

5.5. Tercera Pregunta

DIFERENTES PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN (RITMO DE USO): DIARIO, SEMANAL, MENSUAL, TRIMESTRAL.

- **Eficacia y seguridad de las diferentes pautas de administración.**
- **¿Es alguna pauta de indicación clínica prioritaria?**
- **Repercusiones médicas de la modificación del ciclo menstrual inducida por anticonceptivos hormonales**

Dra. M.J. Cancelo.

Para sustentar la discusión y elaborar posibles respuestas a estas preguntas, las indicaciones del Comité Organizador del Consenso fueron la utilización de los datos ofrecidos por el Grupo de Revisión Bibliográfica donde se recogen los estudios que cumplen unos determinados criterios de inclusión y que por tanto se relacionan con un nivel alto de evidencia científica según la clasificación de Novell 1996.

Cuando se aborda la pregunta 3, lo referido por el Grupo de Revisión Bibliográfica es: “No hemos encontrado revisiones que aborden comparaciones directas entre distintas pautas de administración (diario, mensual, trimestral)”. Es por ello que para debatir la cuestión, en el presente documento, se exponen los resultados de trabajos que aun no teniendo el máximo nivel de evidencia, si pueden arrojar luz sobre el tema.

5.5.1. Diferentes pautas de administración (ritmo de uso): diario, semanal, mensual, trimestral...

Ritmo de uso:

Desde el inicio de la anticoncepción hormonal oral en los años 60 las múltiples modificaciones que se han realizado en estos preparados han sido en cuanto a dosis, con una tendencia progresiva a su disminución y en su composición, introduciendo diferentes tipos de gestágenos. Sin embargo, la pauta inicial de 21 días de medicación y 7 libres de tratamiento ha prevalecido hasta la actualidad sin apenas cambios.

Este régimen fue seleccionado en su origen porque reproducía el promedio del ciclo menstrual, siendo percibida su utilización como un proceso más natural y haciendo así el nuevo producto más aceptable tanto para las usuarias como para los prescriptores. Por otra parte, el sangrado mensual tendría un valor indicativo para la mujer respecto a la ausencia de embarazo.

Tan solo los preparados inyectables ofrecían hasta hace poco tiempo la posibilidad de otra pauta diferente de administración: mensual para la asociación estrógeno/gestágeno, trimestral para el gestágeno depot o de larga duración, 3-5 años, para los implantes subdérmicos o el DIU liberador de levonorgestrel. Es en los últimos años con la llegada de los parches transdérmicos y el anillo vaginal, que se ofrece la posibilidad de dos nuevas pautas de administración: semanal y mensual.

Una de las primeras cuestiones suscitadas es si las diferentes pautas ofrecen similar eficacia y seguridad. Esto solo podría ser contestado con los resultados obtenidos de estudios de comparación directa, de los cuales, disponemos de escasa cantidad debido a lo reciente de estos métodos.

En estudios de comparación directa de parche transdérmico y anillo vaginal frente a anticonceptivos orales (ACOs), se concluye que el parche tiene igual eficacia que ACOs teniendo las mismas probabilidades acumuladas de embarazo en ciclo seis y trece para ambos métodos OR 0,6(IC 0,2-1,9) y con un similar control del ciclo.

Comparación directa de anillo vaginal y ACOs señalan similar eficacia y un mejor control del ciclo en el primer caso ($p < 0.01$), como es también publicado este mismo año por el grupo de Oddsson.

También la comparación directa de ACOs vs inyectables señala similar eficacia de ambos métodos. Autores como Jain señalan una mas baja incidencia de crecimiento folicular que podría derivar en quistes funcionales persistentes utilizando un inyectable mensual que ACOs de dosis bajas.

