

5.6. 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**

Dr. F. Naranjo.

5.6.1. Eficacia

Con respecto a la eficacia de las diferentes pautas, y partiendo de la alta eficacia global de los métodos hormonales en su conjunto, tenemos:

- Los AOC presentan una eficacia anticonceptiva similar a los parches anticonceptivos (Gallo, 2005) de 0.12 a 0.34% años/mujer.
- Del anillo vaginal, y según la revisión de la Colaboración Cochrane realizada por Gallo en 2005, no se disponen de ensayos clínicos de la calidad adecuada para evaluar con rigor ni la efectividad ni la seguridad del método. En un ensayo clínico multicéntrico publicado por Oddsson en 2005 en el que se compara el anillo con AOC de 30 mcg de etinilestradiol concluye que la eficacia es similar en ambos. En los datos publicados que evalúan únicamente el anillo, sin realizar comparaciones, el índice de Pearl varía de 0.65 a 1.18 (Dieben 2002, Roumen 2002). Sin embargo, la OMS en 2005 ha considerado con la misma eficacia real tanto a los AOC como al parche transdérmico y al anillo vaginal.
- Con respecto a los métodos inyectables no existen estudios randomizados sobre su aplicación, aunque la OMS los considera altamente eficaces y posiblemente los combinados más fisiológicos y potentes en comparación con los estrógenos sintéticos de los AOC.
- Los implantes de progestágenos presentan una eficacia anticonceptiva muy superior a otros métodos, ya que aseguran el cumplimiento al precisar un profesional sanitario, tanto para su colocación como para su extracción.
- No existen estudios adecuados que comparen la eficacia de los POP con otros métodos hormonales. En el estudio del Collaborative Study Group de 1998 se compara la eficacia contraceptiva del Desogestrel, que fue de 0.14 (1 embarazo en 727 mujeres/año) con el Levonorgestrel, que fue de 1.17 (3 embarazos en 257 mujeres/año). Sus ventajas no dependerían tanto de la eficacia, que sí la tienen cuando se

comparan su índices de Pearl con los de métodos no hormonales, si no de la posibilidad de su utilización cuando los métodos hormonales combinados están contraindicados.

- Los sistemas intrauterinos impregnados de hormonas (SIU) que han sido evaluados en la revisión de French en 2005 presentan una alta eficacia, solo superada por los implantes y comparten con ellos la seguridad del cumplimiento, aunque existe el riesgo de expulsión que no está presente en los implantes.

Las ventajas teóricas de las nuevas vías de administración de hormonas, transdérmica o a través de la mucosa vaginal, como serían la liberación continua con ausencia de fluctuaciones diarias, evitar el tracto gastrointestinal mejorando la biodisponibilidad y mejor cumplimiento por parte de las usuarias, lo que implicaría mayor eficacia y reducción de efectos secundarios, no se ha demostrado aún con trabajos de suficiente calidad para que su recomendación no dependa del criterio subjetivo.

Dado que la eficacia está relacionada de forma directa con el cumplimiento, y que las usuarias de AOC olvidan de forma sistemática al menos una píldora por ciclo (del 47 al 81 % de las usuarias de AOC en USA – Potter , 1996; Rosenberg , 1998), los métodos que no requieren cumplimiento diario pueden mejorar la tasa de fallos. Esto es evidente al ser los dos métodos que no requieren cumplimiento por parte de la usuaria (implantes y SIU) los más eficaces. Extrapolando podríamos deducir que cuanto menos necesidad de cumplimiento por parte de la usuaria, o menos cambios en la rutina del cumplimiento, mayor eficacia, pero de momento no existen estudios controlados que permitan mantener esta afirmación. Con respecto a los AOC, la mayoría de mujeres prefieren las pautas diarias, sin descansos, frente a las cíclicas. Esto coincide con los datos publicados hace ya muchos años, y confirmados por otros más actuales .

La eficacia teórica o la que se puede encontrar en los ensayos clínicos no coincide, por múltiples razones, con la eficacia real. Si la eficacia real representase el principal criterio para la elección del método hormonal y en base a los datos de la OMS, (2004 y 2005) deberíamos establecer la siguiente prioridad en cuanto a su indicación:

- En primer lugar los implantes subdérmicos de progestágenos, que presentan el índice de Pearl más bajo, 0.05, con la tasa de continuidad más alta, el 84% al año.
- En segundo lugar el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, con un índice de Pearl de 0.1 y una tasa de continuidad al año del 81%.
- En tercer lugar los inyectables, tanto combinados como progestágenos solos, que presentan un índice de Pearl de 3. Estos métodos tienen el inconveniente de presentar la menor tasa de continuidad de todos los métodos hormonales, con solo un 56% de usuarias que siguen utilizándolos al cabo de un año.

