

Eficacia y seguridad del uso extendido de anticonceptivos orales combinados

Efficacy and safety of extended use of combined oral contraceptives

Agustina Belén Cotic^{a, b} 

Resumen

Los anticonceptivos orales combinados constituyen hoy en día uno de los métodos anticonceptivos más populares a nivel mundial. Su composición consiste en una combinación de análogos de hormonas sexuales femeninas que se administran en bajas dosis diarias, manteniendo constante su concentración sanguínea y evitando de esta forma los cambios en el eje endócrino que estimulan la ovulación. Con el objetivo de recrear los procesos fisiológicos, la mayoría de las formulaciones comprenden un intervalo de 4 a 7 días libres de hormonas en el cual se genera el sangrado por privación.

A partir de una viñeta clínica en la que una paciente sana desea posponer su hemorragia por privación, y tras realizar una búsqueda bibliográfica que prioriza las investigaciones más recientes y de mejor calidad, la autora revisa la evidencia sobre el uso de hormonas sin intervalo libre, especialmente su efectos sobre la eficacia y la incidencia de efectos adversos.

Abstract

Nowadays, combined oral contraceptives are one of the most popular contraceptive methods worldwide. Its composition consists of a combination of similar female sex hormones administered in low daily doses, keeping their blood concentration constant and thus avoiding changes in the endocrine axis that stimulate ovulation. In order to recreate physiological processes, most formulations include an interval of 4 to 7 hormone-free days in which withdrawal bleeding occurs.

Starting from a clinical vignette in which a healthy patient desires to postpone her withdrawal bleeding, and after conducting a bibliographic search that prioritizes the most recent and best-quality research, the author reviews the evidence about the use of hormones without free interval, especially their effects on efficacy and the incidence of adverse effects.

Palabras clave: Anticoncepción Hormonal, Efectividad Anticonceptiva, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, Medicamentos de Uso Continuo. Keywords: Hormonal Contraception, Contraceptive Effectiveness, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Drugs of Continuous Use.

Cotic AB. Eficacia y seguridad del uso extendido de anticonceptivos orales combinados. Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(2):e007094. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v27i2.7094>.

Escenario clínico

Se presenta al consultorio del médico de familia una paciente mujer cis de 25 años, sin antecedentes de relevancia más que utilizar anticonceptivos orales combinados de formulación 30 ug etinil estradiol y 150 ug levonorgestrel como método de anticoncepción desde hace tres años. Trae como inquietud que el siguiente mes realizará un viaje el cual coincidirá con la fecha de sangrado por privación. Este escenario le genera malestar debido a la necesidad de depender de productos de gestión menstrual y lidiar con los síntomas físicos y psíquicos durante ese periodo, por lo cual le consulta al médico si es posible iniciar una nueva caja de anticonceptivos omitiendo el intervalo libre de hormonas, recibiendo durante dos meses etinilestradiol y progestágenos sin interrupción.

Preguntas que generó el caso

¿En personas en edad fértil, sanas, no fumadoras, el uso de anticonceptivos orales combinados con esquema 21/7 sin realización de intervalo libre de hormonas presenta la misma eficacia y perfil de eventos adversos que el esquema habitual (con intervalo libre de hormonas)?

Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue realizada en PubMed usando la siguiente combinación de términos: (Contraceptives, Oral, Combined [Mh] OR Contraceptive oral combined) AND (Continuous OR Extended). Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, las revisiones sistemáticas y los metanálisis de menos de diez años de

antigüedad fueron priorizados mediante la aplicación de los filtros correspondientes. De las 78 citas recuperadas, fueron seleccionadas una revisión sistemática Cochrane¹ y un ensayo clínico publicado con posterioridad².

Algunos datos sobre anticonceptivos orales y su uso prolongado

La anticoncepción oral combinada (estrógeno + progestágeno en bajas dosis) en esquema 21/7 consiste en la administración de hormonas activas durante 21 días, seguidas de una semana libre de hormonas en la que se produce el sangrado por privación³.

Evitar el sangrado por privación mediante la administración continua o prolongada (más de 28 días de hormonas activas sin toma de placebo) de anticonceptivos hormonales combinados es un método conocido en personas usuarias con enfermedades como endometriosis o dismenorrea. Sin embargo, su uso también está popularizado en personas sanas por preferencias personales ante potenciales ventajas, como evitar la incomodidad del sangrado, disminuir su interferencia en las actividades diarias o eventos especiales, así como reducir el ausentismo escolar y laboral relacionado con la menstruación y el gasto en productos de gestión menstrual³.

Los efectos adversos más comunes de los anticonceptivos orales combinados son náuseas, cefaleas, aumento de sensibilidad mamaria y sangrado uterino no programado. Entre los más graves está el tromboembolismo venoso⁴.

