



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
INNOVACIÓN TECNOLÓGICA QUE
CONDUCE A UNA LIBERACIÓN MODIFICADA
DEL ACTIVO DE INTERÉS TERAPÉUTICO.**

Autor: Patricia Alegre Espinosa

Tutor: D^a María Esther Gil Alegre

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

I. Resumen	3
II. Introducción y antecedentes	4, 5, 6
III. Objetivos	6
IV. Metodología	6, 7
V. Resultados y discusión	7
<u>V.I. Implante subcutáneo (Implanon NXT®)</u>	8
Mecanismo de acción	9
Inserción/extracción	9
Eficacia clínica y seguridad	11
<u>V.II. Dispositivo intrauterino o DIU (Mirena®, Jaydess®, Kyleena®)</u>	13
Estructura y composición	13
Mecanismo de acción	14
Inserción/extracción	15
Eficacia clínica y seguridad	16
VI. Conclusiones	19
VII. Bibliografía	20

I. RESUMEN

La innovación en el sector farmacéutico constituye una parte fundamental en la evolución de las terapias y el desarrollo de medicamentos que permitan mejorar la calidad de vida. Con dicho fin, la tecnología farmacéutica ha conseguido llevar a cabo modificaciones de la liberación del principio activo alcanzando así medicamentos de mayor interés terapéutico como los Anticonceptivos Reversibles de Larga Duración, estudiados en el presente Trabajo de Fin de Grado.

La molestia que supone la necesidad de administrar diariamente una dosis, así como la menor frecuencia de efectos adversos, está provocando cambios en el patrón de utilización de los métodos anticonceptivos, a favor de los implantes subcutáneos y los dispositivos intrauterinos, los cuales están ganando día a día mayor aceptación.

En la presente revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda informativa sobre los sistemas de larga duración comercializados en España: Implanon NXT® (implante subcutáneo) así como Mirena®, Jaydess® y Kyleena® (dispositivos intrauterinos). Se han estudiado detenidamente los aspectos más importantes de cada uno, como la estructura que permite modificar la liberación del principio activo, así como el mecanismo de acción basado en la liberación de la hormona etonogestrel, en el caso del implante subcutáneo, y levonorgestrel, en el caso de los dispositivos intrauterinos. Además, se han estudiado las técnicas de inserción y extracción, y se ha llevado a cabo un estudio de la eficacia clínica y la seguridad, en el que se determinan los criterios más beneficiosos de dichos sistemas, y las ventajas y avances que han supuesto frente a la terapia anticonceptiva convencional.

Tras estudiar detenidamente los Anticonceptivos Reversibles de Larga Duración, se concluye que estos sistemas suponen una evolución en la terapia contraceptiva, al presentar una mayor protección frente al embarazo no deseado y mejorar la salud de las pacientes al producir menos efectos adversos y permitir un mejor control del sangrado uterino. Todo ello debido, en gran parte, a la modificación de la liberación del principio activo que permite conseguir una mayor tasa de continuación y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Palabras clave: tecnología anticonceptiva, implante contraceptivo, etonogestrel, dispositivo intrauterino, levonorgestrel.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

La innovación puede definirse como un proceso que consiste en “la búsqueda, el descubrimiento, la experimentación, el desarrollo, y la adopción de nuevos productos y nuevos procesos”. No se trata de duplicación, sino de evolución. Implica la ruptura del estado estacionario y el inicio de un proceso de desarrollo. Gracias a los avances tecnológicos experimentados en los últimos años, se han producido constantes innovaciones prácticamente en todas las disciplinas, como es el caso de la tecnología farmacéutica.

El economista austriaco Joseph Schumpeter afirmó, en su **teoría de la innovación**, que el continuo uso de la investigación lleva al desarrollo, y que debe llevarse a cabo con el fin de buscar algo nuevo o buscar nuevas formas o nueva calidad de un bien ya existente. Ambos aspectos representan la búsqueda de innovaciones en I+D dentro del tratamiento de enfermedades, puesto que la tecnología actual favorece y facilita el descubrimiento de nuevos fármacos, así como la mejora del medicamento convencional simplificando la posología, mejorando el perfil farmacocinético, e incluso reduciendo los efectos adversos.

La innovación puede abarcar muchas dimensiones distintas, por lo que es un error medir el grado de innovación de un medicamento con un único indicador. En la Tabla 1 se presentan algunos de los numerosos atributos que se deben tener en cuenta en el **sector farmacéutico** a la hora de hablar de la innovación, agrupados en tres categorías generales.

Innovaciones en el sector farmacéutico

Efectos beneficiosos para la salud

- Tratamiento de nueva enfermedad o indicación.
- Mejora de la calidad o esperanza de vida.
- Tratamiento más rápido.
- Disminución reacciones adversas o mejora de la tolerabilidad.
- Interacción con otros fármacos
- Subpoblación tratada.

Comodidad para los pacientes (que con frecuencia se vincula a mejores resultados de salud).

Otros efectos beneficiosos para la sociedad:

- Mejora de la productividad.
- Liberación de otros recursos sanitarios.

Tabla 1. Innovaciones en el sector farmacéutico.

Estos avances son en gran parte posibles debido a las denominadas **formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM)**. De acuerdo con la Real Farmacopea Española, las FFLM son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía.

La farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos en el organismo y permite prever su concentración en la biofase, en función de la dosis y del tiempo transcurrido desde su administración. La concentración alcanzada en la biofase está condicionada y varía a lo largo del tiempo como resultado de un equilibrio dinámico entre lo que se llama la serie LADME: liberación del fármaco desde su forma farmacéutica, absorción del mismo, distribución y eliminación (que consta del metabolismo y la excreción). De esta forma, al modificar la liberación de un determinado fármaco, se varía la concentración y el tiempo que éste reside en el lugar de acción.

La biodisponibilidad depende de la liberación del fármaco en los líquidos fisiológicos del lugar de absorción, su estabilidad en dichos líquidos, su permeabilidad y su metabolismo presistémico, entre otros. Con el fin de prever la eficacia del fármaco tras su administración, el método más empleado consiste en elaborar una curva de concentración plasmática-tiempo como la recogida en la Figura 1.

