



---

## PROTOCOLO PÍLDORA SÓLO GESTÁGENOS

---

**AUTORES:** Dra. Fátima León Larios.  
**COORDINADOR:** José Gutiérrez Alés.



**DRA. FÁTIMA LEÓN LARIOS**

Enfermera, Matrona y Antropóloga. Doctora por la Universidad de Sevilla.

Profesora Titular de Universidad de Sevilla.

Vicedecana de prácticas externas para Enfermería y Apoyo a la investigación.



	<b>PROTOSCOLO PÍLDORA SÓLO GESTÁGENOS</b>	FECHA DE REVISIÓN: 2024
		FECHA DE VIGENCIA: 2028

<b>COORDINADOR</b>		
Dr. José Gutiérrez Alés		
<b>REVISADO POR</b>		
Sociedad Española de Contracepción		
<b>AUTORES</b>	<b>SELLO</b>	
Dra. Fátima León Larios		

**1. INTRODUCCIÓN**

**2. DESCRIPCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN**

**3. EFICACIA DE LAS PSG. FACTORES QUE MODIFICAN SU EFICACIA**

**4. INDICACIONES. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

**5. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD. BENEFICIOS NO ANTICONCEPTIVOS**

**6. EFECTOS SECUNDARIOS**

**7. MANEJO CLÍNICO DE LA PSG**

**8. OTRAS CONSIDERACIONES**

**9. BIBLIOGRAFÍA**





## 1. INTRODUCCIÓN

La anticoncepción, enmarcada dentro del derecho a la salud sexual y reproductiva, persigue el objetivo de ofrecer a las mujeres y a los hombres, sistemas de control de la natalidad que sean eficaces, seguros y fáciles de utilizar. Así mismo, pretende abarcar la existencia de suficiente variedad de opciones anticonceptivas para poder acomodarse a las características específicas de cada usuaria/o o grupo de usuarias/os en el ámbito médico, psicológico, social e ideológico<sup>1</sup>.

La anticoncepción intenta evolucionar a la par que las demandas y necesidades que la sociedad plantea, mejorando los métodos anticonceptivos existentes, impulsando el desarrollo de nuevos métodos, investigando nuevos compuestos y combinaciones<sup>2</sup>.

La finalidad de todos estos avances no es otra que la de adecuarse a las características y necesidades de cada individuo o pareja, de forma que puedan realizar una elección informada de su método anticonceptivo<sup>3</sup>. Una de las opciones anticonceptivas más utilizadas en la actualidad es la anticoncepción solo gestágeno (ASG), y dentro de sus múltiples formas de presentación y administración, que tiene en común la presencia únicamente de un gestágeno, vamos a hablar de su administración oral en forma de PÍLDORA SOLO GESTÁGENO (PSG)<sup>4</sup>.

El propósito de este protocolo es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia y buenas prácticas en el uso de la PSG. Está destinado a cualquier profesional de la salud que brinde anticoncepción o consejo anticonceptivo en España.

---



## 2. DESCRIPCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

En la actualidad, en España existen dos formulaciones disponibles que responden a la descripción de PSG. Ambas fórmulas son altamente efectivas, tienen menos efectos adversos graves en comparación con los anticonceptivos combinados<sup>5</sup>, reducen los niveles de colesterol y triglicéridos sin afectar significativamente a los parámetros de coagulación ni la tolerancia al tratamiento<sup>6</sup>.

Una formulación, comercializada hace años (primera autorización en septiembre de 1999 y última renovación el 12 de diciembre de 2007), contiene 75 mcg de desogestrel (DSG) en 28 comprimidos<sup>7</sup>. La otra formulación, autorizada en octubre de 2019, contiene 4 mg de drospirenona (DRSP) en 28 comprimidos, de los cuales 24 son activos y 4 son placebo<sup>8</sup>. Esta última formulación presenta una alta efectividad, comparable a la formulación ya existente, un buen perfil de seguridad y un buen control del ciclo con una reducción significativa de los días de sangrado programados y no programados<sup>9</sup> siendo altamente aceptable para las usuarias<sup>10</sup>, además de una ventana más amplia para la toma de una pastilla olvidada (24 horas) comparada con las tradicionales (3-12 horas)<sup>11,12</sup>.

