

---

---

## GINECOLOGÍA

---

---

Instituto Nacional de Endocrinología. Departamento de Salud Reproductiva

### ***EFFECTOS DEL IMPLANTE NORPLANT SOBRE EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS DURANTE 3 AÑOS DE USO***

*Dr. Manuel Gómez Alzugaray,<sup>1</sup> Dr. Felipe Santana Pérez<sup>2</sup> y Dra. Rosa María Real Cancio<sup>3</sup>*

**RESUMEN:** Con el objetivo de estudiar la posible repercusión en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas del implante subdérmico "norplant" durante los 3 primeros años de uso en 33 mujeres sanas con edades de 21 a 32 años, se tomaron muestras sanguíneas entre los días quinto y octavo del ciclo menstrual, previo a la inserción del implante y luego anualmente, para determinar los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL-col, LDL-col y apolipoproteínas A1 y B. Se calcularon los índices de aterogenicidad: LDL-col/colesterol total; HDL-col/colesterol total; HDL-col/LDL-col y Apo A1 / Apo B. Se observó descenso en los niveles promedio del colesterol y LDL-col durante los 3 años, pero sin significación estadística. Se corroboró que hubo cambios en los niveles de los triglicéridos, mientras los de apolipoproteína A1 descendieron significativamente a los 24 meses ( $p < 0,05$ ) y también los valores medios de la HDL-col, en forma significativa ( $p < 0,001$ ). Los índices de aterogenicidad no mostraron cambios durante el período de estudio. Se concluyó que, durante los 3 años de uso, del implante subdérmico norplant, no se encontró riesgo cardiovascular importante, pues a pesar del descenso de los valores de la HDL-col, los índices aterogénicos calculados no variaron.

**DeCS:** AGENTES ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS; LIPOPROTEINAS; APOLIPOPROTEINAS; COLESTEROL; LIPIDOS/metabolismo; LEVONORGESTREL.

En los últimos años se viene desarrollando en diversos países la producción de anticonceptivos hormonales de acción prolongada y cada vez son más las mujeres que usan estos métodos para regular su fertili-

dad. Los más novedosos son los implantes y los anticonceptivos inyectables.<sup>1</sup> Entre dichos implantes, se encuentran los conocidos como biodegradables y los no biodegradables. Los primeros están repre-

---

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Asistente.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar. Instructor.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología.

sentados por micropellets o microesferas poliméricas de ácido poliláctico biológicamente inactivas en forma de inyecciones,<sup>2</sup> y por los implantes subdérmicos, entre los cuales se encuentran el caprono.<sup>3</sup> El sistema de implantes no biodegradables consiste en varillas flexibles de polisiloxano (silastic) que se colocan en la parte interna del brazo, como ejemplo de esto tenemos el *norplant*, *norplant-2* y el *uniplant*, con duración de 5, 3 y 1 año, respectivamente.<sup>1,4</sup>

El implante *norplant* tiene numerosas ventajas, como: su alta eficacia, es fácil de usar (una vez colocado), ofrece protección continuada por 5 años, es reversible, cómodo y discreto y ocasiona pocos efectos secundarios. Precisamente, una de sus ventajas es la de ser un método que sólo lleva progestágeno (levonorgestrel), a diferencia de los anticonceptivos orales combinados, no contiene estrógenos; por ello, puede utilizarse en mujeres en quienes está contraindicado el uso de estos últimos.<sup>1,2</sup>

Estudios epidemiológicos han establecido que existe una relación positiva de enfermedad cardiovascular y alteraciones de los lípidos plasmáticos y el perfil de las lipoproteínas.<sup>5</sup> En el pasado se responsabilizaba al componente estrogénico de las píldoras orales por tales cambios, pero hoy en día se sabe que los progestágenos desempeñan un importante papel en la disminución del colesterol del HDL, lo cual predispone a la enfermedad coronaria. Con la introducción del *norplant* como método anticonceptivo de larga duración, libre de estrógenos, cuyo único esteroide es el levonorgestrel -progestágeno con elevada acción androgénica-, se iniciaron estudios sobre posibles cambios en el perfil lipídico de las usuarias del método. Se han publicado diferentes reportes sobre variaciones en los niveles de lípidos y lipoproteínas durante el uso de estos métodos que sólo contienen progestágenos.