Cuando se administra un fármaco por vía oral, las curvas concentración plasmática-tiempo muestran que al cabo de un tiempo el fármaco se elimina, por lo que los niveles plasmáticos restantes no son suficientes para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Por ello, se debe administrar una nueva dosis del fármaco, para tratar de mantener los niveles plasmáticos eficaces, gracias al establecimiento de una pauta posológica durante el tratamiento. Si el fármaco se utiliza de forma esporádica, no tendría mayor importancia el hecho de que los efectos sean menos duraderos. Sin embargo, cuando el fármaco se utiliza en un tratamiento continuado, la corta semivida del mismo podría suponer un problema, por la necesidad de una mayor frecuencia de muestreo. Al no presentar niveles plasmáticos constantes en dicho tratamiento, se debe ajustar la posología para que la siguiente dosis alcance concentraciones por encima de la mínima eficaz pero por debajo de la máxima tolerada. Los desajustes podrían dar lugar a la ausencia del efecto farmacológico o en contraposición, la presencia de efectos secundarios.

Con el fin de resolver estos problemas surgen las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada, que permiten, tras una sola administración, alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces de manera prolongada en el tiempo, en el lugar adecuado, sin alcanzar niveles tóxicos. Así, las posibilidades de alteraciones en el ajuste de la posología se ven reducidas, aumentando el éxito del tratamiento.

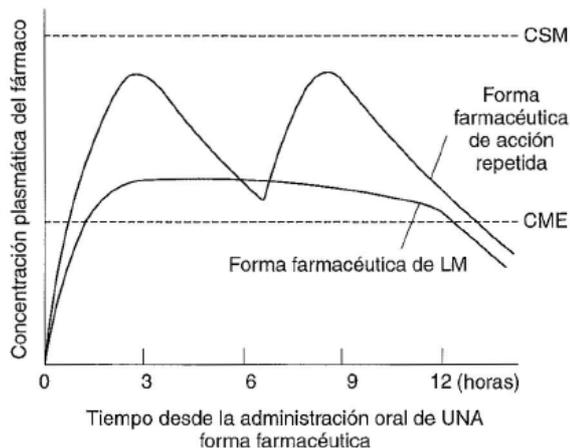


Figura 1. Curvas de concentración plasmática-tiempo, obtenidas tras la administración de a) dos dosis de una forma farmacéutica convencional y b) una dosis de una FFLM del mismo fármaco. CSM, concentración segura máxima; CME, concentración mínima eficaz

Para estudiar y comprender estos conceptos, **la revisión se centrará en la terapia anticonceptiva**, y cómo gracias a la tecnología farmacéutica se ha podido evolucionar desde la forma convencional hasta los actuales Anticonceptivos Reversibles de Larga Duración.

III. OBJETIVOS.

La finalidad de la presente revisión bibliográfica es poner de relieve las innovaciones tecnológicas que permiten modificar la liberación de los fármacos, permitiendo así una mayor comodidad, eficacia y seguridad del tratamiento. Para ello, el trabajo se centra en diversos tratamientos anticonceptivos, describiendo algunos ejemplos de dicho campo.

Asimismo, se ha realizado una comparativa entre dichas terapias, permitiendo establecer las ventajas y desventajas de las mismas, reflejando la importancia de las innovaciones en la tecnología farmacéutica para poder controlar la liberación de los fármacos según las necesidades requeridas.

IV. METODOLOGÍA.

Con el propósito de localizar la información de interés sobre el tema en cuestión, se ha emprendido una sistemática búsqueda documental en diversas bases de datos como PubMed, Scielo, Google Scholar, CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y Science Direct. La búsqueda se centró en artículos en inglés y español, publicados en revistas indexadas, donde se estudia con mayor profundidad el tema tratado en este trabajo.

Además de las bases de datos, se ha hecho uso del temario impartido en asignaturas pertenecientes al Grado en Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, como Tecnología Farmacéutica, Farmacología, Biofarmacia y Farmacocinética.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La **tecnología anticonceptiva** se trata de métodos o procedimientos que previenen el embarazo en mujeres sexualmente activas, ya sean ellas mismas o sus parejas quienes los usen. Con el fin de permitir a las personas alcanzar sus metas reproductivas de forma segura y eficaz para su salud y de acuerdo a su situación, los métodos anticonceptivos deben cumplir con algunos requisitos:

- **Eficacia:** Se puede evaluar la eficacia durante el uso ideal del método, que considera que los embarazos producidos se deben a un fallo intrínseco del anticonceptivo. También se puede evaluar durante el uso típico o habitual, que incluye todos los embarazos que se producen durante el uso incorrecto o no sistemático del método, incluyendo los fallos técnicos del método. En general, la eficacia se expresa como el número de embarazos que se producen en 100 mujeres durante un año de uso del método anticonceptivo.
- **Seguridad:** La inocuidad para los usuarios de los métodos anticonceptivos, cuyo uso no debe provocar efectos adversos que impliquen riesgos para la salud de la o el usuario/a. En ocasiones, algunos anticonceptivos tienen efectos benéficos para la salud de quienes los usan (prevención de infecciones de transmisión sexual con el uso adecuado del preservativo masculino, prevención de ciertos cánceres genitales con el uso de anticoncepción hormonal combinada, etc.)
- **Aceptabilidad:** Se debe tener en cuenta que lo que para algunas personas es una ventaja, para otras es una desventaja, ya que presentan percepciones diferentes de los métodos.
- **Fácil uso:** Un uso fácil del método hace más probable que éste pueda ser utilizado por una mayor cantidad de usuarios.
- **Disponibilidad:** Es muy importante que los métodos anticonceptivos estén al alcance de los potenciales usuarios.
- **Reversibilidad:** Consiste en la recuperación de la fertilidad tras la suspensión del método. Este aspecto es imprescindible para aquellos usuarios que desean postergar el primer embarazo o prolongar el intervalo intergenésico, mientras que otras parejas pueden desear métodos permanentes.
- **Bajo Costo:** El coste debe ser tal que permita la accesibilidad a todo tipo de usuarios.