La PSG tiene diferentes mecanismos de acción que contribuyen a su efecto anticonceptivo. Ambas PSG, y en general todos los gestágenos, aumentan el volumen y la viscosidad del moco cervical, impidiendo la penetración de los espermatozoides al tracto reproductivo superior<sup>13</sup>. Este cambio ocurre poco después de comenzar su administración<sup>14</sup> y hay evidencia de que dos días son suficientes para lograr esta protección anticonceptiva. Sin embargo, este efecto es de corta duración a menos que se mantenga la toma regularmente, estimándose que la protección anticonceptiva completa a través del espesamiento del moco cervical dura aproximadamente 24 horas<sup>15</sup>.

Las dos formulaciones de PSG también pueden suprimir la ovulación mediante una fuerte actividad antigonaotrópica que inhibe la estimulación folicular y la ovulación, suprimiendo la hormona luteinizante (LH). La ovulación está suprimida en hasta el 97% de los ciclos en mujeres que utilizan PSG. Otro mecanismo de acción común a ambas PSG incluye cambios endometriales que dificultan la implantación y la reducción de la actividad de los cilios en las trompas de Falopio, lo que ralentiza el paso de un óvulo<sup>16</sup>.



### 3. EFICACIA DE LAS PSG. FACTORES QUE MODIFICAN SU EFICACIA

Si se usan de manera consistente, y por tanto correcta, las PSG tienen más del 99% de efectividad. En definitiva, ambas fórmulas tienen un excelente índice de Pearl<sup>17</sup>.

#### **Interacciones medicamentosas**

La evidencia actual respalda la necesidad de considerar cambios en el método anticonceptivo para mujeres que usan PSG y deben tomar medicamentos inductores de las enzimas CYP, recomendando alternativas y precauciones específicas para asegurar la eficacia anticonceptiva.

Varios estudios confirman que la inducción de la enzima CYP3A4, responsable del metabolismo de muchos medicamentos, incluyendo los progestágenos, puede reducir significativamente la eficacia de los anticonceptivos<sup>18</sup>. La interacción entre anticonceptivos orales y medicamentos inductores enzimáticos, como ciertos antipsicóticos y antiepilépticos, puede llevar a una reducción notable en los niveles plasmáticos de los anticonceptivos, comprometiendo su eficacia<sup>19</sup>.

Se aconseja a las mujeres que utilicen medicamentos inductores enzimáticos cambiar a métodos anticonceptivos cuya eficacia no se vea afectada por estos fármacos, como el inyectable de progesterona o el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIL-LNG)<sup>20</sup>.

Para duraciones cortas de tratamiento con inductores enzimáticos (menos de 2 meses), se puede continuar el tratamiento con PSG siempre que se utilicen precauciones adicionales durante el tratamiento y hasta 28 días después de finalizarlo<sup>21</sup>.

Las mujeres que deseen comenzar el PSG tras finalizar el tratamiento con inductores enzimáticos deben usar preservativos hasta 28 días después de la última dosis del fármaco para asegurar la eficacia anticonceptiva<sup>22</sup>.

#### **Inicio en la toma de PSG**

Es esencial tomar la PSG a la misma hora todos los días para garantizar su máxima eficacia. Dependiendo del momento del ciclo menstrual o la situación de amenorrea, se deben seguir las recomendaciones de protección adicional para asegurar una anticoncepción efectiva tal como recoge la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Inicio de PSG según día del ciclo que se inicie pauta.

CON/SIN REGLA	POST PARTO (sin lactancia)	POST ABORTO
<b>PÍLDORAS SOLO DE GESTÁGENO</b>		
<i>Inicio</i>	Protección adicional	Inicio
Día 1 al 5 del ciclo	No es necesaria protección adicional	Hasta el día 21
Otro momento del ciclo o amenorrea, con seguridad razonable de no embarazo	48 horas de protección adicional	Después del día 21



Es crucial tomar la PSG aproximadamente a la misma hora todos los días para asegurar la máxima eficacia. La adherencia estricta al horario de toma mejora significativamente la efectividad de la anticoncepción<sup>5</sup>.

