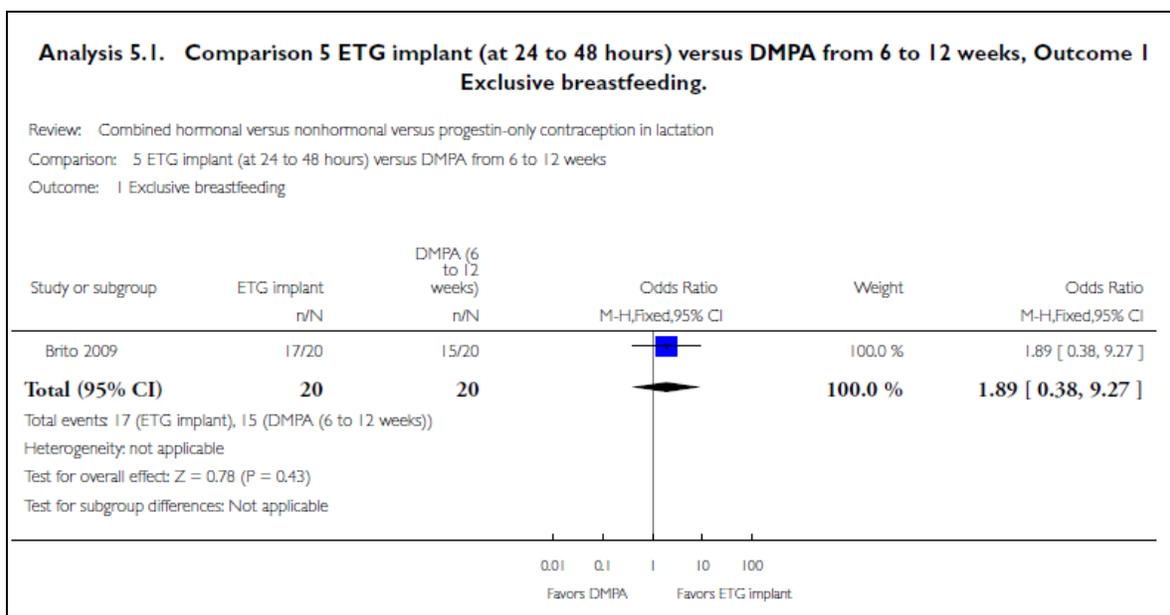
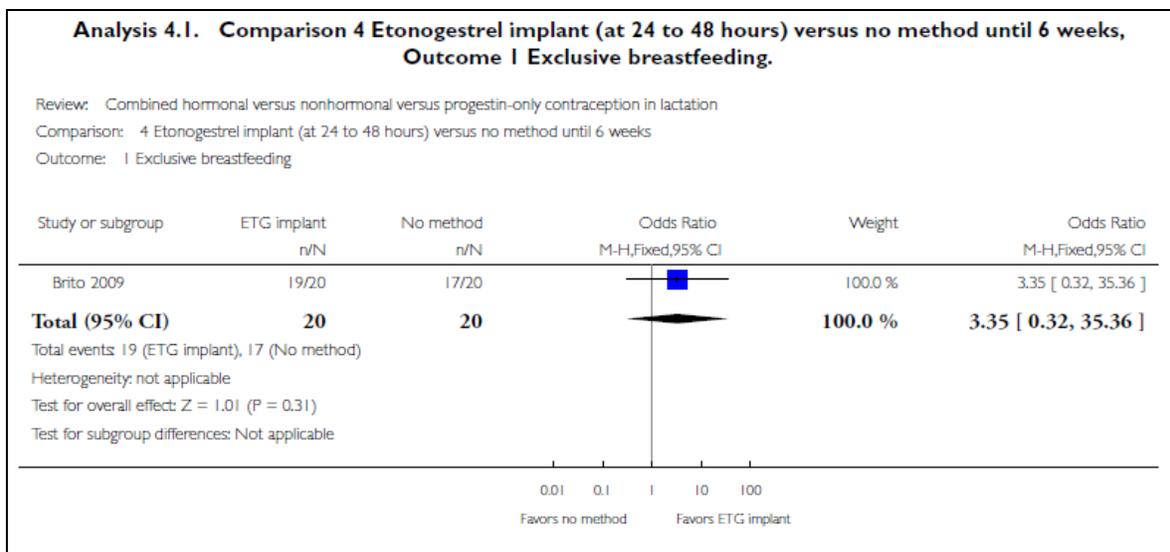
<sup>2</sup> Usinger K, Gola S, Salas M, Smaldone A, Intrauterine Contraception Continuation in Adolescents and Young Women: A Systematic Review, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* (2016), doi: 10.1016/j.jpag.2016.06.007.

<sup>3</sup> Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD003988. DOI: 10.1002/14651858.CD003988.pub2.



versus ningún anticonceptivo durante las primeras seis semanas, seguido de un inyectable solo con acetato de medroxiprogesterona (DMPA) (Brito 2009), y el otro examinó diferentes tiempos de inserción para el mismo implante etonogestrel (Gurtcheff 2011).