La investigación sobre los mecanismos que controlan la liberación del principio activo ha contribuido en el desarrollo de métodos anticonceptivos con alta eficacia, seguridad y aceptabilidad, como es el caso del implante subcutáneo o el dispositivo intrauterino.

V.I. Implante subcutáneo (Implanon NXT®)

Implanon NXT® es un implante subcutáneo que libera etonogestrel actuando como anticonceptivo hormonal de larga duración. Consta de una varilla de color blanquecino de 40 mm de largo y 2 mm de diámetro. Es no biodegradable, blando y flexible. A diferencia de Implanon® (implante anteriormente comercializado), Impanon NXT® es radiopaco y cuenta con un aplicador que le permite facilitar su inserción. Por lo demás, ambos son idénticos.

Como se muestra en la Figura 2, el implante está conformado por un núcleo de:

- 43 mg de copolímero de acetato de vinilo-etileno (28% acetato de vinilo). Es lo que se denomina tecnología EVA, un material biocompatible pero no biodegradable. Así se permite su uso a largo plazo en el ser humano, pero obliga a ser extraído una vez finalizada su vida útil.
- 68 mg de etonogestrel, progestina esteroidea que le confiere la actividad anticonceptiva.
- 15 mg de sulfato de bario, el cual facilita su localización mediante técnicas de imagen como radiografía, ecografía, tomografía computerizada y resonancia magnética. En caso de no hallar el implante en el sitio de inserción, estos métodos permiten su localización.

Además, presenta una cubierta de 15mg de copolímero de acetato de vinilo-etileno (15% acetato de vinilo) el cual permite formar una membrana de control de la velocidad de liberación del principio activo de interés.



Figura 2. Esquema del implante subcutáneo de etonogestrel (Implanon NXT®).

Los primeros cuatro días tiene una rápida liberación del principio activo, alcanzando niveles suficientes para inhibir la ovulación desde el primer día tras la inserción. Poco a poco, el índice de liberación va descendiendo y estabilizándose, siendo de 60-70 µg/día en la semana 5 y 6, y disminuye aproximadamente hasta 35-45 µg/día al final del primer año, 30-40 µg/día al final del segundo año y a 25-30 µg/día al final del tercer año.

Mecanismo de acción.

Como se ha citado anteriormente, Implanon NXT contiene etonogestrel, un metabolito biológicamente activo de desogestrel (progestágeno ampliamente utilizado en anticonceptivos orales). Deriva de la 19-nortestosterona y se une con elevada afinidad a los receptores de la progesterona de los órganos diana. De esta forma permite llevar a cabo el principal efecto anticonceptivo de este método: la inhibición de la ovulación mediante la inhibición a nivel hipofisario de la liberación de FSH (hormona foliculoestimulante) y LH (hormona luteinizante). Esto conlleva a una disminución del nivel de progesterona y estradiol liberado por el ovario, lo cual impide que el cuerpo lúteo esté presente.

Además de su efecto principal, existe un efecto añadido basado en el aumento de la secreción de moco cervical espeso, aumentando su viscosidad gracias a la administración de progestinas, lo cual dificulta el paso de los espermatozoides.

Inserción/Extracción.

El implante debe ser insertado por vía subcutánea justo bajo la piel en la cara interna de la parte superior del brazo (ver Figura 3), con anestesia local, evitando el canal entre el músculo bíceps y tríceps. Una vez en el interior, puede permanecer durante tres años. Pasado este tiempo, y si la usuaria no lo ha solicitado antes por algún motivo personal, deberá realizarse la extracción del mismo. Tras la extracción, la inserción inmediata de un nuevo implante mantendrá una protección anticonceptiva continuada.

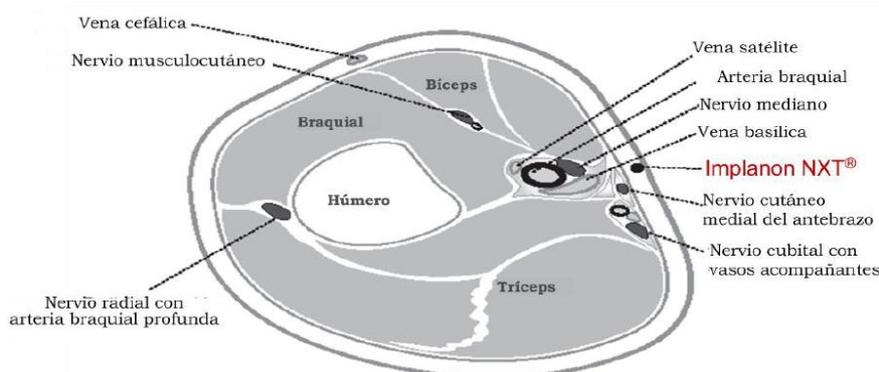


Figura 3. Lugar de aplicación de Implanon NXT

Las técnicas tanto de inserción como de extracción son sencillas y rápidas, con una duración de 5-10 minutos. El implante se encuentra precargado en la aguja de acero inoxidable de un aplicador estéril desechable (Figura 4), facilitando así el proceso de implantación.

El aplicador permite trabajar con una sola mano y dificulta la inserción profunda del implante, lo cual podría producir daños neurológicos o vasculares, o no ser palpable dificultando su localización/extracción posterior.

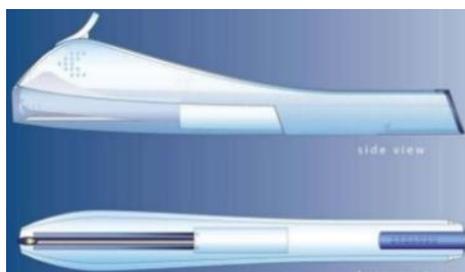


Figura 4. Vista lateral e inferior del aplicador de Implanon NXT®

Para llevar a cabo la **inserción** (Figura 5), se asegura primero la esterilidad de la zona y se aplica una anestesia local, siguiendo las técnicas adecuadas. Posteriormente, se pincha la piel ligeramente con la punta de la aguja en un ángulo menor a 30°, en la zona previamente marcada. Se debe poner el aplicador en una posición horizontal y deslizar el mismo, permitiendo una correcta colocación del implante. Posteriormente, se retira el aplicador, quedando el anticonceptivo colocado bajo la piel. La **extracción** debe realizarse de igual manera en condiciones asépticas y con anestesia local. Mediante una pequeña incisión de 2mm y con la ayuda de unos fórceps, se realiza la extracción del implante. Posteriormente, la incisión se cierra con esteritrips.