Si el inicio de la PSG se produce entre el día 1 y el 5 del ciclo menstrual, no es necesaria protección anticonceptiva adicional. La PSG es efectiva de inmediato si se comienza durante este período<sup>23</sup>. Si el inicio se produce en cualquier otro momento del ciclo menstrual, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional (como preservativos) durante las primeras 48 horas para asegurar la protección mientras la PSG alcanza su máxima eficacia<sup>24</sup>.

Si una mujer se encuentra en amenorrea y tiene una seguridad razonable de no estar embarazada, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional durante las primeras 48 horas después de comenzar a tomar la PSG para asegurar la protección mientras el cuerpo se adapta al anticonceptivo<sup>25</sup>.

### **Actuación ante posibles olvidos**

#### Desogestrel 75 microgramos:

Los comprimidos suprimen la ovulación en más del 90% de los ciclos. Si pasan más de 36 horas entre las tomas (más de doce horas desde el momento de la toma habitual), existe el riesgo de que se pierda el efecto anticonceptivo sobre el espesamiento del moco cervical. Por lo tanto, se necesitarán precauciones adicionales para evitar el embarazo en las 48 horas siguientes al olvido. La supresión de la ovulación se mantiene en las usuarias de la píldora de desogestrel que toman sus píldoras hasta 12 horas más tarde de su horario habitual.

En el caso de que el olvido sea de menos de 12 horas de retraso se debe tomar la píldora tan pronto se recuerde y continuar con la píldora a la hora habitual. No requiriéndose protección adicional.

Si el olvido es superior a 12 horas se debe tomar tan pronto se recuerde y continuar con la píldora a la hora habitual. Se debe utilizar un método de barrera durante los siguientes 7 días. Si la píldora olvidada es de la primera semana, se debe considerar la anticoncepción de urgencia<sup>26-28</sup>.

#### Drospirenona 4 miligramos:

Los comprimidos deben tomarse cada 24 horas. Si la usuaria se retrasa en la toma de cualquier comprimido, pero en menos de 24 horas, debe tomar la píldora tan pronto como se acuerde y continuar con la píldora a la hora habitual. La eficacia se mantiene por lo que no se requiere protección adicional.

Si el olvido es superior a 24 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida, por lo que se debe considerar el uso de un método anticonceptivo de barrera adicional, como un preservativo, durante los siguientes 7 días.

Si el olvido del comprimido se produce en la primera semana después del inicio de Drospirenona 4 mg y mantuvo relaciones sexuales se debe considerar la toma de anticoncepción de urgencia.

Si el olvido del comprimido se produce en la tercera semana de toma de comprimidos, el riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la toma de 4 días de comprimidos sin hormonas. Sin embargo, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Se aconseja a la usuaria no tomar los comprimidos de placebo y continuar con el siguiente blíster de comprimidos activos<sup>17,29</sup>.



### **Peso y PSG**

La evidencia disponible no ha demostrado un mayor riesgo de embarazo en las usuarias de PSG con un peso corporal o un índice de masa corporal (IMC) elevado<sup>30</sup>.

Respecto a las mujeres que se han sometido a cirugía bariátrica para la obesidad, las recomendaciones son las siguientes:

- **Procedimientos restrictivos:** Los procedimientos que disminuyen la capacidad de almacenamiento del estómago, como la gastroplastia con banda vertical, la banda gástrica ajustable laparoscópica y la gastrectomía laparoscópica de manga, no presentan restricciones en el uso de la PSG<sup>31,32</sup>.
- **Procedimientos que disminuyen la absorción:** Para los procedimientos que disminuyen la absorción de nutrientes y calorías al acortar la longitud funcional del intestino delgado, como el bypass gástrico Roux-en-Y o la derivación biliopancreática, los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas de usar el método. Para estos procedimientos, los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas de usar PSG, ya que podrían comprometer la absorción de la medicación, reduciendo su eficacia<sup>33,34</sup>.