En Brito (2009) (n=40), los grupos de estudio no difirieron significativamente en las proporciones de mujeres que amamantaban completamente a las 6 o 12 semanas después del parto, ninguno de los participantes dejó de amamantar durante el estudio. Aquellos que no estaban amamantando completamente habían comenzado la alimentación suplementaria.

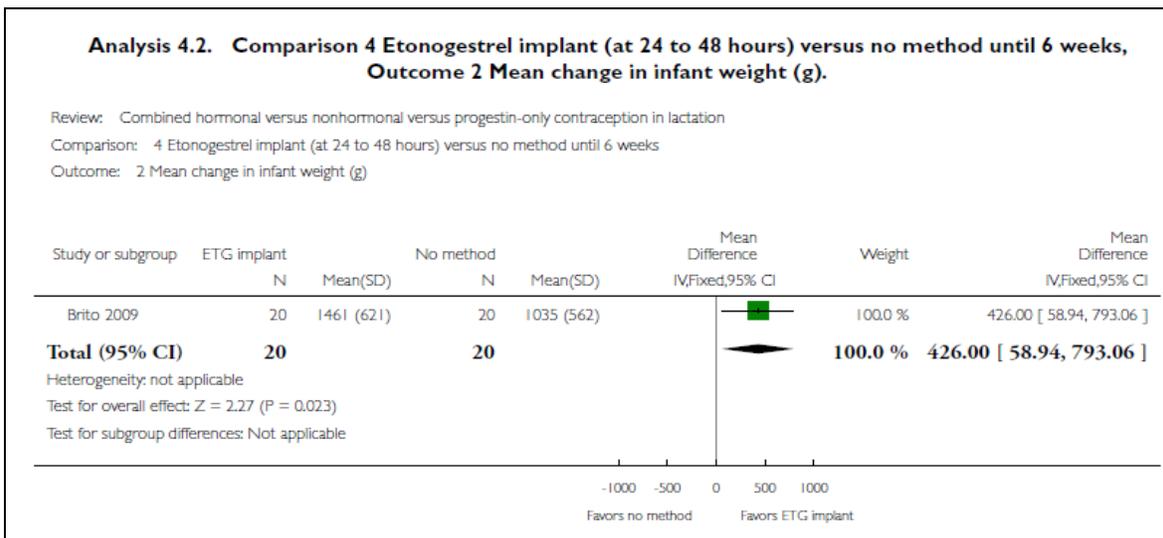


Peso del lactante:

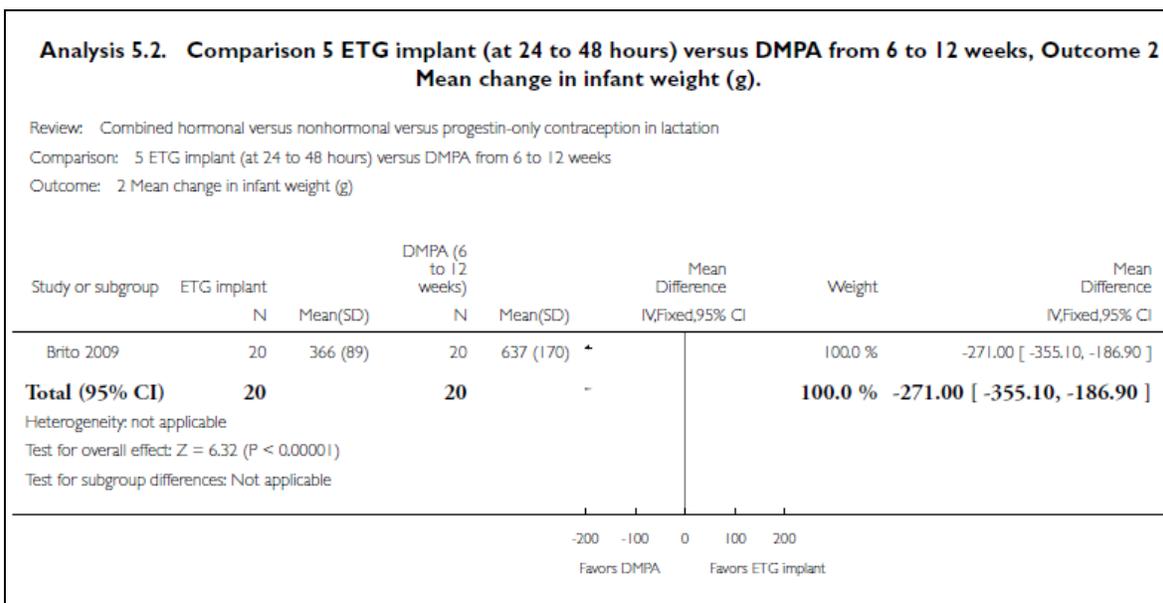
- En cuanto al cambio promedio (gramos) hasta las seis semanas fue mayor en el grupo de implantes de etonogestrel que en el grupo sin anticonceptivos (MD



426,00, IC95%: 58,94 a 793,06). El amplio IC indica imprecisión en la estimación; las desviaciones estándar fueron grandes.