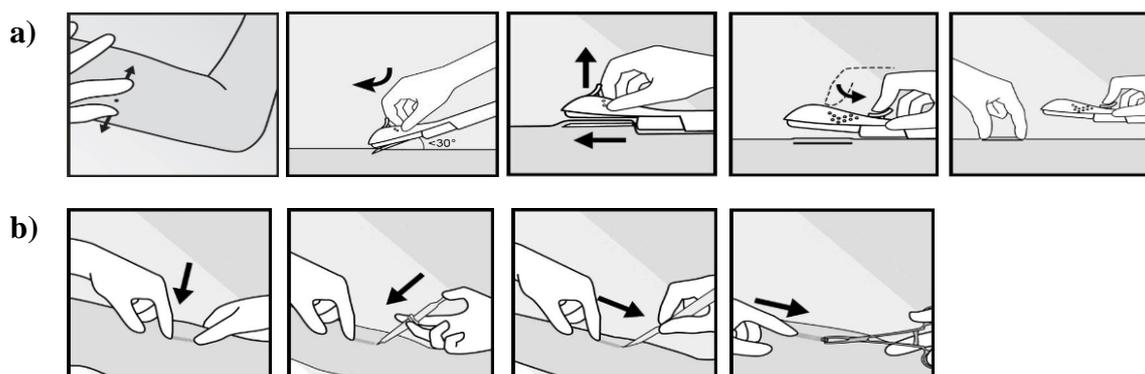


Figura 5. Representación de la técnica de a) inserción y b) extracción, de Implanon NXT®

Si el implante se desplaza dentro del brazo, la extracción puede requerir un procedimiento quirúrgico menor o, en caso extremo, un procedimiento quirúrgico realizado en quirófano.

Eficacia clínica y seguridad.

Las innovaciones tecnológicas han permitido por tanto el hallazgo de Implanon NXT[®], el cual presenta una serie de aspectos ventajosos con respecto a la terapia convencional, que han permitido la evolución a uno de los tratamientos anticonceptivos más eficaces. Solo un 0,05% de usuarias se espera que experimenten un embarazo no deseado en el primer año de uso del implante, es decir, de cada 10.000 mujeres que lo utilizan a lo largo de un año 9.995 no quedarán embarazadas. Dicha efectividad se considera durante 3 años tras su inserción.

El alto grado de protección frente al embarazo se debe, entre otras razones, a que la acción anticonceptiva no depende de la toma regular del fármaco, a diferencia de los anticonceptivos orales, y por tanto no depende del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Diferentes estudios han demostrado que la eficacia basada en el uso ideal de esta terapia anticonceptiva es prácticamente igual a la eficacia determinada a partir del uso típico o habitual del mismo. Así, uno de los problemas más comunes en el tratamiento con anticonceptivos orales, en cuanto a los desajustes provocados por el olvido de alguna de las dosis, queda resuelto con esta tecnología.

Por otro lado, la liberación del principio activo se lleva a cabo de forma constante, lo cual evita los desniveles producidos con la píldora y los métodos inyectables. Además, se trata de una terapia reversible que permite una rápida recuperación de la fertilidad una vez el implante es extraído, normalmente en 3 semanas, siendo los valores de progestina prácticamente indetectables en el suero tras la primera semana.

A pesar de inhibir la ovulación, la actividad ovárica no se suprime completamente, sino que puede existir de forma sustancial, por la presencia de folículos preovulatorios que secretan estradiol. Por ello, los síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos no se observan con el uso de este método anticonceptivo. Se llevó a cabo un estudio a dos años en el cual se observó la densidad mineral ósea de 44 usuarias de Implanon NXT[®], con un grupo control de 29 usuarias de DIU. En dicho estudio no se detectaron efectos adversos sobre la masa ósea.

Un aspecto positivo adicional a la actividad anticonceptiva de esta tecnología se basa en la reducción del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica al evitar el ascenso de los microbios de la vagina en el útero debido a la producción de moco cervical espeso. Además, en base a los

datos disponibles de ensayos clínicos realizados, se conoce que las usuarias de Implanon NXT[®] presentan frecuentemente un sangrado menstrual menos doloroso, lo cual supone un aspecto importante para aquellas pacientes que sufran de dismenorrea y endometriosis.

Cabe añadir que no interfiere con la vida sexual de la pareja (a diferencia de otros métodos como el preservativo masculino) y puede utilizarse durante la lactancia, con posterioridad a la cuarta semana del posparto, puesto que no influye en la cantidad ni calidad de la leche materna.

En cuanto a los aspectos económicos, el precio de un implante es de 148,63€ pero teniendo en cuenta su eficacia durante 3 años, la relación coste-beneficio es favorable. El coste sería de aproximadamente 4,13€/mes, lo cual supone un precio asequible para la gran mayoría de usuarios, siendo a largo plazo más barato que otros métodos anticonceptivos.

Los **estudios toxicológicos** no revelaron efectos diferentes a los que pueden explicarse por las propiedades hormonales del etonogestrel, independientemente de la vía de administración. Uno de los principales motivos de interrupción de la terapia se debe a los cambios impredecibles en el patrón de sangrado menstrual durante el uso del implante, tales como sangrado irregular y cambios en la intensidad y/o duración del mismo. Otras de las reacciones adversas frecuentes son, entre otras, infección y sequedad vaginal, cefalea, aumento de peso, dolor de mama a la palpación, acné, cambios de humor, cambios en la libido.

Implanon NXT[®] presenta una gran cantidad de cualidades positivas e innovadoras, que permiten la evolución del sector farmacéutico hacia técnicas más completas y eficaces. A pesar de ello, cuenta con algunas desventajas a tener en cuenta, tales como:

- No ofrecen protección contra las enfermedades de transmisión sexual.
- La protección inmediata puede no resultar en todas las situaciones, por lo que se recomienda el uso de un método de contracepción alternativo durante los primeros siete días tras la inserción.
- Se pueden producir complicaciones locales en el sitio de inserción, tales como hematomas, irritación dolor o prurito local leve.
- La colocación y extracción debe llevarse a cabo por personal sanitario experto.
- Puede dar lugar a una ligera elevación de la tensión arterial, que si es significativa y no responde a tratamiento, se deberá considerar interrumpir el uso del implante.