- El cuarto lugar lo ocuparían los AOC, el parche transdérmico y el anillo vaginal, con un índice de Pearl de 8. Con respecto a los métodos inyectables presentan una mejor tasa de continuidad, ya que el 68% de las mujeres continúan utilizándolos al cabo de un año.

5.6.2. Seguridad

No existen datos que relacionen la seguridad de los anticonceptivos hormonales con las diferentes pautas de administración.

Tanto el parche como el anillo vaginal utilizan una dosis menor de hormonas para conseguir los efectos anticonceptivos, dado que presentan una mayor biodisponibilidad y facilitan el cumplimiento por parte de las usuarias. Estas dosis menores podrían representar una ventaja sobre los AOC, ya que los secundarismos graves están relacionados directamente con la dosis de estrógenos, como el riesgo de embolia cerebral, pero no existen ensayos que aborden el tema.

Los efectos adversos que se relacionan con el uso de métodos hormonales (Audet 2001) y que se citan con mayor frecuencia son: cefalea, náuseas, dismenorrea y dolor abdominal. Estos efectos fueron comunes al parche transdérmico y a los AOC, sin que existiesen diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, si existieron diferencias en dos efectos adversos en el grupo de usuarias de parches transdérmicos como fueron las reacciones dérmicas locales en los sitios de aplicación, que llegó a presentarse hasta en un 20% de las usuarias y que fue la causa de la discontinuación temprana del ensayo en un 3%. El otro efecto adverso referido por las pacientes fue la presencia de molestias mamarias que fueron citadas como una de las causas más frecuentes para la discontinuación del ensayo. Ocurrieron pocos efectos adversos serios que se consideraron posible o probablemente relacionados con el uso del parche o de los AOC. Se presentaron 3 casos en el grupo de parches: dolor y parestesias en el brazo, migraña y colecistitis; y dos en el grupo de AOC, presión intracraneal y depresión grave.

En el caso del anillo, y en cuanto a la seguridad, las posibles desventajas que se atribuyeron al método fueron la potencialidad de provocar infecciones vaginales, cambios cervicales, interferencias durante el coito, olor desagradable y dificultades para la inserción o extracción. No existen ensayos de la suficiente calidad que permitan evaluar su realidad, únicamente un estudio de diseño cruzado realizado por Veres en 2004 estudia la flora vaginal, pero dado el pequeño tamaño de la muestra no se pueden extrapolar conclusiones.

No se han encontrado estudios bien diseñados que estudien el efecto local del anillo con carga hormonal en el epitelio vaginal o cervical.

En los estudios multicéntricos ya mencionados realizados por Dieben y por Roumen en 2002, en los que se evalúa la tolerancia, el porcentaje de abandonos por efectos del tratamiento fue similar en ambos (15.1%). El porcentaje de efectos adversos referidos fueron:

Efectos adversos	Dieben et al. 2002	Roumen 2002
Cefalea	5.8	6.6
Vaginitis	5.6	5.0
Problemas con el dispositivo	4.4	3.8
Leucorrea	4.8	5.3
Incremento de peso	4	2.2
Nauseas	3.2	2.8
Dismenorrea	2.6	1.8
Labilidad emocional	1.2	
Molestias mamarias	2.6	
Depresión		1.7

Los autores concluyen que el dispositivo es bien tolerado y aceptado por la mayoría de las usuarias.

Jain et al publicaron en 2004 un estudio sobre 16.023 ciclos/mujer, en el que se administró acetato de medroxiprogesterona de forma subcutánea, observándose una mejor tolerancia que por vía IM y sin ningún embarazo. En este caso particular sí que el cambio en la vía de administración pudiera suponer una ventaja para la usuaria.

No existe adecuada disponibilidad de información científica, con un nivel de calidad suficientemente bueno, publicada sobre el tema para que las recomendaciones tengan el valor deseado, por lo que en cuanto a la seguridad deberemos concluir que no existe una indicación prioritaria desde el punto de vista médico.

5.6.3. Pautas

Las usuarias de parche mostraron un mejor cumplimiento autoinformado por ciclo que las usuarias de AOC (Gallo 2002), pero esto no influyó en la eficacia del método, posiblemente porque la tasa de discontinuación temprana fue mayor, al menos en un ensayo (Audet 2001), en las usuarias de parche, lo

que podría compensar el mejor cumplimiento. El cumplimiento con el parche fue superior al de las usuarias de AOC en el estudio de Archer de 2002, con un 88.7-89.3% frente a un 79.2%, al igual que en el estudio de Audet de 2001, con un 88.2% en las usuarias de parche frente a un 77.7% en las de AOC.