- El cambio promedio entre 6 y 12 semanas fue menor para el grupo de implantes de etonogestrel que para el grupo que recibió DMPA (MD – 271.00, IC95%: -355.10 a -186.90). El reporte no proporcionó el peso actual del lactante.



En Gurtcheff (2011) (n=69), los resultados principales fueron insuficiencia de lactación y tiempo hasta la lactogénesis etapa II (secreción de leche copiosa). El tamaño de la muestra se basó en el establecimiento de la no inferioridad en esos resultados. Los márgenes de no inferioridad fueron un aumento del 15% en el fracaso de la lactancia y un adicional de ocho horas para la lactogénesis.

La diferencia entre los grupos del estudio no fue estadísticamente significativo para el fracaso de la lactancia, tiempo promedio hasta la lactogénesis o promedio de la leche materna cremosa a las seis semanas. Sin embargo, los resultados difieren de los

resultados de no inferioridad para el tiempo hasta la lactogénesis; el IC 95% superó el margen preespecificado de un adicional de 8 horas (MD -0.90 IC95% -9.90 a 8.10)

Para la lactancia materna (completa o ninguna), el investigador proporcionó los números reales para el análisis. Los grupos de inserción temprana y estándar no difirieron significativamente para la lactancia materna completa o para cualquier lactancia materna en cualquier momento. Aproximadamente la mitad de los participantes del estudio recibían lactancia materna completa a las dos semanas.

## Ensayos clínicos

**Bahamondes et al (2015).**<sup>4</sup> Realizaron un ensayo controlado aleatorizado de grupos paralelos abierto asignados 1:1 al implante de etonogestrel (3 años) o levonogestrel (5 años) con un grupo control no aleatorizado de mujeres que eligieron el DIU. Después de la colocación de los dispositivos, los seguimientos fueron a las 2 semanas, 3 y 6 meses, y semestralmente a partir de entonces durante 3 años o hasta que ocurrió el embarazo, la remoción o la expulsión del implante / DIU.

Resultados:

### Etonogestrel (ENG) comparado a levonogestrel (LNG)

La tasa de embarazo acumulada a los 3 años fue de 0,4 por 100 mujeres-año (IC95% 0,1-1,4) para cada grupo de usuarios de implantes de ENG y LNG.

### Implante comparado a dispositivo intrauterino (DIU)

La tasa de embarazo acumulada de 3 años para las usuarias de DIU fue 2.8 por mujeres-año (IC95% 1.3-6.0) que fue significativamente mayor que para las usuarias de implantes ENG y LNG combinado 0.4 por 100 mujeres-año (IC95% 0.2-1.0) (RR 5.7; IC95% 4.4-7.3; p=0.0003)