Según los datos de la OMS 2004, la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales que tienen diferente pauta de utilización sería la siguiente:

| Método anticonceptivo | Uso Habitual | Uso Perfecto |
|------------------------|--------------|--------------|
| ACOs | 8 | 0,3 |
| Parche | 8 | 0,3 |
| Anillo | 8 | 0,3 |
| Gestágenos inyectables | 3 | 0,3 |
| Inyectable combinado | 3 | 0,05 |
| DIU-LNG | 0,1 | 0,1 |
| Implantes gestágenos | 0,05 | 0,05 |

% de embarazos en el primer año de uso (Indice de Pearl)

De los datos de la tabla anterior, se deduce que la eficacia de los anticonceptivos orales, parche y anillo es similar, así como en uso perfecto para el gestágeno inyectable. Altas tasas de eficacia se consiguen con inyectables combinados e implantes de gestágenos.

En cuanto a la valoración de la seguridad, la revisión de Gallo de este mismo año de los estudios de comparación directa, tan solo señalan como diferencias entre los métodos que tienen diferente pauta, una mayor sensibilidad (dolor) a la exploración mamaria en usuarias de parches frente a las que utilizan ACOs (OR 3,1 (IC 2,3-4,2)). Todos los demás efectos adversos reseñados, tuvieron una presentación similar

Uno de los aspectos referidos como ventaja en la pautas de administración mas largas (semanal, mensual...) es la mejora del cumplimiento al no tener la necesidad del recordatorio diario. Los datos de discontinuación en el marco de ensayos clínicos no permiten obtener conclusiones a este respecto ya que en un estudio se señala una mayor tasa de abandonos para usuarias de parches debido a la presencia de efectos adversos (OR 2,3; IC 1,6-3,3), aunque en otro ensayo clínico no se encuentran diferencias en las tasas de abandonos (OR 2,8; IC 0,7-11,3).

Si atendemos a datos de discontinuación, la mayor tasa de abandonos de recoge en los estudios de inyectables especialmente entre mujeres jóvenes con un uso del 30,3% después de un año.

La OMS indica la tasa de continuación de los métodos hormonales:

| Método anticonceptivo | % de mujeres que continúan utilizándolo un año después |
|------------------------|--|
| ACOs | 68 |
| Parche | 68 |
| Anillo | 68 |
| Gestágenos inyectables | 56 |
| Inyectable combinado | 56 |
| DIU-LNG | 81 |
| Implantes gestágenos | 84 |

Como puede apreciarse en los datos de la tabla anterior, no hay diferencias en cuanto a los abandonos entre pautas diaria, semanal o mensual. Como es de esperar, la continuación de métodos que precisan intervención médica para su abandono como DIU-LNG o los implantes, presentan altas tasas de continuación. Los inyectables tienen la menor continuación basado en el patrón irregular de sangrado que a veces produce y en la incomodidad de la aplicación.

¿Es alguna de las pautas una indicación clínica prioritaria?

Basado en lo anterior no parece haber una pauta (diaria, semanal, mensual..) que tenga una indicación clínica prioritaria, ya que la eficacia y seguridad de ellas resulta similar. Las informaciones indican un mejor control del ciclo con anillo vaginal.

Una cuestión diferente es la posibilidad de inducir modificaciones en el ciclo mensual o bien la utilización de alguna de estas pautas con ese fin, aspecto que debatiremos a continuación.

Repercusiones médicas de la modificación del ciclo mensual inducido por anticonceptivos orales.

Patrón de sangrado:

Aunque clásicamente se considera la duración normal del ciclo menstrual de 28 días, en realidad esto ocurre así solo en el 40% de las mujeres. Un tercio presentan ciclos más largos, otro tercio más cortos y en un 10% son irregulares o variables. No obstante, el sangrado mensual continúa siendo la percepción de normalidad habitual para la mujer.