En el caso del anillo, el porcentaje de abandonos del tratamiento es alto, siendo del 35.4% en el estudio de Dieben y del 29.6% en el de Roumen. En los estudios que comparan el anillo con AOC el cumplimiento adecuado fue mejor en las usuarias de anillo que en las de AOC. Así, en el estudio de Oddson (2005) el 87.4% de las usuarias de anillo realizaron un cumplimiento adecuado frente a un 86.6% de las usuarias de AOC. En el estudio de Bjamadóttir de 2002 el cumplimiento adecuado fue del 92.4% en las usuarias de anillo frente al 75.4%.

Los datos anteriores parecen corroborar la hipótesis de que cuanto menos se tenga que recordar el uso del método y más sencillas sean las instrucciones, mejor será el cumplimiento. Así mismo, y según los datos de la OMS (2004 y 20005) el porcentaje de mujeres que continúa utilizando el método anticonceptivo al cabo de un año es:

Implante de progestágenos	84%
SIU	81%
AOC, parche y anillo vaginal	68%
Inyectables	56%

La hipótesis solo falla en el caso de los inyectables, en los que a pesar de su elevada eficacia el porcentaje de abandonos es el más alto. Esto se debe con toda probabilidad a los cambios inducidos en el ciclo menstrual como veremos en el apartado siguiente.

El uso inconstante reduce la eficacia del método, ya que un método puede ser eficaz para la prevención de embarazos no deseados, pero si se interrumpe en poco tiempo, su valor como método anticonceptivo se reduce en gran medida. El mismo razonamiento se puede realizar para el cumplimiento, tal y como se ha expuesto en el apartado sobre la eficacia. Por lo tanto, las pautas que mejoren el cumplimiento y eviten los abandonos del método deberían ser las más eficaces y lógicamente las recomendadas de forma prioritaria.

5.6.4. Modificación del ciclo

La vivencia de un ciclo regular es considerada por las mujeres como un signo evidente de salud, por

lo tanto todo cambio en el sangrado regular va influir de forma importante en la aceptación del método.

Los nuevos métodos hormonales, parche y anillo vaginal, imitan el régimen de administración hormonal de los AOC, veintiún días de hormonas seguidos de siete días sin hormonas. Este régimen trata de mantener ciclos de 28 días, pero el control del ciclo con estos nuevos métodos no se ha estudiado exhaustivamente.

Con respecto al control del ciclo que consigue el parche, y a pesar de ser uno de los objetivos que se plantea Gallo en la revisión de 2002, no consta ningún dato en los trabajos incluidos sobre sangrado intercurrente, marcado o ciclos con amenorrea. Por lo tanto, se precisan nuevos estudios para evaluar estos parámetros.

En el caso del anillo vaginal si existen estudios sobre el control del ciclo que valoran fundamentalmente la incidencia de sangrado en la primera semana tras la retirada del anillo, así según los diferentes trabajos se presentaría la hemorragia por privación en los siguientes porcentajes:

Dieben 2002	98.5%
Roumen 2001	98.5%

Cuando se compara el anillo con la AOC:

Bjarnadóttir 2002	100% vs 98.2% en usuarias de AOC
Oddsson 2005	99.7 a 96.5% vs 98.4 a 96.4 en AOC

Basándose en estos datos Oddsson concluye que el control del ciclo es superior en el grupo tratado con anillo vaginal.

En el caso de las POP se produce el patrón de sangrado irregular típico de los tratamientos con solo gestágenos en los que no se puede identificar un ciclo y pueden producirse hemorragias de forma impredecible. Estas alteraciones hacen que el método se abandone hasta en un 22.5% de los casos.

Con respecto a los anticonceptivos inyectables no existen estudios randomizados sobre su aplicación.

En el caso del acetato de medroxiprogesterona se producen alteraciones del ciclo que pueden llegar hasta un 53.3% de usuarias con sangrado irregular (Chotnopparatpattara 2000). Dicho sangrado disminuye

con el tiempo y se incrementa la presencia de amenorrea. Posiblemente por estas alteraciones menstruales, al año solo continuaba utilizando el método el 30.3% de las usuarias.