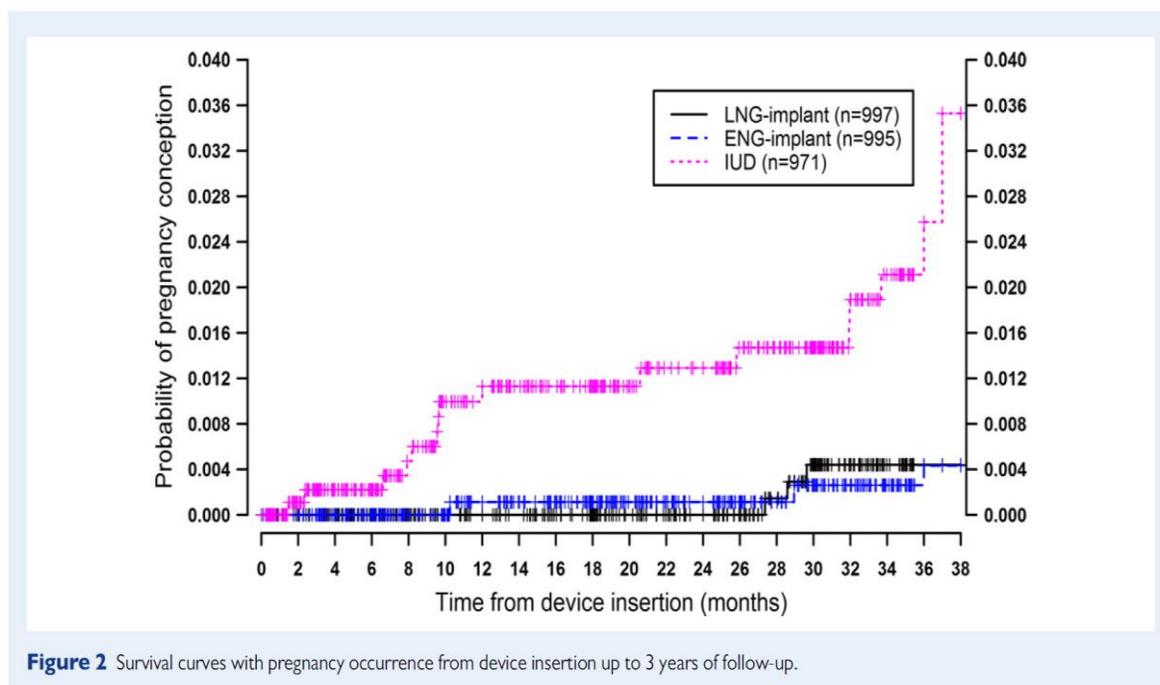


Figure 2 Survival curves with pregnancy occurrence from device insertion up to 3 years of follow-up.

<sup>4</sup> Bahamondes, L Brache V, Meirik O, A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. Human Reproduction, Vol.30, No.11 pp. 2527–2538, 2015



## En cuanto a la seguridad

Etonogestrel (ENG) comparado a levonogestrel (LNG)

Los trastornos hemorrágicos fueron la causa más frecuente de interrupción en ambos grupos de usuarias de implantes, alcanzando tasas acumulativas a los 3 años de 16,7 por 100 mujeres-año (IC95% 14,4-19,3) y 12,5 por 100 mujeres-año (IC 95% 10,5-14,9) para los implantes de ENG y LNG, respectivamente ( $P = 0,019$ ). En el 1er y 2do año no hubo diferencias en las tasa de continuación con los dos implantes. Sin embargo, al 3er año la tasa de continuación del método fue mayor en el grupo con el implante levonogestrel en comparación con el etonogestrel.

**Table I** Cumulative numbers and rates per 100 with 95% confidence limits (CL) of reason for stopping implant use in first through third years after initiation of use, and overall method discontinuation and losses to follow-up by the type of implant.

Variable	First year		Second year		Third year <sup>1</sup>	
	ENG implant	LNG implant	ENG implant	LNG implant	ENG implant	LNG implant
No. of women starting interval	995	997	857	843	717	721
Pregnancy, all	1; 0.1 (0.0–0.8)	0; 0.0	1; 0.1 (0.0–0.8)	0; 0.0	3; 0.4 (0.1–1.4)	3; 0.4 (0.1–1.4)
Medical reason for stopping implant use						
Medical reason, all	68; 7.1 (5.6–8.9)	64; 6.7 (5.3–8.5)	140; 15.2 (13.0–17.6)	110; 12.0 (10.0–14.3)	172; 19.1 (16.7–21.8)	138; 15.5 (13.3–18.1)
Bleeding problems, all	57; 6.0 (4.6–7.7)	48; 5.1 (3.9–6.7)	122; 13.4 (11.3–15.8)	87; 9.7 (7.9–11.8)	148; 16.7 (14.4–19.3)	109; 12.5 (10.5–14.9)
Other medical	11; 1.2 (0.6–2.1)	15; 1.6 (1.0–2.6)	18; 2.0 (1.3–3.2)	22; 2.4 (1.6–3.7)	24; 2.9 (1.9–4.3)	28; 3.3 (2.3–4.8)
Personal reasons for stopping implant use						
Personal reasons, all	44; 4.6 (3.5–6.2)	54; 5.8 (4.4–7.5)	98; 10.9 (9.1–13.2)	110; 12.2 (10.3–14.6)	137; 16.0 (13.7–18.6)	142; 16.4 (14.0–19.0)
Planning pregnancy	8; 0.9 (0.4–1.7)	11; 1.2 (0.7–2.2)	29; 3.5 (2.4–5.0)	29; 3.5 (2.4–5.0)	52; 6.7 (5.2–8.8)	42; 5.4 (4.0–7.2)
Other personal reason	35; 3.7 (2.7–5.1)	43; 4.6 (3.4–6.1)	67; 7.5 (5.9–9.4)	76; 8.5 (6.8–10.5)	82; 9.5 (7.7–11.7)	94; 10.9 (9.0–13.2)
Moved out of reach	1; 0.1 (0.0,0.7)	0; 0.0	2; 0.2 (0.1,1.0)	5; 0.6 (0.3,1.4)	3; 0.4 (0.1,1.2)	6; 0.7 (0.3,0.7)
Continuation rates and losses to follow-up						
Overall continuation rate	88.5 (86.3–90.3)	87.9 (85.7–89.8)	75.4 (72.6–78.0)	77.2 (74.4–79.7)	12.1 (5.2–22.0)	52.0 (41.8, 61.2)
Lost to follow-up	24; 2.5 (1.7–3.8)	35; 3.6 (2.6–5.0)	38; 4.3 (3.1–5.8)	53; 5.8 (4.5–7.6)	65; 8.1 (6.4–10.2)	115; 14.4 (12.1–17.1)
Released from follow-up	0; 0.0	0; 0.0	0; 0.0	0; 0.0	0; 0.0	0; 0.0

ENG, etonogestrel; LNG, levonogestrel.