Esta investigación se realizó con el fin de contribuir a conocer la posible repercusión en el metabolismo de lípidos y

lipoproteínas en usuarios del *norplant* como método para regular la fertilidad. En este trabajo se exponen los resultados obtenidos en cuanto a los cambios en el metabolismo lipídico durante los 3 primeros años de uso de estos implantes.

## **Métodos**

Se estudiaron 33 mujeres sanas, normopeso, con edades entre 21 y 32 años, las cuales en forma voluntaria y previo conocimiento del estudio permitieron que se les colocara el sistema de implantes subdérmico *norplant* (6 cápsulas por 5 años de duración) como método anticonceptivo que contiene el progestágeno *levonorgestrel*. A todas se les explicó la naturaleza del estudio y luego de solicitar su consentimiento por escrito, se confeccionó una historia clínica, donde además de los datos del interrogatorio y el examen físico general, se les realizó un examen ginecológico y de mamas. En el ciclo menstrual previo a la inserción del implante se tomaron muestras de sangre en la fase folicular (entre los días 5 y 8 del ciclo). En el ciclo menstrual siguiente se les colocó, entre los días primero al quinto del ciclo, el sistema de implante en la región interna del antebrazo izquierdo y anualmente se les determinaron los niveles séricos de colesterol (Col), triglicéridos (Tg), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (LDL-c) y las apolipoproteínas AI y B. El colesterol y los triglicéridos totales se midieron por métodos enzimáticos. El HDL-c y el LDL-c se determinaron por precipitación selectiva con fosfotungstato/Mg<sup>++</sup> y polivinilsulfato, respectivamente. Las apolipoproteínas AI y B se cuantificaron por inmunoturbidimetría, según lo recomendado en el Manual de Procedimientos para determinaciones de lípidos y lipoproteínas de HRP/OMS.<sup>6</sup>

Los valores de referencia utilizados fueron: colesterol total: < 5,20 mmol/L; triglicéridos: < 2,3 mmol/L; HDL-colesterol;  $\geq 1,16$  mmol/L; LDL-colesterol: < 3,30 mmol/L; apolipoproteína AI: 80-120 mg/dL; apolipoproteína B: 70-90 mg/dL. Se calcularon 4 razones entre las distintas fracciones lipídicas estudiadas como índices predictores de aterogenicidad:<sup>7,8</sup> Índice LDL-col/col. total; Índice HDL-col/col. total; Índice HDL-col/ /LDL-col; Índice Apo AI / Apo B.

Para el análisis estadístico se compararon los valores preinserción y los de cada corte anual en cada variable determinada. Se aplicó la prueba *t de Student* (muestras apareadas).

## Resultados

La media de la edad al comenzar el uso del implante fue de  $27 \pm 2,8$  años y un peso

promedio de  $57,6 \pm 6,5$  kg, con un índice de masa corporal promedio de 22,6 (rango: 18,4 - 27,6). Las variaciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas se aprecian en la tabla y las figuras 1 y 2. Los valores promedio del colesterol y del LDL-col disminuyeron con el uso del implante aunque sin constatar significación estadística. Los triglicéridos no mostraron cambios significativos a lo largo del estudio. Las apolipoproteínas AI disminuyeron significativamente a los 2 años ( $p < 0,05$ ), no se encontraron variaciones en los niveles de apolipoproteína B. Se apreció un descenso estadísticamente significativo de los valores medios de la HDL-col con cifras iniciales de  $1,16 \pm 0,25$  mmol/L a cifras de  $0,97 \pm 0,18$  mmol/L a los 36 meses ( $p < 0,001$ ). Los índices de aterogenicidad calculados (LDL-col/col; HDL-col/col; HDL-col/LDL-col y Apo AI/Apo B) no mostraron cambios en ningún momento del estudio (fig. 3).