V.II. Dispositivo intrauterino o DIU (Mirena[®], Jaydess[®], Kyleena[®]).

Los **dispositivos intrauterinos** (DIU) se definen como cuerpos extraños, de composición, forma y tamaño diferente, insertados en la cavidad uterina con el objetivo de evitar la concepción no deseada. Los primeros dispositivos utilizados fueron aquellos clasificados como inertes, ya que solo actúan como cuerpos extraños. Actualmente están prácticamente en desuso, pues han sido reemplazados por los dispositivos activos, es decir, aquellos que además liberan al medio alguna sustancia que impide dicha concepción al modificar la fisiología del medio genital femenino. Dentro de este último grupo, podemos distinguir a su vez dos subgrupos:

- Dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, diseñados para liberar una cantidad exacta diaria de una hormona llamada levonorgestrel.
- Dispositivos intrauterinos de cobre. Éstos liberan al medio elementos metálicos (iones cobre), los cuales actúan como espermicida. Por ello su eficacia depende de la cantidad de cobre que contenga el dispositivo.

En España, se encuentran comercializados tres dispositivos intrauterinos: **Mirena[®]**, **Jaydess[®]** y el último comercializado, **Kyleena[®]**. Éstos son sistemas de liberación intrauterina de levonorgestrel, que a pesar de presentar algunas diferencias entre ellos, cuentan con una eficacia muy similar.

Estructura y composición DIU liberador de levonorgestrel.

Como se muestra en la Figura 6, estos dispositivos se basan en una pequeña estructura de polietileno flexible y suave en forma de T, de unos 3 cm aproximadamente. Cuentan con una rama vertical alrededor de la cual se dispone un cilindro o cápsula que contiene la hormona levonorgestrel. Este cilindro está a su vez recubierto por una membrana de polidimetilsiloxano permeable que regula la velocidad de liberación de la hormona a un ritmo constante en pequeñas cantidades. Poseen en el extremo inferior del cuerpo unos hilos guía para su correcta localización y extracción.

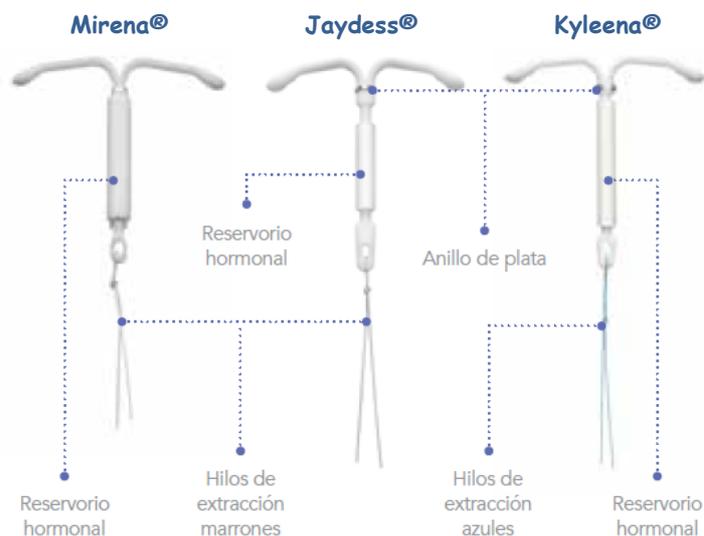


Figura 6. Apariencia física Mirena[®], Jaydess[®] y Kyleena[®].

Estos dispositivos presentan algunas diferencias entre sí (véase Tabla 2), como la cantidad total de levonogestrel y la cantidad de hormona liberada al día, así como la efectividad, siendo de 5 años en el caso de Mirena® y Kyleena®, mientras que Jaydess® tiene una vida útil de 3 años. Además, tanto las dimensiones del cuerpo central como el diámetro del tubo de inserción de Jaydess® y Kyleena® son más pequeños en comparación con Mirena®.

	Mirena®	Jaydess®	Kyleena®
Contenido total levonogestrel (mg)	52	13,5	19,5
Cantidad liberada (µg/día)	20	14	17,5
Duración máxima (años)	5	3	5
Dimensiones cuerpo T (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Dimensión tubo de inserción (mm)	4,40	3,80	3,80
Anillo de plata	No	Si	Si

Tabla 2. Diferencias entre los dos dispositivos intrauterinos comercializado en España

Por otro lado, estos sistemas cuentan con sulfato de bario en el cuerpo, lo que les confiere la radiopacidad necesaria para ser visibles en un reconocimiento por rayos X. Sin embargo, Jaydess® y Kyleena® presentan de forma adicional un anillo de plata en el extremo superior del vástago vertical del cuerpo en T, lo cual les permite a los profesionales sanitarios distinguirlos de otros dispositivos intrauterinos mediante técnicas de ultrasonido (ver Figura 7). No es posible diferenciar Kyleena® y Jaydess® mediante ecografía, pero estos pueden diferenciarse por el color de los hilos de extracción, siendo azul y marrón, respectivamente.