<sup>1</sup>Third year corresponds to the time period of 25th through 38th months, see text.

**Table II** Numbers and GEE estimates of occurrence of symptoms, signs and conditions during use of ENG and LNG implants, and ratio of estimate with 95% CL.

Symptoms, signs, conditions	ENG implant		LNG implant		RR <sup>2</sup> (95% CI)	P-value
	No. with ≥ 1 complaint <sup>1</sup>	Risk estimate, per 100 <sup>2</sup>	No. with ≥ 1 complaint <sup>1</sup>	Risk estimate per 100 <sup>2</sup>		
Headache	593	31.3	574	31.9	1.0 (0.89–1.08)	0.72
Dizziness	443	17.9	432	18.9	0.9 (0.83–1.07)	0.37
Acne	450	17.3	423	18.7	0.9 (0.81–1.05)	0.22
Lower abdominal pain	501	20.2	452	22.1	0.9 (0.81–1.03)	0.14
Amenorrhoea	387	18.7	464	15.2	1.2 (1.08–1.41)	0.001
Irregular bleeding	856	48.7	858	48.3	1.0 (0.95–1.07)	0.76
Heavy bleeding	352	13.0	393	11.6	1.1 (0.97–1.29)	0.11
Prolonged bleeding	559	22.6	568	22.0	1.0 (0.93–1.14)	0.58
PID	12	0.2	12	0.2	1.1 (0.47–2.48)	0.85

<sup>1</sup>The number of women in whom the symptom, sign or condition was reported on at least at one of the follow-up visits.

<sup>2</sup>Binomial GEE model with log and identity links, model with study group only.

ENG: etonogestrel; LNG: levonogestrel.

Implante comparado a dispositivo intrauterino (DIU)

La frecuencia de cefalea y mareos no fue significativamente diferente entre los usuarios de implantes y DIU ( $P = 0,16$  y  $0,77$ , respectivamente), el acné y las irregularidades hemorrágicas fueron más frecuentes entre los usuarios de implantes ( $P < 0.0001$ ) mientras



que el sangrado intenso y el dolor abdominal inferior ocurrían con mayor frecuencia entre las usuarias de DIU que las usuarias de implantes ( $P < 0,0001$ ).

**Table III** Numbers and GEE estimates of occurrence of symptoms, signs and conditions during use of contraceptive implants (ENG and LNG) and TCU380A IUD, and ratios of GEE estimate with 95% CIs of implant versus IUD.

Symptoms, signs, conditions	ENG and LNG implants		TCU380A IUD		RR <sup>2</sup> (95% CI)	P-value
	No. with $\geq 1$ complaint <sup>1</sup>	Risk estimate, per 100 <sup>2</sup>	No. with $\geq 1$ complaint <sup>1</sup>	Risk estimate, per 100 <sup>2</sup>		
Headache	1167	31.6	517	33.6	0.9 (0.88–1.02)	0.16
Dizziness	875	18.4	388	18.7	1.0 (0.88–1.10)	0.77
Acne	873	18.0	313	13.1	1.4 (1.20–1.56)	<0.000
Lower abdominal pain	953	21.2	594	35.8	0.6 (0.54–0.65)	<0.000
Amenorrhoea	851	16.9	84	2.7	6.3 (5.00–8.33)	<0.000
Irregular bleeding	1714	48.5	378	13.66	3.6 (3.23–4.00)	<0.000
Heavy bleeding	745	12.3	484	23.9	0.5 (0.47–0.58)	<0.000
Prolonged bleeding	1127	22.3	417	19.0	1.2 (1.05–1.30)	0.002
PID	24	0.2	26	0.7	0.3 (0.18–0.58)	0.000

<sup>1</sup>The number of women in whom the symptom, sign or condition was reported on at least at one of the follow-up visits.

<sup>2</sup>Binomial GEE model with log and identity links, model with study group only.

ENG: etonogestrel; LNG: levonorgestrel.

**Máximo et al. (2015)<sup>5</sup>** Realizaron un estudio transversal con la finalidad de determinar los umbrales de dolor en usuarias de diferentes anticonceptivos hormonales. Las usuarias entrevistadas fueron seguidas mediante la aplicación de un cuestionario semiestructurado, incluyendo una evaluación psicométrica.

El estudio reportó que las usuarias de anticonceptivos que liberan continuamente etonogestrel (implante subcutáneo, anillo vaginal) o levonorgestrel (dispositivos intrauterinos) tuvieron umbrales de dolor más altos.

**TABLE 3**

Pain thresholds and hormonal levels according to the category of hormonal contraceptive.