En líneas generales, las mujeres tienden a una actitud positiva respecto a la menstruación por la íntima relación que con su rol femenino tiene este proceso fisiológico. Sin embargo, el 85% mujeres señalan la presencia de algún síntoma molesto pre o menstrual. Se ha evaluado las actitudes, necesidades y preferencias respecto a la posibilidad de introducir cambios el patrón menstrual indicando que la mayoría (80,5%) cambiaría uno o más aspectos de su menstruación, como tener menos dolor, ciclos más cortos, menos cantidad de sangrado menstrual o incluso, no tenerla. En relación con la frecuencia, son mayoría las mujeres que prefieren espaciarla más allá de un mes, o bien, no sangrar nunca, especialmente las mujeres más jóvenes, tanto si el sangrado es espontáneo o inducido por anticonceptivos .

Estas preferencias de las mujeres tienen importantes implicaciones respecto al desarrollo futuro de la anticoncepción.

Inconvenientes asociados a la menstruación

Los síntomas más frecuentemente asociados a la menstruación son cansancio, dolor de cabeza, tensión mamaria, sensación de hinchazón, aumento de peso, ansiedad, depresión y cambios de humor. En un tercio de las mujeres son de la suficiente intensidad como para interferir con sus actividades cotidianas.

Aparte de la limitación personal que supone padecer los síntomas durante varios días al mes, resalta el enorme absentismo laboral debido a la menstruación, con el alto coste económico que comporta. Además, existen circunstancias especiales relacionadas con la actividad laboral, como en el caso de mujeres militares, policías, atletas, etc, donde la menstruación puede suponer dificultades añadidas al desarrollo de sus actividades

Además, otras patologías como la endometriosis y la anemia se ven agravadas por la menstruación y mejoran con el cese de la misma. También la migraña, porfiria, epilepsia, trombocitopenia e incluso la artrosis, empeoran durante la menstruación.

A pesar de la apariencia natural, el sangrado que ocurre durante la anticoncepción oral es inducido médicamente y no ha sido probado que resulte necesario para la salud. Por otra parte, el sangrado tendría la ventaja de reafirmar la ausencia de embarazo, pero la alta eficacia anticonceptiva de los preparados haría innecesaria esta confirmación. Incluso para los defensores de regímenes más largos, el riesgo de gestación disminuye aún más que con la pauta estándar debido a la reducción del número de días libres de tratamiento, que podrían conducir a la maduración de un folículo.

Regímenes trimestrales de anticonceptivos orales

Antiguos estudios utilizando dosis altas, 50 mg de etinilestradiol (EE) y 2,5 mg de linestrenol con regímenes de 84 días de tratamiento / 6 días de placebo, mostraron una alta aceptabilidad del régimen trimestral, deseando un 80% de mujeres continuar esta pauta al finalizar el estudio tras un año de tratamiento.

Otros trabajos han indicado niveles mas bajos de aceptabilidad, continuando con el régimen trimestral el 59% de las mujeres. Similares tasas de aceptabilidad se han publicado en un estudio suizo, utilizando 30mg de EE y 150 mg de desogestrel. En el, aparece un mayor número de sangrados inesperados en el régimen trimestral comparado con el estándar. Sin embargo, otros síntomas como las cefaleas fueron significativamente menos frecuentes en el régimen trimestral.

También se han llevado a cabo análisis con dosis más bajas de EE. Miller publica un estudio en el que utilizando 20 mg de EE y 100 mg de levonorgestrel, el 76% de las mujeres desearon continuar con el régimen ampliado tras finalizar el estudio. Después de 12 meses, habían disminuido significativamente los días de sangrado y los episodios de sangrado inesperado.

Otro estudio también indica un menor nivel de cefaleas entre las mujeres que utilizaron un régimen de 42/7 días de 30mg de EE y 300 mg de norgestrel frente a las mujeres que utilizaron el mismo preparado pero con la pauta estándar de 21/7 días. Además, las mujeres con la pauta ampliada refirieron menor frecuencia de tensión mamaria, calambres, cansancio y prurito genital. En el tiempo de estudio, 1 año, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al número de días de sangrado inesperado, teniendo las mujeres de la pauta larga menos días de sangrado en el cómputo global.