### **Píldoras Solo de Progestina en mujeres con alto peso corporal o IMC**

- Aunque las píldoras de solo gestágeno presentan algunas alteraciones farmacocinéticas en mujeres obesas, su eficacia general es aceptable si se utilizan correctamente. Las estrategias de ajuste, como la dosificación continua o el incremento de la dosis hormonal, pueden ser opciones útiles para mejorar la efectividad en este grupo. Sin embargo, se necesitan más estudios en mujeres con obesidad severa para proporcionar recomendaciones definitivas<sup>35</sup>.

- Otro estudio revisó la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y las limitaciones funcionales, concluyendo que el IMC no afecta significativamente la capacidad de suprimir cortisol, lo que implica que el uso de PSG no se ve comprometido por el peso corporal<sup>36</sup>.

### **Vómitos o diarrea severa**

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (de reemplazo) lo antes posible. El nuevo comprimido debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en el epígrafe que hemos dedicado a pautas en caso de olvidos<sup>37,38</sup>. Si los vómitos o la diarrea intensos continúan durante dos o más días, debe seguir los procedimientos para casos de olvido o imposibilidad de tomar las píldoras.



#### 4. INDICACIONES. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD<sup>39</sup>

Pocas condiciones médicas restringen el uso de la PSG. Pueden ser utilizadas por cualquier mujer que demande anticoncepción, siendo un método altamente eficaz. Estarán especialmente indicadas en aquellas mujeres que de forma temporal como en la lactancia, o de forma permanente, como las fumadoras mayores de 35 años, no puedan utilizar métodos que contengan estrógenos.

Cabe destacar que también pueden utilizarse buscando además de su efecto anticonceptivo otros muchos de los efectos beneficiosos que pueden aportar a la usuaria. La anticoncepción sólo con gestágeno, es idónea para mujeres que desean anticoncepción hormonal y que debidamente informadas aceptan el patrón de sangrado característico.

Basándonos en los Criterios de elegibilidad de la OMS 2018 (CME)<sup>39</sup>, las categorías asignadas a algunas de las diferentes condiciones para el uso de la PSG serían la siguientes observadas en la **Tabla 2**

**Tabla 2.** Los criterios de elegibilidad de la OMS para el uso de PSG

Condición	PSG (I) Inicio	PSG (C) Continuación
Lactancia y menos de 6 semanas postparto	2*	2*
Múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad)	2	2
Hipertensión arterial $\geq 160/100$	2	2
Hipertensión arterial con enfermedad vascular	2	2
Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) actual	3	3
Cardiopatía isquémica	2(I)	3(C)
Accidente cerebrovascular	2(I)	3(C)
Migraña con aura a cualquier edad	2	3
Sangrado vaginal de etiología desconocida con sospecha de una condición grave, antes de la evaluación	2	2
Cáncer de mama actual	4	4
Cáncer de mama pasado y sin evidencia de enfermedad actual durante 5 años	3	3
Diabetes con enfermedad vascular o más de 20 años	2	2
Hepatitis viral actual	3	3
Cirrosis grave (descompensada)	3	3
Tumor hepático (maligno o benigno)	3	3

*Nota: 1: Ninguna restricción; 2: Los beneficios superan a los riesgos; 3: Los riesgos superan a los beneficios; 4: No deben de usarse*



## 5. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD. BENEFICIOS NO ANTICONCEPTIVOS

Las (PSG) presentan efectos beneficiosos añadidos al anticonceptivo.

### **Beneficios no anticonceptivos**

#### ***Dismenorrea***

La supresión de la ovulación a través de anticonceptivos hormonales puede ayudar a aliviar la dismenorrea y el dolor ovulatorio a mitad del ciclo. Existe evidencia limitada de mejoría en el dolor pélvico y dismenorrea en mujeres con endometriosis que se sometieron a cirugía seguida por 6 meses de tratamiento con la píldora de desogestrel (DSG)<sup>40</sup>.

En el caso de la píldora solo de gestágeno que contiene drospirenona 4 mg, solo podemos extrapolar los resultados obtenidos de estudios realizados con anticonceptivos orales combinados cuyo gestágeno es la drospirenona. En uno de esos estudios se concluye que la actividad antiminerlocorticoide de la drospirenona es responsable de los importantes efectos antiandrogénicos y antiminerlocorticoideos del fármaco, reflejados clínicamente en tasas más bajas de eventos adversos, incluido una mejora significativa en los síntomas de dismenorrea y otros dolores relacionados con el ciclo menstrual, con un perfil de seguridad comparable a otros tratamientos <sup>41</sup>.