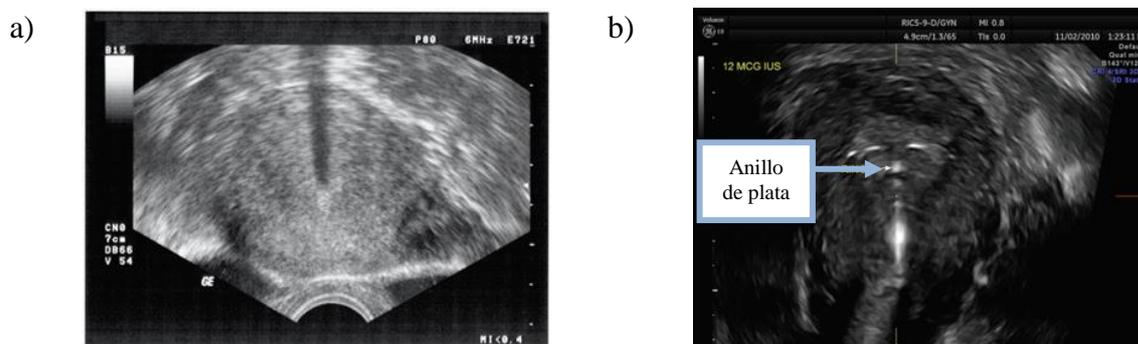


Figura 7. Imagen Ultrasonido plano transversal de de a) Mirena® y b) Jaydess®

Mecanismo de acción DIU liberador de levonogestrel:

El dispositivo intrauterino hormonal impide el embarazo mediante una combinación de varias propiedades. Se conoce que el mecanismo de acción es principalmente local en la cavidad uterina. La mayor parte del efecto anticonceptivo se debe a su acción en el endometrio. El sistema libera levonogestrel, un progestágeno que a altas concentraciones en el endometrio inhibe los receptores de estrógenos y progesterona. Debido a ello, el endometrio se vuelve

relativamente insensible a los estrógenos circulantes, dando lugar por tanto a un efecto antiproliferativo. Afecta al crecimiento del endometrio, volviéndose éste hostil e inadecuado para la fecundación. A los cambios en el endometrio, le acompaña la disminución de la motilidad tubárica y el espesamiento del moco cervical, con lo que la movilidad y penetración de los espermatozoides a través del canal cervical se ve dificultada.

Otro mecanismo local, mediante el cual estos sistemas intrauterinos previenen el embarazo no deseado, es la presencia física del dispositivo en la cavidad uterina, causando una reacción al cuerpo extraño que impide la implantación. Además, a pesar de que la hormona se administra en el interior del útero, una pequeña parte de la dosis pasa a la circulación sistémica, y de acuerdo con dicha concentración sérica, puede suprimir la ovulación, aunque es algo poco frecuente. Debido a la mayor concentración hormonal, la incidencia de anovulación en el sistema de levonorgestrel de 52 mg es mayor que en el sistema de 13,5 mg.

Inserción/Extracción.

El procedimiento debe realizarse de forma aséptica, manteniendo las condiciones adecuadas de higiene. A pesar de que el proceso de **inserción** normalmente requiere poco tiempo y pocas complicaciones para la paciente, debe ser colocado por personal sanitario debidamente especializado. Éste, tras realizar un reconocimiento ginecológico previo, introduce en el útero el insertor, un tubo de plástico flexible y delgado que contiene el dispositivo intrauterino en su interior. Una vez dentro, siguiendo la técnica establecida (ver Figura 8), se inserta el DIU en la cavidad intrauterina, retirando el aplicador tras haber finalizado el proceso. Después de la colocación, los hilos se cortan hasta presentar una longitud de 2-3 cm.

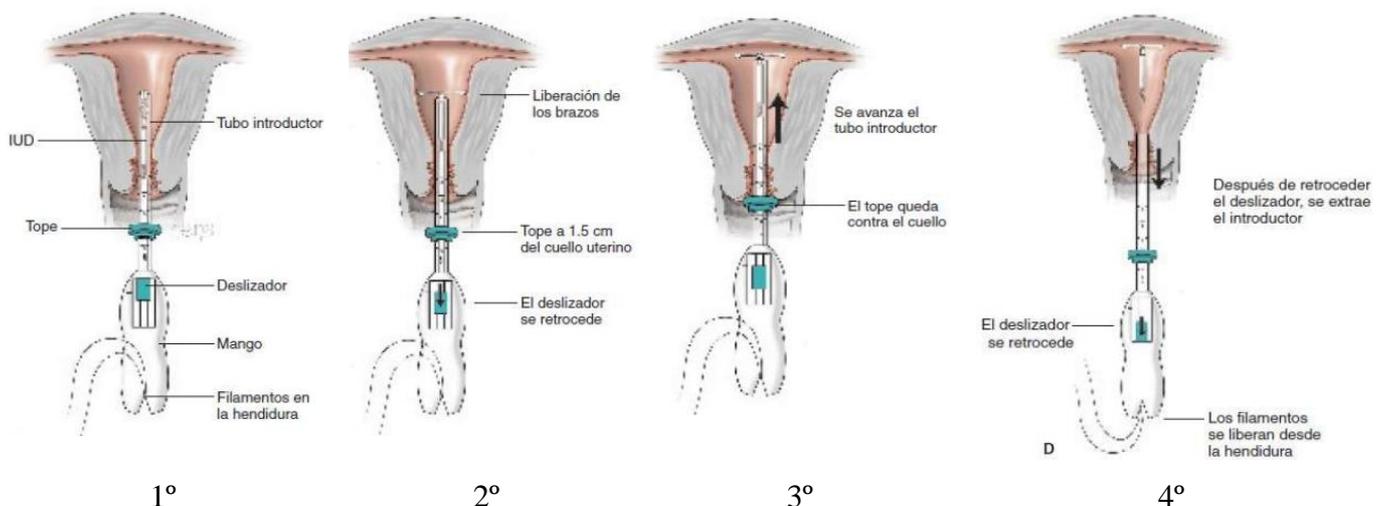


Figura 8. Pasos a seguir en la inserción del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

El momento del anclaje del DIU puede resultar doloroso para la paciente, por lo que antes de la inserción se puede aplicar anestesia local en el cuello del útero en caso necesario.

En el caso de la **extracción**, si el personal autorizado realiza correctamente la técnica, se trata de un proceso que por lo general supone menos dolor para la usuaria y se realiza con mayor facilidad que la inserción. Esto es debido a la presencia en el dispositivo de los hilos guía de extracción, los cuales se toman con una pinza y de forma lenta y delicada se retira. Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método contraceptivo, se puede insertar un nuevo sistema en ese momento.

Eficacia clínica y seguridad.

