



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Ciclo prolongado/continuado

Rafael Sánchez Borrego

Diatros, Clínica de Atención a la Mujer, Barcelona, España

Recibido el 3 de marzo de 2008; aceptado el 3 de diciembre de 2009
Accesible en línea el 10 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Ciclo prolongado;
Anticoncepción
hormonal;
Uso continuado

KEYWORDS

Extended cycle;
Hormonal
contraception;
Continuous use

Resumen Una de las justificaciones del desarrollo anticonceptivo ha sido siempre que el método tuviera escaso o ningún efecto en el ciclo menstrual. De forma aún más específica, era deseable imitar un ciclo normal de 28-días. Los anticonceptivos orales combinados se han formulado así para proporcionar un ciclo mensual artificial pero típicamente regular. Desde siempre, los médicos han usado la manipulación hormonal del ciclo menstrual para proporcionar amenorrea terapéutica en las mujeres que presentaban problemas médicos. Existe un creciente interés por el uso de la píldora anticonceptiva en ciclos «prolongados» de 3, 6 y 12 o más meses. La anticoncepción de ciclo prolongado facilita un mejor cumplimiento que la de ciclo convencional con una mayor eficacia anticonceptiva. Aunque no está aceptado por todas las mujeres, algunas de ellas prefieren tener menos ciclos menstruales, minimizando los síntomas relacionados con la menstruación.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prolonged/continuous cycle

Abstract One suggested goal of contraceptive development has always been that the method should have little or no effect on the menstrual cycle. More specifically, mimicking a normal 28-day cycle was considered desirable. Combination oral contraceptives have thus been formulated in such a way as to provide an artificial but typically regular monthly cycle. For many years, however, clinicians have used hormonal manipulation of the menstrual cycle to provide therapeutic amenorrhea in individuals with underlying medical problems. There is growing interest in the use of combined oral estrogen-progestin contraception in extended «cycles» of 3, 6 and 12 or more months. Extended cycle contraception leads to better compliance than conventional cycle contraception, thus optimizing contraceptive effectiveness. Although this type of contraception is not accepted by all women, some do prefer to have fewer menstrual cycles, minimizing menstrual-related symptoms.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Una de las justificaciones del desarrollo de un método anticonceptivo era que tuviera escaso o ningún efecto en el ciclo

Correo electrónico: rschez.borrego@diatros.com.

menstrual. El régimen anticonceptivo oral de 28-días (21 días de tabletas activas seguidas por 7 días libres de hormonas) permite un sangrado por privación que simula un ciclo menstrual. Este régimen, que se ha usado durante casi 50 años, no está basado en principio científico o necesidad médica alguna, sino que fue diseñado para hacer la píldora más aceptable para las mujeres al imitar un ciclo natural menstrual de 28-días y tener la certeza cada mes de que el embarazo no había ocurrido.

Sin embargo, y aunque fuera-de-indicación, los profesionales han utilizado los anticonceptivos orales para el tratamiento de los trastornos menstruales omitiendo o disminuyendo la frecuencia de los 7-días de intervalo libre de hormonas. En los últimos años, los profesionales de la salud reconocen cada vez más la utilidad de espaciar los ciclos para un grupo más amplio de pacientes. De forma concurrente, los artículos sobre ciclos prolongados han proliferado en la prensa no médica, y habitualmente las mujeres, sobre todo las chicas jóvenes, preguntan a sus médicos por cómo evitar su sangrado menstrual para un evento específico o sobre cómo disminuir el número total de sus ciclos menstruales.

En este momento, únicamente la píldora anticonceptiva tiene aprobada la indicación en algunos países; sin embargo, el uso de otras vías de anticoncepción hormonal combinada (parches transdérmicos o anillo vaginal) con un régimen de ciclo prolongado no sólo reduce la cantidad de pérdida de sangre por ciclo, sino también reduce significativamente el número de episodios de sangrado por año^{1,2}.

Regímenes de ciclo prolongado

Aunque hablamos de ciclo prolongado en general, al utilizar la anticoncepción hormonal combinada dependiendo del momento en el que instauramos el intervalo libre de hormonas podemos distinguir las siguientes formas:

1. Ciclo prolongado:
 - Programado: usando un número predeterminado de días (> 21) de hormonas seguido por un intervalo libre de hormonas de 7 o menos días.
 - No programado: usando hormonas hasta que ocurra un sangrado uterino persistente, momento en que se inicia un intervalo libre de hormonas.
2. Ciclo continuado: usando hormonas continuamente de forma indefinida, sin un intervalo libre de hormonas, ocurra o no un sangrado, durante el período que se desee.