### **Controversias con PSG**

#### ***Salud Cardiovascular***

La evidencia sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado con el uso de anticonceptivos solo de gestágeno (ASG) es variada. Un meta-análisis evaluó el riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados con el uso de píldoras solo gestágeno, concluyendo que no hay un aumento significativo del riesgo en comparación con los no usuarios de anticonceptivos hormonales. Sin embargo, se observó un posible aumento del riesgo asociado con los progestágenos inyectables<sup>42</sup>, especialmente en mujeres con factores de riesgo adicionales como mutaciones trombofílicas<sup>43</sup>.

La **hipertensión** es una condición para la cual no hay restricciones en el uso de PSG. Incluso para mujeres con enfermedad vascular, las ventajas de utilizar una PSG generalmente superan a los riesgos probados. No hay evidencia de que las PSG aumenten la presión arterial. La PSG es una opción apropiada para mujeres con enfermedad cardíaca. Son varios los estudios que apoyan que la ASG es segura en relación con el riesgo de hipertensión<sup>44,45</sup>.



### **Cáncer de mama**

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad independientemente del uso de hormonas. Una revisión sistemática reciente encontró que la ASG no aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama, aunque algunos estudios sugieren una posible asociación con el uso prolongado<sup>46,47</sup>.

**La evidencia disponible no respalda una asociación entre el cáncer de mama y el uso de una PSG. Es probable que cualquier aumento en el riesgo sea pequeño y que se reduzca con el tiempo después de dejarlo**

### **Depresión y cambios de humor**

La evidencia científica sugiere que los anticonceptivos solo de gestágeno (ASG) pueden estar asociados con cambios de humor y síntomas de depresión en algunas mujeres. Una revisión sistemática reciente evaluó la relación entre los ASG y la depresión. La mayoría de los estudios no encontraron una asociación significativa, aunque algunos estudios indicaron un aumento en el riesgo de depresión en usuarias de ASG<sup>48</sup>, sobre todo en mujeres jóvenes especialmente adolescentes<sup>49</sup>.

**Estos estudios sugieren que, aunque la mayoría de las mujeres no experimentan efectos negativos significativos en el estado de ánimo con el uso de anticonceptivos solo de gestágeno, un subgrupo de mujeres puede ser susceptible a cambios de humor y síntomas depresivos.**

### **Embarazo ectópico**

La evidencia sugiere que el uso de ASG está asociado con un riesgo de embarazo ectópico en caso de fallo del método. Los estudios incluidos en una revisión sistemática evaluaron el riesgo de embarazo ectópico asociado con el uso de implantes e inyectables solo de gestágeno. Los resultados indicaron que, aunque estos métodos son efectivos para prevenir embarazos, el riesgo absoluto de embarazo ectópico varía según el tipo de progestágeno. Los implantes y los inyectables mostraron una incidencia baja de embarazos ectópicos, pero el riesgo no se puede ignorar<sup>50</sup>. Un estudio de caso-control realizado en varios centros encontró que el uso de anticonceptivos solo de gestágeno estaba asociado con un riesgo aumentado de embarazo ectópico en caso de fallo del método, en comparación con mujeres que no usaban anticonceptivos hormonales<sup>51</sup>.

**El uso de anticonceptivos solo gestágenos está asociado a un riesgo variable de embarazo ectópico, aunque ligeramente mayor en caso de fallo del método, en comparación con otros métodos.**

### **Cefaleas**

Existen datos limitados sobre los efectos del progestágeno en el desarrollo de la migraña, pero la evidencia disponible no sugiere un mayor riesgo de migraña asociada con el uso de PSG. Existe algún pequeño estudio piloto<sup>12</sup> que ha sugerido que la píldora DSG puede conferir beneficios para las mujeres que experimentan migraña al reducir la frecuencia y la intensidad de dolores de cabeza, mejorando así la calidad de vida<sup>13</sup>. En el caso de la píldora con drospirenona 4mg, no existe evidencia al respecto de cefaleas y migrañas, y su evolución en usuarias.