Incluso se han llevado a cabo análisis económicos respecto al coste-ahorro con los regímenes trimestrales: mayor coste por el mayor número de pastillas medicadas comparado con el ahorro en material higiénico que supone la disminución del número de días de sangrado, saliendo favorecido el ahorro en las pautas trimestrales.

Aunque los contraceptivos orales combinados podrían ser utilizados en pautas trimestrales, no existe en nuestro país ningún preparado envasado a tal efecto. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado en Septiembre del 2003 la utilización en EEUU de un preparado con 84 días de tratamiento / 7días de placebo, disponible en dosis de 30mg de EE y 150 mg de levonorgestrel o bien 20 mg de EE y 100 mg de levonorgestrel, comercializado con el nombre de Seasonale®. Los resultados de ensayos clínicos llevados a cabo con este preparado han mostrando una alta eficacia, con efectos secundarios similares a los referidos con las pautas clásicas excepto para el sangrado inesperado que resultó más frecuente en la pauta trimestral .

Esta tendencia a posibilitar la disminución del número de ciclos menstruales no sólo se observa con los ACOs. El dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel, produce después de tres meses de utilización una disminución del sangrado en promedio del 85% y a los 12 meses, la cantidad del sangrado se reduce en un 97% . En el sexto mes de uso, el 44% de las mujeres refieren amenorrea, estabilizándose esta cifra en alrededor del 50% de las usuarias a 12 meses. Las mujeres pueden encontrar inusual no tener reglas, pero esto no les causa problemas, y cuando este aspecto es correctamente explicado el método es bien aceptado, encontrando unas tasas de continuidad elevadas con este método, del 66,2% - 80% en el segundo año.

Cambios en el patrón mensual de sangrado también ocurren con otros anticonceptivos como el implante

subcutáneo de gestágenos. A pesar de que este método produce sangrados irregulares, motivo principal de discontinuación del método por el que el 17,2% de las usuarias abandonan en los dos primeros años, estos cambios en el patrón menstrual son bien aceptados si son explicados adecuadamente.

No cabe duda de que el sangrado uterino anormal es un efecto secundario común de todas las formas de anticoncepción hormonal también presente en los regímenes largos. Aunque este sangrado raramente resulte peligroso, muchas mujeres lo perciben como preocupante, siendo una de las causas más frecuentes de discontinuación

Otro de los inconvenientes señalados para los regímenes de anticonceptivos orales de larga duración es que la exposición a las hormonas sería mayor, incrementándose el consumo anual de estrógenos y gestágenos un 23% en los regímenes trimestrales (84 días/7). No obstante, incluso así, la exposición es menor que con la utilización en pautas estándar de anticonceptivos con dosis alta.

Papel del asesoramiento

El asesoramiento previo al uso de cualquier método de anticoncepción hormonal, ha demostrado que mejora el cumplimiento y la continuación del mismo. Esta información debe dirigirse a los posibles efectos secundarios de cada método anticonceptivo e incluye una discusión de cómo puede afectar el sangrado uterino anormal a la vida de la mujer. Una revisión clásica de los patrones de sangrado de más de 5.000 mujeres que usaron cuatro tipos diferentes de anticonceptivos hormonales (ACOs, píldoras sólo-gestágenos, inyectables de medroxiprogesterona y un anillo vaginal liberador de estrógenos) indica que la experiencia subjetiva del sangrado era más importante que el actual patrón de sangrado. Así, las mujeres pudieron tolerar cambios profundos en los patrones de sangrado si antes habían sido informadas de esta posibilidad.

¿Es alguno de los patrones menstruales una indicación clínica prioritaria?

Aquellas mujeres que presentan síntomas molestos relacionados con la menstruación o bien, el agravamiento de patología de base durante la menstruación, podrán beneficiarse de la supresión del sangrado inducido por anticonceptivos .