Tanto los implantes como el SIU presentan similares efectos sobre el ciclo produciendo una alteración sobre el patrón de sangrado típico de los métodos con solo gestágenos. Fundamentalmente la amenorrea fue la razón principal de extracción del SIU (French 2005) y el sangrado prolongado la causa de retirada del implante hasta en un 25% de las usuarias (Massai 2001). Sin embargo, y a pesar de estos datos, ambos métodos son los que según los datos de la OMS presentan un mayor porcentaje de continuación en su uso al cabo de un año, con un 84% para los implantes y un 81% para el SIU. En ambos casos y a diferencia de las POP y de los gestágenos inyectables, se precisa que un profesional de la salud intervenga en la retirada y no solo la voluntad de la usuaria de suspender el método, pero también podría influir de forma importante el tiempo dedicado y tipo de explicaciones dados a las usuarias de estos métodos, aspecto que no se ha evaluado en ningún ensayo clínico... ¿Será el tiempo dedicado a los pacientes un factor importante?

5.6.5. Conclusiones

1. La eficacia real de los métodos anticonceptivos hormonales parece estar relacionada con la menor participación del usuario en la aplicación del método y con la menor complejidad de uso.
2. No existen datos suficientes para afirmar que una forma de administración es más segura que otra, ya que en relación con las complicaciones graves no parecen existir diferencias. Las diferencias se relacionan con el punto de aplicación y son en general muy leves. Por lo tanto, no existen datos para considerar cualquiera de las pautas como una indicación prioritaria. Únicamente y dado que el cumplimiento es un factor que influye de forma importante en la eficacia del método, debería recomendarse de forma prioritaria aquellos métodos en los que por sus características no dependen de la voluntad de la usuaria, una vez que se ha decidido por su utilización.
3. Con respecto a la prioridad de la indicación, desde el punto de vista clínico no existe, salvo en casos muy particulares como son el puerperio inmediato y la lactancia materna. Por lo tanto, en ausencia de contraindicaciones formales, es la decisión de la usuaria la que indica la prioridad.
4. Los métodos que más alteran el ciclo menstrual son los que presentan mayor probabilidad de discontinuidad por parte de las usuarias, ya que la regularidad menstrual es valorado por las mujeres como un signo de salud. Por lo tanto y a pesar de su alta eficacia, estos métodos, pueden ser abandonados por las usuarias que no hayan sido informadas adecuadamente.

Bibliografía

- 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. 2005. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception*. 2005; 71(3):176-182.
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002; 100(3):585-593.
- Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7 Suppl 2:19-24.
- Collaborative Study Group. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progesterone-only pills containing desogestrel (75 microg/day) or levonorgestrel (30 microg/day). *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 1998. Dec, 3(4):169-178
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillaud J. Sistemas intrauterinos impregnados de hormonas (SIU), versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos efectivos de prevención de embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: . En La Biblioteca Cochrane Plus. 2005. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
- Potter L, Okaley D, de Leon-Wong E, Canamar R. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plann Perspect* 28, 154-158. 1996.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counselling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 39, 89-92. 1998.
- Martinez-Manatou J, Giner-Velasquez J, Cortes-Gallegos V, Aznar R, Rojas B, Guitierrez-Najar A, Rudel HW. Daily progestogen for contraception: a clinical study. *Br Med J*. 1967.17;2(554):730-2
- Rubio B, Mischler TW, Berman E. Contraception with a daily low-dose progestogen: quingestanol acetate. *Fertile Steril*. 1972;23(9):668-71
- Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. Oral contraception patterns of non-compliance. The Coriolance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002;;7(3): 155-61.
- WHO (2004) Medical eligibility criteria for contraceptive use (third edition). World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC_3/index.htm
- WHO (2005) Selected practice recommendations for contraceptive use (first edition). World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/reproductive-health/publications/rhr_027/spr.pdf
- Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347-54.
- Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology*. 2004. 104(3):555-63.
- Jain J, Jakimiuk AJ, Bode Fr, Ross D, Kaunitz AM. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 2004; 70(4):269-275.
- Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, Shangold GA, Creasy GW, Fisher AC. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertility & Sterility*. 2002. 77(2 Suppl 2):S27-31.
- Chotnopparatpattara P, Tanaeapanichskul S. Use of depot medroxyprogesterone acetate in Thai adolescents. *Contraception* 2000; 62(3): 137-140.
- Massai MR, Díaz S, Quinteros E, Reyes MV, Herreros C, Zepeda A et al. Contraceptive efficacy and clinical performance of Nestorone implants in postpartum women. *Contraception*. 1997; 12:13-38.