Beneficios de los ciclos prolongados

El ciclo del tratamiento convencional reproduce algunos de los problemas que ocurren con la menstruación espontánea, como los dolores de cabeza, calambres, tensión mamaria e hinchazón/retención, durante el intervalo libre de hormonas³. Aproximadamente, el 30-40% de las mujeres experimentan esos síntomas relacionados con la privación hormonal usando la pauta clásica de 28 días (21/7).

Disminuyendo el número de sangrados por privación con la anticoncepción hormonal se puede mejorar la calidad de vida de las mujeres al disminuir los síntomas asociados con el intervalo libre de hormonas mensual y permitiéndoles la posibilidad de no tener la regla⁴⁻⁷.

Existen numerosas ventajas probadas y teóricas con el uso de ciclos prolongados de píldoras anticonceptivas orales combinadas. Aunque también se usan para tratar condiciones como la endometriosis, el acné⁸ y la dismenorrea⁹, no hay anticonceptivos orales combinados de régimen prolongado con indicación distinta que la prevención del embarazo. Datos limitados sugieren que las mujeres que toman dosificaciones continuadas tienen menos dolores de cabeza y menos irritación genital, fatiga, hinchazón, y dolor menstrual¹⁰.

Eficacia anticonceptiva

En un estudio de un año de mujeres sexualmente activas de 18 a 40 años de edad, las tasas de embarazo para el régimen de ciclo prolongado (0,9%) y el régimen convencional (1,3%) fueron similares¹¹.

Sin embargo, es plausible que la anticoncepción hormonal combinada en ciclos continuados pueda mejorar la eficacia anticonceptiva. Con el tradicional intervalo libre de hormonas de 7 días, la omisión de píldoras al principio o al final de un ciclo puede permitir a los ovarios reiniciar la actividad folicular, haciendo de la transición entre los *blisters* de píldoras una fase de alto riesgo para fracaso anticonceptivo¹². Por tanto, acortando el intervalo libre de hormonas o agregando estrógenos a dosis baja durante dicho intervalo, se puede disminuir el riesgo de escape ovulatorio y mejorar más aún la eficacia anticonceptiva^{13,14}.

Aspectos clínicos y metabólicos

Patrón de sangrado de los regímenes prolongados

La amenorrea es el principal inconveniente que ven las mujeres a la anticoncepción hormonal continuada. No obstante, estudios de actitud de las mujeres en cuanto al deseo de la frecuencia de la regla indican que a mayor edad, mayor porcentaje de deseo de amenorrea^{4,15,16}.

Por el contrario, entre las mujeres que inician el ciclo prolongado con propósito de evitar el sangrado por privación, incluyendo a las enroladas en los ensayos clínicos, el sangrado disfuncional es la razón más común de discontinuar el régimen de forma prematura. Con el ciclo prolongado¹¹ y con el uso continuado^{17,18}, el sangrado disfuncional no programado y el manchado son más comunes que con la pauta convencional durante los primeros ciclos, pero se ha visto que esto mejora tras los primeros 6 meses de uso y son totalmente comparables al cabo de 1 año¹¹. Debemos destacar que las pacientes que toman anticonceptivos orales continuados tienen de 4 a 14 días menos de sangrado por trimestre¹⁰.

Seguridad

Una revisión Cochrane de los ensayos controlados aleatorizados que comparan los anticonceptivos cíclicos de 28 días (21 píldoras activas, 7 placebos) con los anticonceptivos combinados prolongados/continuados evaluó la seguridad y efectividad de los anticonceptivos orales combinados con duraciones de ciclo más largas¹⁰. Encontraron 6 estudios

que comparaban ciclos de 28 días de anticonceptivos orales combinados con ciclos que iban de los 49 a los 365 días. No se observaron diferencias entre ciclos convencional y prolongado en la satisfacción, cumplimiento, tasa de embarazos, o seguridad.

Posteriormente, han aparecido los datos de una extensión del estudio de referencia para evaluar la seguridad a largo plazo del régimen con 84 días de píldoras activas (30 µg EE/150 µg LNG) seguidos de 7 días de placebo en la muestra más grande hasta hoy de mujeres que han recibido un anticonceptivo oral de régimen prolongado de 91 días¹⁹. Los eventos adversos informados durante este estudio son consistentes con otros ensayos clínicos de píldoras combinadas (OC). El mismo perfil ha sido observado en un estudio con un régimen continuado de 20 µg EE/90 µg LNG, recientemente comercializado en EE. UU.²⁰

Efectos endometriales de los regímenes prolongados

La falta de descamación periódica del endometrio con el uso de anticonceptivos orales de forma prolongada no comporta un aumento del espesor endometrial o un aumento en el riesgo de hiperplasia^{17,18}.

La revisión de la Cochrane halló 2 estudios que incluían una ecografía o biopsia de endometrio. No se encontró evidencia de hiperplasia endometrial tras 9 ciclos¹⁰.