Contraceptive	n	Algometry			E <sub>2</sub>	P	T
		Forearm	Right abdomen	Left abdomen			
Non users	89	2.62 ± 0.92	1.78 ± 0.77	1.73 ± 0.70	120.0 ± 90.6	3.7 ± 5.1	29.1 ± 13.2
COC-30	31	2.53 ± 0.76 (.62)	1.58 ± 0.64 (.43)	1.60 ± 0.74 (.14)	56.3 ± 67.9 ( $<.01^a$ )	0.8 ± 1.8 ( $<.01^a$ )	24.6 ± 9.7 (.05 <sup>a</sup> )
COC-20	28	2.66 ± 0.95 (.49)	1.86 ± 0.77 (.41)	1.82 ± 0.77 (.69)	60.8 ± 72.8 ( $<.01^a$ )	0.3 ± 0.2 ( $<.01^a$ )	24.3 ± 10.2 (.04 <sup>a</sup> )
CIC	28	2.70 ± 0.82 (.72)	1.65 ± 0.58 (.66)	1.63 ± 0.58 (.45)	118.2 ± 153.4 (.83)	0.4 ± 0.2 ( $<.01^a$ )	22.2 ± 4.8 ( $<.01^a$ )
CCVR	12	2.88 ± 1.01 ( $<.01^a$ )	2.25 ± 1.01 ( $<.01^a$ )	2.30 ± 1.01 ( $<.01^a$ )	39.7 ± 8.5 ( $<.01^a$ )	0.3 ± 0.1 ( $<.01^a$ )	28.5 ± 11.4 (1.0)
DMPA	24	2.92 ± 1.03 (.14)	1.79 ± 0.59 (.65)	1.78 ± 0.63 (.86)	50.2 ± 33.2 ( $<.01^a$ )	0.8 ± 0.8 ( $<.01^a$ )	21.5 ± 3.2 ( $<.01^a$ )
DSG	26	2.88 ± 0.93 (.23)	2.02 ± 0.72 (.22)	1.98 ± 0.78 (.36)	67.3 ± 40.5 (.02 <sup>a</sup> )	0.3 ± 0.1 ( $<.01^a$ )	25.4 ± 11.1 (.26)
ETG	13	3.24 ± 0.87 (.06)	2.59 ± 1.07 ( $<.01^a$ )	2.65 ± 0.95 ( $<.01^a$ )	97.5 ± 100.8 (.80)	0.3 ± 0.1 ( $<.01^a$ )	25.0 ± 8.4 (.64)
LNG	26	2.88 ± 1.01 (.08)	2.25 ± 1.01 ( $<.01^a$ )	2.30 ± 1.01 (.01 <sup>a</sup> )	124.0 ± 113.4 (1.0)	1.8 ± 3.6 (.12)	27.3 ± 10.2 (.99)

Note: Values are mean ± SD (P value for the comparison with nonusers). COC-30 = combined oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol + 150 µg levonorgestrel); COC-20 = combined oral contraceptive (20 µg ethinylestradiol + 150 µg levonorgestrel); CIC = combined injectable contraceptive (50 mg norethisterone enantate plus 5 mg E<sub>2</sub> valerate); CCVR = combined contraceptive vaginal ring (ethinylestradiol + etonogestrel, releasing 0.015 mg and 0.120 mg/d, respectively); ETG = etonogestrel implants; LNG = levonorgestrel-releasing IUD.

<sup>a</sup> Significant in comparison with nonusers.

Máximo. Hormonal contraceptives and pain thresholds. *Fertil Steril* 2015.

<sup>5</sup> Máximo MM, et al. Low-dose progestin-releasing contraceptives are associated with a higher pain threshold in healthy women. *Fertility and Sterility*® Vol. 104, No. 5, November 2015 0015-0282/\$36.00



**Gariepy et al. (2015)**<sup>6</sup> Realizaron un estudio para evaluar el costo efectividad de la inserción inmediata versus retardada (6 semanas) del implante de etonogestrel. Los resultados mostraron que la inserción inmediata posparto del implante anticonceptivo es costo-efectivo en la prevención de los embarazos no deseados, y debe proporcionarse a las mujeres que soliciten esta forma de anticoncepción.

**Di Carlo et al. (2015)**<sup>7</sup>. Realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de evaluar el perfil menstrual en usuarias de etonogestrel implante y la posible correlación con variables antropométricas y biológicas. 86 mujeres completaron al menos 6 meses de seguimiento.

Los datos relacionados con los patrones de sangrado se resumieron en un formato adecuado en el que se identificaron y evaluaron variables de sangrado médicamente relevantes durante períodos consecutivos de 90 días que denominaron períodos de referencia (PR) que corresponden a intervalos entre las visitas de seguimiento. Este último tuvo lugar tres (PR1 = 0-89 d), seis (PR2 = 90-179 d), nueve (PR3 = 180-269 d) y 12 meses después de la inserción del implante (PR4 = 270-360 d).