Los dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel son uno de los métodos anticonceptivos más eficaces, siendo superior al 98% desde el momento en que se inserta hasta 3-5 años después, según el dispositivo introducido. El índice de Pearl es el índice estadístico más comúnmente utilizado para medir la efectividad de métodos anticonceptivos en estudios clínicos. Dicho índice se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IP = \frac{N^{\circ} \text{ total de embarazos} \cdot 12}{N^{\circ} \text{ de mujeres} \cdot N^{\circ} \text{ de meses}} \cdot 100$$

Determina así el porcentaje de mujeres que puede esperarse que queden embarazadas en el primer año de uso del método. Por tanto, cuanto menor sea, mayor será la efectividad del método. Se ha observado en numerosos ensayos clínicos que el dispositivo intrauterino Mirena[®] presenta un índice de Pearl de uso típico de 0,1% - 0,2% al año, en comparación con la píldora anticonceptiva que presenta un índice de Pearl de 8%, aproximadamente. En cuanto al dispositivo intrauterino de 13,5mg y 19,5mg de levonorgestrel, no hay tantos estudios clínicos disponibles, pero los datos de los estudios realizados revelan una eficacia, perfil de sangrado y seguridad similar a la del dispositivo de 52 mg de levonorgestrel. Se debe tener en cuenta que ningún método anticonceptivo es infalible por completo, por lo que una tasa de embarazo tan pequeña como la que presentan estos dispositivos supone una gran efectividad y un gran avance para la tecnología anticonceptiva.

Estos fármacos no solo han supuesto una evolución en el tratamiento anticonceptivo, sino que también suponen un gran desarrollo en el tratamiento de otros problemas de salud, como es el caso del control del sangrado uterino. Es posible que inicialmente se produzca un aumento

del sangrado durante los primeros meses de uso del dispositivo, pero posteriormente, debido a la fuerte acción progestágena a nivel del endometrio, se produce una importante reducción de la duración y cantidad del sangrado menstrual, desembocando generalmente en una amenorrea de carácter benigno y reversible tras la extracción del dispositivo. Es por ello que este efecto supone un aspecto positivo, sobre todo en aquellas pacientes que precisen de un método anticonceptivo y que presenten alteraciones del sangrado menstrual, como menorragia idiopática que pueda dar lugar a una anemia secundaria.

Otra de las ventajas de estos dispositivos es la protección frente al embarazo desde el momento de su inserción, si se coloca en un plazo de 7 días tras el primer día de la menstruación. En caso de introducirlo en otro momento, se deberá proteger con otros métodos anticonceptivos durante la primera semana. Por otro lado, en el periodo de lactancia, si estos métodos anticonceptivos se usan tras la sexta semana post-parto, no afectan a la cantidad ni calidad de la leche materna, ni produce efectos negativos sobre el crecimiento y desarrollo del bebé.

Algunas de las ventajas en común frente a los implantes subcutáneos es que los DIUs son también dispositivos de larga duración, por lo que la anticoncepción no depende de la rutina diaria del paciente y por ello la efectividad es muy elevada. Además, al igual que Implanon NXT[®], el uso de dispositivos intrauterinos es un método reversible que permite la concepción una vez extraído. Ensayos clínicos han demostrado que alrededor del 80% de las usuarias que deseaban quedarse embarazadas concibieron en los 12 primeros meses tras extraer el dispositivo, y el 90% a los 2 años, similar a la tasa de embarazo en mujeres que no han hecho uso de anticoncepción. Para aquellas mujeres que solo deseen posponer el embarazo, esto supone una ventaja frente a la cirugía, la cual se trata de un método anticonceptivo permanente. Es importante tener en cuenta otras ventajas de estos sistemas, como la facilidad para llevar a cabo las técnicas de inserción y extracción de los mismos, la relación coste-beneficio positiva, siendo a largo plazo más económico que otros métodos anticonceptivos, así como el hecho de que no entorpece el acto sexual.

En la mayoría de las pacientes, no afecta a la ovulación, gracias a lo cual siguen produciendo su propio estrógeno, evitando así la aparición de reacciones adversas relacionadas con la falta del mismo.

Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran el dolor de cabeza, dolor abdominal, acné, estado de ánimo decaído, quistes ováricos y como se ha mencionado anteriormente, alteración del patrón de sangrado menstrual. Pero los sistemas intrauterinos han supuesto un gran avance en relación a los efectos secundarios, pues estos son menos frecuentes en comparación con otros métodos anticonceptivos tradicionales que presentan dosis incluso más altas. Como se ha citado anteriormente, los DIU actúan principalmente a nivel local, en la cavidad uterina. Por ello, la concentración en sangre es muy baja, a diferencia de los anticonceptivos orales, en los cuales la concentración hormonal en sangre es muy alta. Gracias a ello, la incidencia o frecuencia de los efectos adversos, así como las interacciones, se ven reducidas con el uso de los dispositivos intrauterinos, proporcionando una mejora de las características farmacodinámicas.

Uno de los inconvenientes de este método es que no protege frente a enfermedades de transmisión sexual. Es por ello, que su uso no se recomienda en mujeres que tienen más de una pareja sexual. Además, el levonorgestrel a bajas dosis puede afectar a la tolerancia a la glucosa, por lo que se debe controlar dichos niveles en sangre en usuarias diabéticas.

Con el uso de estos sistemas se puede producir infección pélvica, principalmente en caso de que no se lleven a cabo las técnicas asépticas adecuadas en el momento de la inserción. Por ello, a pesar del alto grado de esterilidad, existe cierto riesgo de infección. Es importante llevar a cabo una adecuada técnica de inserción y extracción, y que el personal sanitario encargado de ello posea los conocimientos y la formación necesaria para minimizar dichos riesgos.

Por otro lado, tanto en el momento de la inserción como después de la misma la paciente puede experimentar dolor, que no suele ser prolongado. Posteriormente, se recomienda realizar revisiones anuales para vigilar que el dispositivo se encuentre en la posición adecuada y que su funcionamiento sea correcto. La extracción debe llevarse a cabo en los primeros 7 días tras el inicio de la menstruación. Si el sistema se extrae en otro momento y la usuaria ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior a la extracción, corre riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del anterior.

A pesar de los aspectos menos ventajosos citados, los dispositivos intrauterinos han demostrado una mejora de las características del tratamiento anticonceptivo y han supuesto un paso más en el desarrollo de tecnologías de alta eficacia y seguridad.