No se informó ninguna diferencia significativa en el espesor del endometrio al inicio o al final de un estudio comparativo que usó un anillo vaginal en 3 regímenes prolongados/continuados (49, 91 y 364 días) y un ciclo de 28 días².

El estudio histológico endometrial mediante biopsia realizado en 146 mujeres que recibieron el régimen continuado durante 12 meses mostró también un buen perfil de seguridad endometrial, sin observarse hiperplasia o signos de malignización²¹.

Retorno a la fertilidad

Los estudios que han seguido de forma anecdótica a las mujeres con deseo de embarazo después de completar el ciclo prolongado han mostrado un retorno rápido a la fertilidad^{4,18}. Sin embargo, aún existen dudas sobre esta cuestión²². Debido a esto, es prudente evaluar la oligomenorrea previa en las posibles candidatas antes de iniciar el ciclo prolongado/continuado, ya que es probable que este patrón persista después de que el uso de la píldora se discontinúe y se asocie erróneamente con subfertilidad.

De todas formas, los resultados de estudios a 12 y 24 meses de seguimiento no sugieren ningún deterioro de la fertilidad con los regímenes prolongados^{23,24}.

Eventos adversos y ciclo prolongado

El perfil de eventos adversos con los ciclos prolongados es comparable con los informados con un régimen convencional^{1,11,18}. La información de las fichas técnicas de Seasonale® (la primera píldora anticonceptiva autorizada

por la Food and Drug Administration [FDA] para ciclo prolongado programado) y de Lybrel® (primera píldora autorizada por la FDA para ciclo prolongado continuado) contiene las mismas contraindicaciones, advertencias y precauciones que la de los productos con un régimen de 28 días.

Estudios con preparados combinados de 28 días han mostrado que muchos eventos adversos son dependientes de la dosis. Por ejemplo, el riesgo de trombosis aumenta cuando la dosis de etinilestradiol aumenta de 35 µg a 50 µg²⁵. Sin embargo, los ciclos prolongados con OC no aumentan la exposición diaria de estrógenos y las hormonas no se acumulan con el tiempo. El área bajo la curva de concentración frente a tiempo para la exposición hormonal en una base diaria es el mismo para OC si se usan en 28 días o en regímenes prolongados. La exposición hormonal diaria, sin embargo, aumenta ligeramente con el tiempo cuando el uso del parche transdérmico es prolongado²⁶. El hecho de que las dos píldoras autorizadas para ciclo prolongado contengan levonorgestrel podría estar relacionado con la seguridad de dicho gestágeno.

Actitudes de los profesionales de la salud

La mayoría de los profesionales de la salud que prescriben anticonceptivos han cambiado de actitud en los últimos tiempos, posiblemente por la aparición en el mercado americano de las nuevas pautas prolongadas. La opinión generalizada actual es que es innecesario tener un sangrado por depravación todos los meses usando anticoncepción hormonal²⁷.

Las dos razones que la mayoría cita normalmente son la preferencia de la paciente (para tener menos reglas al año o no tener la regla para una ocasión puntual) y los trastornos menstruales comunes, como el síndrome premenstrual, la dismenorrea y la endometriosis^{4,28}.

Preferencias de las mujeres

Normalmente, se interpreta el interés popular de disminuir la frecuencia menstrual como reflejo de las experiencias personales y preferencias de las mujeres con respecto a la menstruación. Así, hay que reconocer que la visión social puede influir en las actitudes de las mujeres hacia la supresión menstrual¹⁶.

Una encuesta realizada entre mayo y junio de 2006 con mujeres españolas de 18 a 45 años, con una distribución geográfica y por edades proporcional en todos los casos, encontró que las mujeres de nuestro país tienen una actitud más conservadora que la mostrada en otros estudios. De forma global, el 24,5% de las mujeres manifestaron interés en la utilización del régimen continuado de anticonceptivos orales. Este porcentaje aumentó hasta casi el 50% en las mujeres menores de 25 años de edad y en aquellas que no utilizan ningún método anticonceptivo, pero pensaban utilizarlos en el futuro²⁹.

Esta diferencia de actitud también se ha visto reflejada en otras encuestas, en las que las preferencias de las adolescentes para reglas menos frecuentes fueron similares a las de las mujeres adultas^{4,30,31}.

Consideraciones en la prescripción

Indicaciones

Los regímenes prolongados pueden atraer a las mujeres, particularmente a las que pueden preferir la conveniencia de un esquema con menos episodios de sangrado por privación o la ausencia total de reglas. Al iniciar un régimen prolongado, se debe asesorar a las usuarias sobre la posibilidad de mayor sangrado disfuncional y manchado, particularmente en los primeros ciclos.

El ciclo prolongado también puede usarse para tratar condiciones que se exacerban de forma cíclica, como migraña, epilepsia, síndrome de colon irritable y síntomas psiquiátricos.