La caracterización de los tipos clínicamente importantes de patrones de sangrado fue en base a las recomendaciones de la OMS:

- Amenorrea: ausencia de sangrado o manchas durante todo el período de referencia de 90 días (PR 90-d);
- Sangrado infrecuente: menos de tres episodios de sangrado en un PR de 90 días, excluida la amenorrea;
- Sangrado normal: 3-5 episodios de sangrado-manchado en un PR 90-d
- Sangrado frecuente: más de cinco episodios de sangrado en un PR 90-d;
- Sangrado prolongado: cualquier episodio de sangrado-manchado (ininterrumpido) con una duración de más de 14 días en el PR 90-d.

En este estudio, la amenorrea, el sangrado infrecuente y el sangrado normal fueron considerados como "hemorragia con perfil favorable"; el sangrado frecuente y sangrado prolongado fueron considerados como "perfil de sangrado desfavorable". De hecho, según la definición de la OMS, de 3-5 sangrados /episodios de detección en un PR de 90 d se consideran normales

Resultados:

68 mujeres (79%) mostraron un perfil menstrual favorable (Grupo A), mientras que 18 (21%) tuvieron un perfil menstrual desfavorable (Grupo B). Los pacientes del grupo B tuvieron menor IMC basal que los pacientes del grupo A.

El perfil menstrual sobre los cuatro PR se muestran en la tabla de la siguiente manera: Durante PR1, el perfil de hemorragia más frecuentemente observado fue amenorrea (70% de los pacientes), mientras que en PR2 y PR4, los patrones más frecuentes fueron el sangrado infrecuente (37% y 36% de participantes, respectivamente); el 35% de los pacientes informó sangrado normal durante el PR3. El sangrado frecuente fue 16.3% en PR1 y PR2 y 10% en PR3 y PR4

<sup>6</sup> Gariepy AM, Duffy JY, Xu X. Cost-Effectiveness of Immediate Compared With Delayed Postpartum Etonogestrel Implant Insertion. *Obstet Gynecol.* 2015 July ; 126(1): 47–55.

<sup>7</sup> Di Carlo, Guida M, De Rosa, Sansone A, Gargano V, Cagnacci A, Nappi C. Bleeding profile in users of an etonogestrel sub-dermal implant: effects of anthropometric variables. An observational uncontrolled preliminary study in Italian population. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jun;31(6):491-4.



Table 1. Bleeding profile of total population during 12 months of treatment.

Bleeding profile	RP1 (N=86)	RP2 (N=86)	RP3 (N=80)	RP4 (N=78)
Amenorrhea	60 (69.8)	22 (25.6)	22 (27.5)	22 (28.2)
Infrequent bleeding	8 (9.3)	32 (37.2)	16 (20.0)	28 (35.9)
Normal bleeding	2 (2.3)	12 (14.0)	28 (35.0)	18 (23.1)
Frequent bleeding	14 (16.3)	14 (16.3)	8 (10.0)	8 (10.3)
Prolonged bleeding	2 (2.3)	6 (7.0)	6 (7.5)	2 (2.6)

Values are given as *n* (%). RP, reference period. Bleeding patterns were defined per 90-d periods from the implant placement to 12 months.

**Braga et al (2015)<sup>8</sup>**. Realizaron un pequeño ensayo controlado aleatorizado con la finalidad de evaluar el efecto del implante etonogestrel inmediatamente después del parto sobre la cantidad de leche ingerida por los recién nacidos (RN) en las primeras seis semanas después del parto. Se incluyeron a 24 mujeres después del parto y sus recién nacidos que fueron asignadas al azar en dos grupos: Grupo implante (Etonogestrel implante insertado dentro de las 48 horas después del parto) y el grupo control (ausencia del método anticonceptivo).

El resultado principal fue la cantidad de leche materna ingerida por el niño en las primeras seis semanas después del nacimiento. Las mujeres recibieron 5g y 10g de deuterio (D2O) oralmente en el día de la aleatorización (día 0) y en el día 29 del estudio, respectivamente. La cantidad de leche materna ingerida por los RN fue estimada por la cantidad de D2O ingerida por los RNs a través de la lactancia materna. El método de administración de D2O a las madres por vía oral y la evaluación de la sustancia en la saliva es válida y segura en la evaluación de la ingesta de leche materna sin efectos negativos sobre las mujeres o sus RNs

Resultados:

La mediana de la ingesta de leche materna por los RNs después de las dos dosis de D2O fue similar entre los grupos (primera dosis de D2O [Implante: 340 mL / día (240-420 mL / día) vs. Control: 330 mL / día (300-530 mL / Día),  $p = 0,54$ ; diferencia no significativa]; Segunda dosis de D2O [Implante: 845 mL / día (770-980 mL / día) frente a Control: 785 mL / día (680-980 mL / día),  $p = 0,63$ ; diferencia no significativa].

La tasa de lactancia materna exclusiva y el peso de los RNs fueron similares entre los grupos en las primeras 6 semanas posparto.

En base a estos resultados etonogestrel no alteraría el volumen de la leche materna ingerida por los recién nacidos en las primeras seis semanas.