A fin de unificar términos para la comprensión de este texto definiremos los esquemas de administración de anticonceptivos

^a Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

^b Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. agustina.cotic@hospitalitaliano.org.ar

orales encontrados en la bibliografía estudiada¹:

- Esquema/ciclo tradicional: Uso de píldoras con análogo hormonal por 21 o 24 días y píldoras placebo por siete o cuatro días (dependiendo de la formulación).
- Esquema/ciclo continuo o extendido: Uso de píldoras con análogo hormonal por más de 28 días ininterrumpidos.

Resumen de la evidencia

Edelman A, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD004695

Introducción. Evitar la menstruación mediante el uso prolongado o continuo de anticonceptivos orales por razones de preferencia personal puede tener ventajas adicionales para las mujeres (mejor cumplimiento, mayor satisfacción, menos síntomas menstruales y menos ausentismo laboral o escolar relacionado con la menstruación)¹.

Objetivo. Determinar las diferencias entre el ciclo continuo o extendido (mayor a 28 días de hormonas activas) de anticonceptivos (píldoras, parche o anillo) vs. el ciclo tradicional de administración (21 días de hormona activa y siete días de placebo, o 24 días de hormona activa y cuatro días de placebo).

Materiales y métodos. Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA), disponibles en cualquier idioma, que compararan ciclo continuo o extendido de uso de anticonceptivos vs. ciclo tradicional, realizados en mujeres sanas en edad fértil que los utilizaran con fines anticonceptivos. La búsqueda fue realizada en bases de datos electrónicas como Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PUBMED, EMBASE, POPLINE y LILACS, entre 1966 y 2013. Los autores de los ECA fueron contactados para identificar otros ensayos que pudieran haberse pasado por alto. Además fueron revisadas las listas de referencias de las publicaciones elegibles. En 2023 los autores realizaron una actualización de la búsqueda que permitió identificar cuatro ensayos adicionales que no cambiaron las conclusiones de la revisión.

Resultados principales. Fueron incluidos 12 ECA, de los cuales solo dos (Anderson 2003⁵ y Stephenson 2013⁶) utilizaban la formulación utilizada por la paciente de nuestra viñeta clínica. Este último⁶ evaluó un régimen adaptado en el que las pacientes tomaban píldoras activas hasta que se desencadenara un sangrado, momento en que dejaban de tomar las píldoras activas por tres días y luego reiniciaban el ciclo.

La variación en la dosificación de hormonas y la duración de tiempo del uso extendido hizo imposible la realización de una síntesis cuantitativa o metanálisis.

● **Episodios de sangrado.** La mayoría de los estudios no mostró diferencias entre los grupos o encontró menos sangrado o *spotting* con el esquema extendido.

● **Patrones de sangrado.** Este desenlace fue evaluado en 11 ensayos, la mayoría de los cuales mostraron menos sangrado con el esquema continuo o bien, ninguna diferencia. Anderson 2003⁵ evaluó los patrones de sangrado durante todo el período de estudio de 364 días y no informó diferencias significativas entre las ramas de tratamiento en el número medio de días de sangrado más *spotting*. Sin embargo, la rama de uso extendido tuvo menos días de sangrado (diferencia media estandarizada [DME] -14,3; intervalo de confianza [IC] del 95% -17,7 a -11,0)⁵.

● **Discontinuación.** La discontinuación general del estudio (incluyendo las pérdidas en el seguimiento) fue mayor en los ciclos extendidos en comparación con los ciclos tradicionales de 28 días en dos estudios, entre ellos Anderson 2003⁵ (razón de probabilidades u odds ratio [OR] 1,6; IC 95% 1,2 a 2,3). Las tasas de discontinuación debido al sangrado fueron mayores en

la rama de tratamiento extendido en cinco estudios, entre ellos los que estudiaron la formulación utilizada por la paciente de la viñeta (Anderson 2003: OR 3,0; IC95% 1,5 a 5,9⁵ y Stephenson 2013: OR 3,79; IC95% 1,75 a 8,22⁶). El resto de los estudios no mostraron diferencias.

● **Adherencia.** Este desenlace fue evaluado en cinco estudios; en la mayoría las tasas de conformidad para ambas ramas no variaron.

● **Síntomas asociados a la menstruación.** Siete estudios analizaron este desenlace. El ciclo extendido mostró beneficio para la frecuencia del dolor de cabeza ($p < 0,05$), entre ellos Anderson 2003⁵ (OR 0,69; IC95% 0,48 a 1,0). No hubo diferencias en otros síntomas asociados. Stephenson 2013⁶ estudió los efectos adversos autoreportados a los 12 meses, incluyendo hinchazón, aumento de peso, dolores de cabeza, cambios en la piel y el estado de ánimo, calambres abdominales, cansancio, pérdida de interés en el sexo, sensibilidad mamaria y dolores y molestias, no encontrando diferencias significativas en el análisis por intención de tratar.