Las pautas de larga duración (DIU medicado o implante subdérmico) o los inyectables, pueden tener ventajas para aquellas mujeres con problemas para recordar la utilización del método o bien en aquellas en las que la su administración depende de otras personas (deficientes mentales). Reducir el número de menstruaciones a través del uso de anticonceptivos hormonales de manera continua, distanciando los

días libres de medicación, ha demostrado ser una pauta segura, efectiva y aceptable para la mujer que tiene problemas derivados de la menstruación. Para otras mujeres, la supresión de la regla puede posibilitar una mejora en su calidad de vida.

Bibliografía:

Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW; ORTHO EVRA/EVRA 004 Study Group. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2347-54.

Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):389-95.

Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, de Melo NR, Benedetto C, Verhoeven CH, Dieben TO. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):557-62. Epub 2004 Nov 11.

Pract Comm Amm Soc reproductive Medicine 2004

Jain JK, Ota F, Mishell DR. Comparison of ovarian follicular activity during treatment with a monthly injectable contraceptive and a low-dose oral Contraception. 2000 Mar;61(3):195-8.contraceptive.

Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Parche transdérmico y anillo vaginal versus anticonceptivos orales combinados para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Chotnopparatpattara P, Taneepanichskul S. Use of depot medroxyprogesterone acetate in Thai adolescents. *Contraception*. 2000 Sep;62(3):137-40.

Wood C, Larsen L, Williams R. Menstrual characteristics of 2,343 women attending the Shepherd Foundation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1979 May;19(2):107-10

Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol* 2002 Jun;99(6):1014-24

Fuchs N, Prinz H, Koch U. Attitudes to current oral contraceptive use and future developments: the women's perspective. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996 Sep;1(3):275-84

den Tonkelaar I, Oddens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use. *Contraception* 1999 Jun;59(6):357-62

Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K, Wellings K, Baird DT. Amenorrhea associated with contraception-an international study on acceptability. *Contraception* 2003 Jan;67(1):1-8

Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, Yonkers KA. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*. 2003 Jul; 48(7): 515-24.

Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol* 2002 Oct;100(4):683-7

Schneider MB, Fisher M, Friedman SB, Bijur PE, Toffler AP. Menstrual and premenstrual issues in female military cadets: a unique population with significant concerns. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999 Nov;12(4):195-201

Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, Guild AL, Short RV. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *Br Med J* 1977 Aug 20;2(6085):487-90

Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jun;186(6):1142-9

Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, Waldenstrom U, Olsson SE, Sikstrom B. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1993 Sep;48(3):205-16

Miller L, Hughes J. Continuous administration of 100mg levonorgestrel and 20 mg ethinyl estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002;99(suppl):225.

- Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001 Nov;98 (5 Pt 1):771-8
- Schwartz JL, Creinin MD, Pymar HC. The trimonthly combination oral contraceptive regimen: is it cost effective? *Contraception* 1999 Nov;60(5):263-7
- FDA approves new oral contraceptive. *FDA Consum.* 2003 Nov-Dec;37(6):5.
- Seasonale. *Med Lett Drugs Ther.* 2004 Feb 2;46(1175):9.
- Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception.* 2003 Aug; 68(2): 89-96.
- Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 690-694
- Glasier A. Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 2002 Jan;65(1):29-37
- Sánchez Borrego R, Gómez Martínez MA, Haya Palazuelo J, Martínez Benavides M, Martínez Santos F, Mattos Guillén I, Ruíz Reyna JM, por el Grupo CEMAH. Métodos anticonceptivos con solo gestágenos. Revisión de conjunto. *Rev Iberoam Fertil* 2002; 19,6:411-422.
- Paul C, Skegg DC, Williams S. Depot medroxyprogesterone acetate. Patterns of use and reasons for discontinuation. *Contraception.* 1997 Oct; 56(4): 209-14
- Kaunitz AM. Menstruation: choosing whether...and when. *Contraception* 2000 Dec;62(6):277-84
- Belsey EM, Farley TM. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review. *Contraception.* 1988 Aug; 38(2): 129-56.
- Edelman A. Menstrual nirvana: amenorrhea through the use of continuous oral contraceptives. *Curr Womens Health Rep* 2002 Dec;2(6):434-8