Prescripción

Para el ciclo prolongado, es aconsejable prescribir píldoras monofásicas, para evitar las fluctuaciones hormonales entre *blisters* que podrían producir sangrado disfuncional. También puede ser útil prescribir 2 o 3 ciclos de un régimen convencional antes del ciclo prolongado para minimizar el sangrado disfuncional. El sangrado irregular con los ciclos prolongados es el doble de común en las usuarias que inician anticoncepción (12 frente a 6 días de sangrado por periodo de observación de 189 días) comparado con las que usaron un régimen 21/7 previamente⁴.

Conclusión

Las mujeres deben saber que ya han abandonado su ciclo menstrual normal por el sangrado por privación hormonal cuando utilizan la anticoncepción hormonal y que no existe ninguna justificación médica para que dicho sangrado ocurra de forma mensual.

Existe un interés creciente por los regímenes de ciclo «definidos por la propia mujer», con la condición que la duración del tratamiento activo no sea menor de 21 días y el intervalo libre de hormonas no exceda los 7 días.

No hay evidencias que sugieran que con los contraceptivos de dosis bajas actuales, la cantidad de exposición hormonal asociada con el uso prolongado/continuado confiera un aumento del riesgo clínicamente pertinente comparado con el ciclo tradicional. Además, hay que tener en cuenta los potenciales beneficios médicos asociados con estos regímenes. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación para confirmar su seguridad.

Los ciclos prolongados deben considerarse una opción para todas las mujeres que usen anticoncepción hormonal.

Bibliografía

- Stewart FH, Kaunitz AM, LaGuardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ, for the ORTHO EVRA Extended Regimen Study Group. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1389–96.
- Miller L, Verhoeven CHJ, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;106:473–82.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000;95:261–6.
- Wiegratz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. *Contraception.* 2004;69:37–42.
- Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regime to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1142–9.
- Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1311–9.
- Freeman EW, Borisute H, Deal L, Smith L, Grubb G, Constantine G. Significant improvement in cycle-related symptoms following treatment with continuous LNG/EE, a low dose continuous oral contraceptive [abstract]. 9th Congress of the European Society of Contraception (ESC). Istanbul, Turkey, May 3–6, 2006.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004425.
- Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002120.
- Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulz KF, Grimes DA. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004695.
- Anderson FD, Hait H, the Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception.* 2003;68:89–96 (Published erratum appears in *Contraception.* 2004;69:175).
- Baerwald AR, Olatunbosun OA, Pierson RA. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception.* 2004;70:371–7.
- Schlaff WD, Lynch AM, Hughes HD, Cedars MI, Smith DL. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effect on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:943–51.
- Birtch RL, Olatunbosun OA, Pierson RA. Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use. *Contraception.* 2006;73:235–43.
- Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Alessandri F, Anserini P, Remorgida V, et al. What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? *Contraception.* 2006;73:537–41.
- Glasier AF, Smith KB, Van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K, et al. Amenorrhoea associated with contraception? An international study on acceptability. *Contraception.* 2003;67:1–8.
- Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2003;101:653–61.
- Kwicien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception.* 2003;67:9–13.
- Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Long-term safety of an extended-cycle oral contraceptive (Seasonale): a 2-year multicenter open-label extension trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:92–6.
- Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, Borisute H, Grubb GS, Constantine GD. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception.* 2006;74:439–45.

21. Johnson JV, Grubb GS, Constantine CD. Endometrial histology following 1 year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg. *Contraception*. 2007;75:23–6.
22. Hitchcock CL, Prior JC. Evidence about extending the duration of oral contraceptive use to suppress menstruation. *Womens Health Issues*. 2004;14:201–11.
23. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended regimen oral contraceptive using continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73:229–34.
24. Davis AR, Kroll R, Soltes B, Haudiquet V, Constantine G, Grubb G. Return to menses after continuous use of low-dose contraceptive [abstract]. 54th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Washington DC, May 5–10, 2006.
25. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry Jr CP. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception*. 2004;70:3–10.
26. Van den Heuvel MW, Van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72:168–74.
27. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D, Kaunitz AM, Musselman BL, Reiter S, et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception*. 2004;70:359–63.
28. Gerschultz K, Sucato GS, Russell T, Gold MA. Physician views on extended cycling of combined hormonal contraceptives in adolescents [abstract]. *J Adolesc Health*. 2005;36:146–7.
29. Sánchez-Borrego R, García Calvo C. Spanish women's attitudes towards menstruation and use of a continuous, daily use hormonal combined contraceptive regimen. *Contraception*. 2008;77:114–7.
30. Association of Reproductive Health Professionals. Extended regimen oral contraceptives [electronic citation]. Harris Poll; 14–17 June 2002.
31. 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;59:357–62.