TABLA. Valores promedio de los lípidos y lipoproteínas medidos preinserción y a los 12, 24 y 36 meses del uso en las mujeres que terminaron el estudio

Variables	Preinserción (n = 33) X $\pm$ DE	12 meses (n = 33) X $\pm$ DE	24 meses (n = 33) X $\pm$ DE	36 meses (n = 33) X $\pm$ DE
Colesterol (mmol/L)	3,83 $\pm$ 0,85	3,63 $\pm$ 0,79	3,58 $\pm$ 0,82	3,46 $\pm$ 0,82
HDL-colesterol (mmol/L)	1,16 $\pm$ 0,25	0,99 $\pm$ 0,27**	1,02 $\pm$ 0,30*	0,97 $\pm$ 0,18***
LDL-colesterol (mmol/L)	2,49 $\pm$ 0,86	2,46 $\pm$ 0,95	2,29 $\pm$ 0,85	2,18 $\pm$ 0,92
Triglicéridos (mmol/L)	0,86 $\pm$ 0,32	1,07 $\pm$ 1,25	0,82 $\pm$ 0,21	0,96 $\pm$ 0,26
Apolipoproteína A-I (mg/dL)	109,0 $\pm$ 28,4	116,4 $\pm$ 33,1	94,9 $\pm$ 26,8*	104,5 $\pm$ 22,4
Apolipoproteína B (mg/dL)	59,7 $\pm$ 14,8	65,8 $\pm$ 16,7	56,5 $\pm$ 17,6	58,4 $\pm$ 17,3
LDL-col/col (x 100)	64,3 $\pm$ 13,8	67,1 $\pm$ 20,3	64,4 $\pm$ 21,3	61,9 $\pm$ 17,0
HDL-col/col (x 100)	31,8 $\pm$ 10,0	28,5 $\pm$ 10,8	29,7 $\pm$ 9,7	29,2 $\pm$ 6,9
HDL-col/LDL-col (x 100)	53,8 $\pm$ 28,0	52,8 $\pm$ 52,4	54,5 $\pm$ 38,8	51,8 $\pm$ 22,4
APO A-I / APO A-II	1,96 $\pm$ 0,69	1,80 $\pm$ 0,55	1,90 $\pm$ 0,93	1,95 $\pm$ 0,75

DE: Desviación estándar.

Comparaciones con los valores basales (prueba *t de student* pareada).

\*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$ . \*\*\*  $p < 0,001$ .

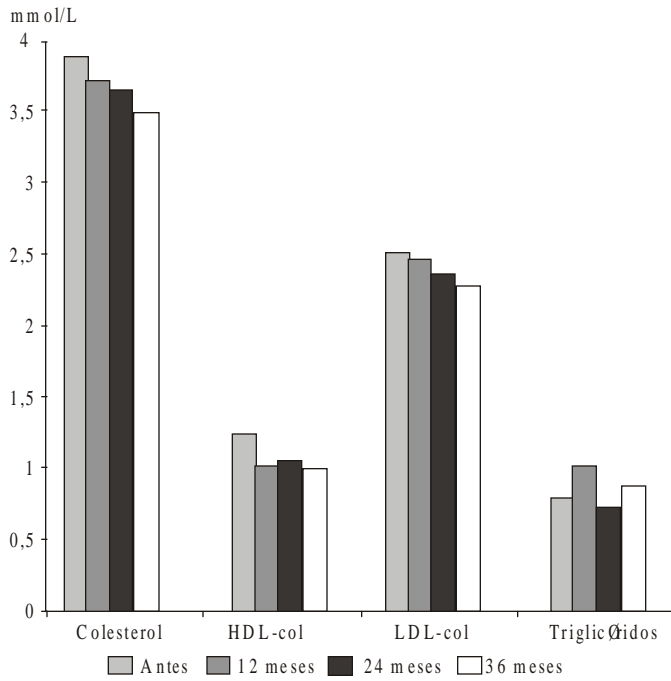


FIG. 1. Valores promedio de los lípidos y lipoproteínas.

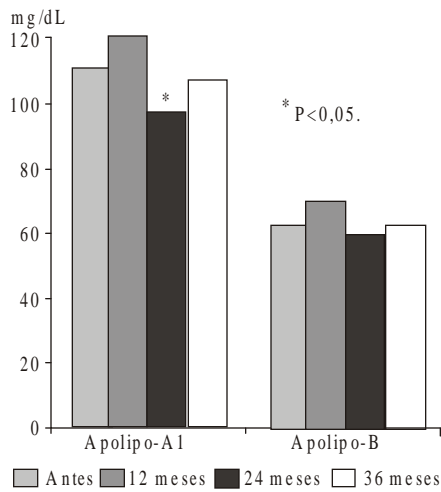


FIG. 2. Valores promedio de las apolipoproteínas.