**McNicholas et al (2015)<sup>9</sup>** Realizaron un estudio de cohorte prospectivo con la finalidad de evaluar la efectividad de los implantes anticonceptivos y el DIU hormonal 52 mg más allá de la actual aprobación de la FDA cuya duración es de 3 y 5 años respectivamente.

De las 237 mujeres entre 18-45 años que usaron el implante etonogestrel.

- 123 mujeres usaron etonogestrel implante por  $\geq 1$  año adicional y 34 mujeres por 2 años adicionales más allá de los 3 años del período de aprobación por la FDA (mediana de la duración del uso prolongado 12.5 meses adicionales, rango 5.1-40.5 meses).
- No hubo diferencias significativas en las medianas de los niveles séricos de etonogestrel a través de los 3 grupos con índice de masa corporal (29%, peso

<sup>8</sup> Braga G. et al. Immediate postpartum initiation of etonogestrel-releasing implant: A randomized controlled trial on breastfeeding impact. *Contraception* xx (2015) xxx-xxx

<sup>9</sup> McNicholas, Colleen et al. "Use of the Etonogestrel Implant and Levonorgestrel Intrauterine Device Beyond the U.S. Food and Drug Administration-Approved Duration." *Obstetrics and gynecology* 125.3 (2015): 599-604. *PMC*. Web. 21 Nov. 2016.



normal; 25% sobrepeso; 46% obesidad) al final de la duración de uso aprobada por la FDA.

- La mediana del nivel de etonogestrel fue 188,8 pg / mL (rango 63.8 – 802.6) a los 3 años y 177 pg / mL (rango 67.9 – 470.5) a los 4 años.
- No se documentaron embarazos con el uso prolongado del implante etonogestrel

**Guiahi M. et al (2015)<sup>10</sup>** Realizaron un pequeño ensayo aleatorizado para evaluar el uso de anticonceptivos orales (ACO) para el tratamiento de sangrado molesto que se presentan  $\geq 7$  días consecutivos en usuarias del implante de etonogestrel. 32 mujeres fueron asignadas al azar al régimen de la píldora anticonceptiva oral (combinación de levonorgestrel 150 mcg y etinilestradiol 30 mcg) versus placebo durante 14 días.

Resultados:

Se reportó cese de la hemorragia durante el tratamiento en el 87,5% con régimen de ACO frente al 37,5% con placebo ( $p < 0,01$ , NNT 2)

Sin embargo, las mujeres del grupo de tratamiento de ACO con cesación de sangrado durante el tratamiento, el 85,7% presentó recidiva hemorrágica dentro de los 10 días posteriores al tratamiento.

**Berenson A. et al (2015)<sup>11</sup>** Realizaron un estudio de cohortes retrospectivo que usó los registros de los reclamos de seguro de salud 2007-2011 de la base de datos Clinformatics™ DataMart. Esta base contiene información sobre más de 45 millones de personas de EEUU, de las cuales aproximadamente el 80% compra su seguro de salud a través de su empleador.

El objetivo del estudio fue evaluar las tasas de complicación y continuación que se presentan con el uso del sistema intrauterino levonorgestrel (SIU-LNG) comparado a etonogestrel (ENG) implante en mujeres de 15-44 años de edad.

Fueron incluidas al estudio las mujeres que tenían insertados el SIU\_LNG ( $n = 79.920$ ) o ENG implantes ( $n = 7.374$ ) y tenían cobertura de seguro durante 12 meses después de la inserción. Los reclamos por complicaciones fueron examinados 12 meses después de la inserción, o hasta el retiro del dispositivo dentro de cada uno de los tres grupos de edad.

Las complicaciones más frecuentes con ambos métodos se relacionaron con la menstruación anormal, que era más probable que ocurriera entre las usuarias de implantes de ENG. En general, el 83-88% de toda la muestra utilizó el método elegido durante al menos 12 meses. Las probabilidades de continuación fueron similares para ambos métodos entre los adolescentes, pero los implantes ENG fueron más propensos a ser eliminados prematuramente entre las mujeres de 20 a 24 años (OR 1,21, IC95%: 1,06-1,39) y de 25 a 44 años (OR 1,49 IC95%: 1,35-1,64).

### **Conclusiones:**

A la fecha no se ha encontrado nueva información disponible que implique modificación de la opinión emitida que justifica la utilización del mencionado medicamento en las condiciones indicadas en el Informe Técnico N° 137-2015-DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA.

<sup>10</sup> Guiahi M, McBride M, Sheeder J, Teal Stephanie. Short-Term Treatment of Bothering Bleeding for Etonogestrel Implant Users Using a 14-Day Oral Contraceptive Pill Regimen. *Obstetrics & Gynecology* Vol. 126, No. 3, September 2015.

<sup>11</sup> Berenson AB, Tab A, Hirth JM. Complications and continuation rates associated with two types of long-acting contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 June; 212(6): 761.e1-761.e8. doi:10.1016/j.ajog.2014.12.028