VI. CONCLUSIONES.

La anticoncepción hormonal ha estado principalmente difundida desde sus inicios a través de los anticonceptivos orales. Con el paso del tiempo, gracias a la evolución de la tecnología farmacéutica, se ha conseguido desarrollar nuevos métodos anticonceptivos con mejores prestaciones, como es el caso de los implantes subcutáneos y los dispositivos intrauterinos. Estos sistemas anticonceptivos son altamente eficaces, con tasas de embarazo muy bajas. Pueden ser utilizados por la mayoría de las mujeres y presentan una gran facilidad de uso respecto a la terapia convencional.

Todos los fármacos y dispositivos contraceptivos están asociados a un cierto riesgo. La relación beneficio-riesgo varía según el método, la persona y una gran cantidad de factores influyentes. Para los usuarios de anticonceptivos orales existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y hemorragia cerebral y pulmonar. Por otro lado, el uso de métodos de barrera, como el preservativo y el diafragma, tiene una baja tasa de complicaciones, pero presenta una mayor tasa de error que expone a la mujer a un mayor riesgo de embarazo no deseado. Los métodos anticonceptivos de larga duración también presentan ciertos riesgos, pero los efectos secundarios se ven reducidos y la efectividad aumentada. Es por ello, que tras comparar y considerar todas las evidencias, los dispositivos intrauterinos y los implantes subcutáneos han demostrado ser métodos anticonceptivos muy efectivos, presentando las tasas de continuación más altas, a diferencia de otros métodos anticonceptivos reversibles. A pesar de que la inserción y extracción de ambos debe llevarse a cabo por personal sanitario debidamente formado, cuenta con importantes ventajas en relación a la comodidad de uso. Además, ha demostrado tener un alto grado de seguridad, con pocos efectos secundarios y fácil reversibilidad de la fertilidad una vez extraído.

Se trata de una alternativa muy acertada para aquellas pacientes que no toleren otros métodos anticonceptivos hormonales o para aquellas a las que resulta complicado ser estrictas con el horario de toma de los anticonceptivos orales.

Por todo ello, la tecnología farmacéutica ha trabajado y trabaja con el fin de mejorar los métodos anticonceptivos ampliando el abanico de posibilidades. Así, se ha conseguido evolucionar hasta alcanzar una tecnología que permita modificar la liberación del principio activo de interés terapéutico, en este caso, la hormona encargada de llevar a cabo la acción anticonceptiva. Esto ha supuesto el desarrollo de Anticonceptivos Reversibles de Larga

Duración, que han permitido alcanzar una mejoría en dichos tratamientos, ofreciendo mayor efectividad y mejores condiciones de seguridad. Por ello, el estudio de la modificación de la liberación del principio activo es especialmente importante en el sector farmacéutico, permitiendo desarrollar nuevas tecnologías altamente eficaces, de manera que las condiciones de vida y salud de las personas puedan mejorar día a día.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. RIUS ALARCÓ, Fernando. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. 2012.
2. HATCHER, Robert Anthony; NELSON, Anita L. *Contraceptive technology*. Ardent Media, 2007.
3. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, et al. Increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Committee Opinion*, 2015, vol. 642.
4. WINNER, Brooke, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, no 21, p. 1998-2007.
5. INOUE, Kumiyo, et al. Australian women's experiences of the subdermal contraceptive implant: A qualitative perspective. 2016.
6. GONZÁLEZ MÁRQUEZ, María José. Plan de Cambio MSD para Implanon. 2011.
7. JACOBSTEIN, Roy; POLIS, Chelsea B. Progestin-only contraception: injectables and implants. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2014, vol. 28, no 6, p. 795-806.
8. UBAGO, Ruth; SALAZAR, Meritxell. Etonogestrel en anticoncepción. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 2009
9. MONTENEGRO-PEREIRA, Erick; LARARICALDE, Roger; VELÁSQUEZ-RAMÍREZ, Norma. Implantes anticonceptivos. *Perinatología y reproducción humana*, 2005, vol. 19, no 1, p. 31-43.
10. MÄKÄRÄINEN, Leo, et al. Ovarian Function During the Use of a Single Contraceptive Implant: Implanon Compared with Norplant 1. *Fertility and sterility*, 1998, vol. 69, no 4, p. 714-721.
11. ALI, Moazzam, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Human Reproduction*, 2016, vol. 31, no 11, p. 2491-2498.
12. DARNEY, Philip, et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertility and sterility*, 2009, vol. 91, no 5, p. 1646-1653.
13. CROXATTO, Horacio B., et al. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon®. *Human Reproduction*, 1999, vol. 14, no 4, p. 976-981.
14. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento (CIMA). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/>.
15. LUNDY, Deirdre. Longer acting reversible contraception (LARC), 2015.
16. DAHAN-FARKAS, N. E.; IRHUMA, M. O. E. Long-acting reversible hormonal contraception. *South African Family Practice*, 2016, vol. 58, no 5, p. 64-67.
17. ASHRAF, Muhammad Nadeem, et al. Clinical efficacy of levonorgestrel and norethisterone for the treatment of chronic abnormal uterine bleeding. *JPMA*. 2017, vol. 67, no 9, p. 1331-1338.
18. NIVIA, Miguel Ángel Alarcón. Los dispositivos intrauterinos: evolución a través de los tiempos, método de inserción, beneficios y riesgos. *Revista Médicas UIS*, 2007, vol. 20, no 2.
19. VALDÉS, Patricio; SÁNCHEZ, Raúl. Dispositivos Intrauterinos con Levonorgestrel: Una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2004, vol. 69, no 1, p. 35-38.
20. PELÁEZ MENDOZA, Jorge. Utilidad del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena) en el tratamiento de las metrorragias. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 2010, vol. 36, no 2, p. 121-129.
21. CIRSTOIU, MONICA, et al. Levonorgestrel-releasing Intrauterine Systems: Device Design, Biomaterials, Mechanism of Action and Surgical Technique. *Materiale Plastice*, 2015, vol. 52, no 2, p. 258-262.
22. MEDEL, Mario. Avances en anticoncepción intrauterina. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2015, vol. 21, no 1-2-3, p. 244-259.