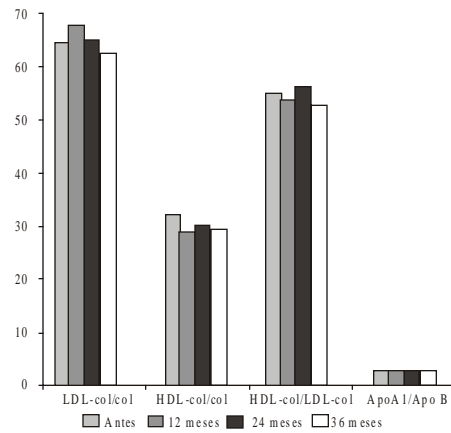


FIG. 3. Valores promedio de los índices aterogénicos.

## Discusión

En relación con el metabolismo lipídico, se sabe que la hiperlipidemia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular,<sup>5</sup> aunque la patogenia no está aún clara. Estudios en población han mostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular está directamente relacionado con las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol e inversamente relacionado con las de HDL-colesterol.<sup>9</sup> Está demostrado que los estrógenos incrementan los niveles séricos de HDL-colesterol y disminuyen el colesterol total y la LDL-colesterol: cambios que, en las mujeres, se consideran generalmente beneficiosos en términos de enfermedad cardiovascular.<sup>10-12</sup> El efecto de los progestágenos sobre lípidos y lipoproteínas dependen de la dosis y el tipo; en particular, altas dosis de derivados de la 19-nortestosterona, de manera contraria a los derivados de la 17-hidroxiprogesterona, reducen los niveles del colesterol de HDL.<sup>13,14</sup> Estos hallazgos refuerzan la pregunta crucial de si los efectos serían de los progestágenos sólo, tanto en forma de inyectables o de implantes.

Los estudios iniciales realizados en Singapore mostraron una disminución significativa en los triglicéridos totales, colesterol total y LDL-colesterol en los 5 años de uso del implante norplant.<sup>15,16</sup> Nuestros resultados son similares a los presentados en la mayoría de los estudios que evalúan el metabolismo lipídico.<sup>17-19</sup> Sin embargo, se han señalado algunas discrepancias en relación con la HDL-colesterol.<sup>15-19</sup> En un estudio reciente,<sup>20</sup> con usuarias de norplant se encontró una disminución significativa del colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol comparado con un grupo control de usuarias de DIU. El perfil "aterogénico" de las mujeres

con norplant parece estar incrementado por la disminución de la HDL-colesterol, sin embargo, el perfil lipídico "aterogénico" producido por agentes progestacionales puede no reflejar el verdadero proceso a nivel de la pared arterial. De hecho, trabajos recientes de *Clarkson*<sup>12</sup> y *Haarbo*,<sup>10</sup> en modelos animales, han mostrado que los progestágenos administrados solos o asociados a estrógenos tiene un impacto neutral sobre la aterosclerosis y no incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En nuestro estudio analizamos 4 índices aterogénicos y no encontramos variaciones importantes en ellos. Los índices HDL-colesterol/colesterol total y HDL-colesterol/LDL-colesterol permanecieron muy estables, a pesar del descenso en el colesterol total, la HDL-col y la LDL-col. De hecho, la relación HDL-col/colesterol total permaneció en todo momento superior a 20, un valor por debajo es un indicador de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria o progresión de una existente.<sup>7</sup>

Con respecto a las apolipoproteínas, no hubo en forma general variaciones, sólo se observó un descenso significativo a los 2 años en el valor medio de la apolipoproteína A1, lo cual coincide con el descenso de la HDL-colesterol que se encontró en este mismo momento, lo que podría explicarse por ser esta la proteína principal de esa lipoproteína. La apolipoproteína B permaneció en todo momento sin variaciones, al igual que las LDL-colesterol. *Rabe* y otros<sup>21</sup> encontraron una disminución significativa en los valores medios de las apolipoproteínas A1 y B en usuarias de norplant-2. Evaluando en su conjunto todas las variables lipídicas determinadas y el cálculo de los índices de aterogenicidad, los resultados sugieren que el norplant no afecta el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, así no contribuye al riesgo cardiovascular.