● **Efectos adversos graves.** En dos estudios se presentaron casos de colecistitis (uno en ciclo extendido⁵ y otro en ciclo tradicional), embolia pulmonar (ciclo extendido⁵), trombosis venosa profunda (ciclo extendido, en paciente con anticuerpos anticardiolipina y deficiencia de proteína S) y exacerbación de depresión conocida (ciclo tradicional⁵), todos probablemente relacionados con la droga en estudio.

● **Satisfacción.** Este desenlace fue informado en diez estudios, pero medido de manera inconsistente. Anderson 2003⁵ informó que las participantes de ambos grupos expresaron una preferencia por tener menos períodos menstruales, pero no hubo un análisis comparativo entre los grupos. En Stephenson 2013⁶ la satisfacción de las participantes fue menor en la rama de régimen adaptado tanto para el sangrado ($p=0,03$) como en forma general ($p=0,007$).

● **Eficacia en la prevención del embarazo.** El riesgo de embarazo no difirió entre los regímenes. Sin embargo, el número de embarazos reportados fue bajo y ninguno de los estudios tuvo el poder estadístico adecuado para detectar diferencias en este desenlace.

Conclusiones de los autores. Aunque los estudios incluidos son de buena calidad, el tipo de hormonas y el tiempo de duración de la dosificación del ciclo prolongado impidieron la realización de metanálisis. Futuros ensayos deberían prestar más atención a la satisfacción de los participantes y los síntomas asociados con la menstruación.

Fuentes de financiamiento/Conflicto de interés de los autores. Esta revisión recibió financiamiento de la Agencia Estadounidense para el Desarrollo Internacional y el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano de los EE.UU. Sus autores declararon los potenciales conflictos de interés.

Hadji P, et al. Extended-cycle versus conventional treatment with a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol (30 µg) and levonorgestrel (150 µg) in a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):513-520

Introducción. Muchas mujeres utilizan anticonceptivos orales para mejorar o prevenir trastornos asociados al ciclo, y prefieren evitar el sangrado mediante su administración durante varios meses².

Objetivo. Evaluar la eficacia y la seguridad de los anticonceptivos orales combinados conteniendo etinilestradiol 30 mcg y levonorgestrel 150 mcg en su uso extendido (84 días de hormonas activas e intervalos libres de hormonas de siete días) comparado con uso de ciclo convencional (21 días de hormonas activas e intervalos libres de hormonas de siete días).

Materiales y métodos. Ensayo aleatorizado, controlado, abierto, prospectivo, de grupos paralelos; realizado en 48 centros ginecológicos de Alemania. Fueron incluidas mujeres sexualmente activas entre 18 y 35 años. Entre los criterios de exclusión se encontraba el uso de medicación que pudiera interferir con el estudio. De las 1.314 personas aleatorizadas, 1.286 iniciaron el tratamiento en dos ramas: 1.072 en la de ciclo extendido 84/7 (realizaron cinco ciclos) y 242 en la de ciclo convencional 21/7 (realizaron 13 ciclos). El análisis fue realizado por intención de tratar. La eficacia fue evaluada mediante el índice de Pearl no ajustado. Este índice es empleado como una estimación estadística de embarazos no deseados en 100 mujeres-años de exposición para comparar la eficacia de métodos anticonceptivos. Un bajo índice de Pearl representa una baja probabilidad de embarazo no deseado.

Resultados principales

No hubo diferencias en la eficacia entre los métodos. El Índice de Pearl no ajustado en la rama de ciclo extendido fue de 0,483 (IC 95 % 0,132 a 1,237). El resultado fue respaldado por dos análisis de sensibilidad.

No hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos entre las ramas (63,1 % en la de uso extendido y 58,9 % en la de uso tradicional), ni en la de efectos adversos serios (4,6 % vs. 5,6 %, respectivamente), y solo dos eventos serios estuvieron relacionados con la medicación: una colecistitis aguda en la rama de ciclo extendido y una trombosis venosa profunda, en la de ciclo convencional. La proporción de pacientes con efectos adversos relacionados a la droga que llevaron a su discontinuación fue 5 % en el ciclo de uso extendido y 8,2 % en el ciclo convencional.

El uso extendido de anticonceptivos disminuyó el número total de días de sangrado por año, con un promedio de 23,6 y una media de 19 en el ciclo extendido versus un promedio de 47,3 y una media de 47 en el ciclo tradicional ($p < 0,001$). Además, con el uso extendido se observó un número decreciente de días de sangrado por cada ciclo (comenzando con un promedio de 6,8 días y finalizando con un promedio de 5,2 días), mientras que con el uso tradicional el promedio de días se mantuvo estable entre 11 y 13.