**SUMMARY:** With the objective of studying the possible effect of subdermal "Norplant" implant on the lipid and lipoprotein metabolism during the 3 first years of use in 33 healthy females aged 21-32 years, blood samples were taken from the 5<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> day of their menstrual cycles prior to the insertion of the implant, and later annually, to determine the levels of total cholesterol, tryglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and apolipoproteins A1 and B. The atherogenesis indexes were calculated: LDL-cholesterol/total cholesterol; HDL-cholesterol/total cholesterol; HDL-cholesterol/LDL-cholesterol and Apo AI/Apo B. A decrease in the average cholesterol and LDL-cholesterol levels was observed during these three years, but without being statistically significant. It was confirmed that there were changes in the tryglyceride levels whereas those of apolipoprotein A1 significantly lowered after 24 months ( $p < 0,05$ ) and also the average values of HDL-cholesterol significantly diminished ( $p < 0,001$ ). The atherogenicity indexes did not show changes during the study period. It was concluded that after 3 years of use the subdermal implant Norplant did not bring about any important cardiovascular risk because, despite the decreased values of HDL-cholesterol, the estimated atherogenic indexes did not change.

**Subject headings:** CONTRACEPTIVE AGENTS, FEMALE; LIPOPROTEINS; APOLIPOPROTEINS; CHOLESTEROL; LIPIDS/metabolism; LEVONORGESTREL.

### **Referencias bibliográficas**

1. Population reports. Hormonal contraception: new long acting methods. 1987; Series K, Number 3.
2. Beck LR, Flowers CE, Pope VZ, Wilborn WH, Tice TR. Clinical evaluation of an improved injectable microcapsule contraceptive system. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:815-21.
3. Darney PD, Klaisle CM, Monroe SE, Phillips NR, Schindler A. Evaluation of a 1-year levonorgestrel-releasing contraceptive implant: side effects, release rates, and biodegradability *Fertil Steril* 1992;58:137-43.
4. Coutinho EM. One year contraception with a single subdermal implant containing nomegestrol (Uniplant). *Contraception* 1993;47:97-105.
5. Gorton T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977;62:707-11.
6. World Health Organization. Special Programme of Research. Development and Research Training in Human Reproduction. Method manual for lipid, lipoprotein and apolipoprotein determinations for projects 81908, 82913, 86010, 87901 and 87902. 5<sup>th</sup> ed. Geneva, 1989.
7. Castelli WP, Doyle FT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL-Cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation* 1977;55:767-72.
8. Miettinen TA, Huttunen JK, Strandberg T, Naukkarinen V, Mattila S, Kumlin T. Lowered HDL-cholesterol and incidence of ischaemic heart disease. *Lancet* 1981;2:478-83.
9. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
10. Haarbo J. Impact of hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, body composition and atherosclerosis: clinical and experimental studies. *Dan Med Bull* 1994;41:412-22.
11. \_\_\_\_\_. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the rabbit model. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:49-52.
12. Clarkson TB. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:53-8.
13. Hirvonen G, Malkonen M, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during post-menopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1981;304:560-3.
14. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wollentin L. L-Norgestrel and lipoproteins on plasma lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1983;13:447-53.

15. Singh K, Viegas OA, Ratnam SS. A three-year evaluation of metabolic changes in Singaporean Norplant acceptors. *Adv Contracept* 1990;6:11-21.
16. Singh K, Viegas OA, Loke DF, Ratnam SS. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992;45:141-53.
17. Shaaban MM, Elwan SI, Abdalla SA, Darwish HA. Effect of subdermal levonorgestrel contraceptive implants, Norplant, on serum lipids. *Contraception* 1984;30:413-9.
18. Holma P, Robertson DN. Cholesterol and HDL-cholesterol values in women during use of subdermal implants releasing levonorgestrel. *Contraception* 1985;32:163-71.
19. Croxatto HR, Díaz S, Robertosn DN, Pavez M. Clinical chemistry in women treated with levonorgestrel implants (Norplant ®), or Tcu-200-IUD. *Contraception* 1983;27:281-8.
20. Singh K, Ratnam SS. A study on the effects of Norplant implantable contraceptive on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism in Singaporean women. *Contraception* 1997;56:77-83.
21. Rabe T, Thuro HC, Goebel K, Borchardt C, Grunwald K, Runnebaum B. Lipid metabolism in Norplant-2 users -a two-year follow-up study. Total cholesterol, tryglycerides, lipoproteins and apolipoproteins. *Contraception* 1992;45:21-37.

Recibido: 30 de mayo de 2000. Aprobado: 26 de diciembre de 2000.

Dr. *Manuel Gómez Alzugaray*. Instituto Nacional de Endocrinología, Departamento de Salud Reproductiva, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.