Conclusiones de los autores. Los resultados del estudio indican una adecuada eficacia anticonceptiva con el uso extendido. Los resultados de seguridad no dieron indicios de preocupación con respecto al uso de ciclo extendido y confirmaron la conocida relación riesgo-beneficio. El uso del ciclo extendido resultó en un menor número de días de sangrado por año y generó un patrón más favorable de sangrado en comparación con el régimen convencional.

Fuentes de financiamiento/Conflicto de interés de los autores. Este trabajo presenta cierto conflicto de interés ya que fue financiado por la industria farmacéutica (Madaus GmbH).

Agradecimientos

A los revisores de pares, en especial a Natalia Mandel, por sus aportes para mejorar el presente manuscrito.

Referencias

1. Edelman A, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:4695–4695.
2. Hadji P, Neulen J, Schaudig K, et al. Extended-cycle versus conventional treatment with a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol (30 µg) and levonorgestrel (150 µg) in a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):513–520. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1725963>.
3. Kaunitz A. Hormonal contraception for menstrual suppression. Topic 5423 Version 38.0. In: Barbieri R, Eclker K, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: Wolters Kugler; 2024.
4. Roe A, Bartz DA, Douglas PS. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Topic 7399 Version 52.0. In: Shreiber C, Barbieri R, Eclker K, et al., editors. *UpToDate*. Waltham, MA: Wolters Kugler; 2024.

Conclusiones y recomendaciones

El uso continuo de anticonceptivos orales presenta potenciales ventajas, como disminuir los efectos adversos leves así como la inversión económica en productos de gestión menstrual y los días totales de sangrado. En un país como Argentina, en el que los productos de gestión menstrual dependen de la economía de cada persona y la menstruación sigue siendo un tema tabú en muchos ámbitos, el acceso a los anticonceptivos gratuitos (específicamente, la formulación que toma la paciente de nuestra viñeta clínica) se encuentra asegurado por el plan médico obligatorio. Esto facilita que cualquier persona acceda a este método anticonceptivo y, al utilizar la modalidad de ciclo extendido, pueda brindar mayor comodidad a su rutina⁷.

Tras analizar la evidencia resumida, destacamos que, si bien la mayoría de los ensayos analizados concluyen que el uso continuo de anticonceptivos orales combinados no afecta su eficacia en comparación con el uso tradicional, es importante señalar que estos estudios fueron realizados por un tiempo menor a doce meses^{1,2}. En cuanto a la seguridad de esta estrategia, no se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos graves, mientras que los efectos adversos leves —como sensibilidad mamaria, cefalea y dolor abdominal— disminuyeron con el uso continuo, así como la duración de cada sangrado por privación y el número total de días de sangrado (en especial con la formulación empleada por la paciente de nuestra viñeta)^{2,5}.

Tras aplicar las herramientas de riesgo de sesgo de Cochrane para ensayos clínicos⁸ y Amstar^{2,9} para revisiones sistemáticas, observamos que Hadji 2020² presenta un riesgo de sesgo intermedio, debido a la falta de cegamiento de las intervenciones evaluadas, mientras que Edelman 2014¹ tiene un grado de confianza alta, aunque por el tiempo transcurrido desde su publicación puede estar desactualizada.

Los investigadores que abordan este tipo de terapéuticas se enfrentan con la dificultad de diseñar ensayos clínicos que cuenten con cegamiento de la intervención para los participantes y el personal del estudio (llamados con frecuencia doble ciego) y con periodos de seguimiento lo suficientemente prolongados para establecer conclusiones a largo plazo. Por lo tanto, si bien debemos enfrentarnos a la incertidumbre sobre esos aspectos, concluimos que la evidencia resumida sugiere que el uso de anticonceptivos orales en forma continua podría estar justificado por la reducción de los efectos adversos leves y los aspectos económicos mencionados. Como en el caso de la paciente que motivó esta revisión bibliográfica, esto podría conducir una mejoría en la calidad de vida. Por estas razones, consideramos adecuado sugerir esta práctica de forma individualizada a las personas usuarias de este método anticonceptivo que nos consultan por este tema.

Recibido el 28/10/2023 Aceptado el 21/02/2024
y Publicado el 12/04/2024.

5. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*. 2003;68(2):89–96.
6. Stephenson J, Shawe J, Panicker S, et al. Randomized trial of the effect of tailored versus standard use of the combined oral contraceptive pill on continuation rates at 1 year. *Contraception*. 2013;88(4):523–31.
7. Argentina Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. Métodos anticonceptivos: guía práctica para profesionales de la salud ; 2023. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/metodos-anticonceptivos-guia-practica-para-profesionales-de-la-salud>.
8. Sterne J, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