La migraña se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, el progestágeno solo, no ha demostrado estar asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Para mujeres que tienen migraña con o sin aura, las ventajas de usar la PSG generalmente superan a los riesgos teóricos o probados.



La evidencia científica indica que el uso de ASG puede tener diversos efectos sobre la frecuencia e intensidad de las cefaleas, especialmente en mujeres que padecen migrañas. Una revisión sistemática y meta-análisis concluyó que los anticonceptivos solo gestágenos, particularmente aquellos que inhiben la ovulación, podrían tener un impacto positivo en la reducción de la frecuencia e intensidad de las migrañas. Sin embargo, se destacó la necesidad de estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y evaluar otros tipos de progestágenos<sup>52</sup>.

Un estudio encontró que el uso de anticonceptivos solo de gestágeno, específicamente la píldora con desogestrel 75 µg, puede reducir significativamente la frecuencia y la intensidad de las migrañas en mujeres que sufren de esta condición. Este efecto positivo se observó tanto en migrañas con aura como sin aura<sup>53</sup>.

El uso de la drospirenona también ha sido estudiado, observándose que pueden ser efectivos para reducir la intensidad y la duración de la migraña sin aura, y mejorar la frecuencia e intensidad de las migrañas en general<sup>54</sup>.

**El uso continuo de anticonceptivos solo gestágenos pueden contribuir a una buena tolerabilidad en mujeres con migrañas, en comparación con los anticonceptivos hormonales combinados que pueden aumentar la frecuencia de los ataques de migrañas**

#### ***Quistes ováricos / folículos ováricos persistentes***

La evidencia científica sugiere que el uso de ASG puede estar asociado con el desarrollo de quistes ováricos y folículos ováricos persistentes. Estos quistes pueden resultar de la inhibición de la hormona luteinizante por el progestágeno, mientras la secreción de la hormona foliculoestimulante persiste. Aunque muchos de estos quistes son asintomáticos, algunos pueden ser dolorosos y requerir intervención quirúrgica<sup>55</sup>.

Un estudio sobre el tratamiento de quistes ováricos funcionales con progestinas en comparación con manejo expectante encontró que las progestinas podrían ser efectivas para la resolución de los quistes ováricos funcionales resolución espontánea<sup>56</sup>.

**El uso continuo de píldoras solo gestágenos puede estar asociado con el desarrollo de quistes ováricos funcionales y folículos persistentes, aunque suelen ser asintomáticos y resolverse espontáneamente.**

#### ***Retorno de la fertilidad***

La evidencia científica sugiere que la fertilidad regresa rápidamente después de la discontinuación de los anticonceptivos<sup>57</sup>. Un meta-análisis de 22 estudios que incluyeron a 14,884 mujeres encontró que la tasa acumulada de embarazo fue del 83,1% dentro de los primeros 12 meses de la discontinuación de anticonceptivos, sin diferencias significativas entre los métodos hormonales y DIU<sup>58</sup>.



## 6. EFECTOS SECUNDARIOS

### **Alteraciones del patrón de sangrado**

Los patrones de sangrado alterados son la causa más frecuente para abandonar la anticoncepción solo gestágenos. Según un estudio reciente publicado la píldora de drospirenona presenta un perfil de sangrado más favorable, con menos episodios de manchado comparado con la píldora de desogestrel<sup>58</sup>. Casi la mitad de las usuarias de desogestrel experimentan sangrado prolongado y hasta el 70% presenta sangrado intermenstrual o manchado en uno o más ciclos<sup>12</sup>. Antes de iniciar el uso de cualquiera de los actuales métodos de progestágenos solo, se desconoce cuál será la tendencia de sangrado en una usuaria concreta, pero se sabe que el patrón de sangrado durante los primeros tres meses suele ser predictivo del comportamiento futuro<sup>59</sup>.

La OMS ha establecido un periodo de referencia de 90 días para evaluar los patrones de sangrado en mujeres que utilizan anticonceptivos de solo gestágenos. Dentro de este periodo, se definen los siguientes tipos de sangrado:

1. **Sangrado regular:** Ciclos menstruales que se producen con intervalos predecibles.
2. **Sangrado irregular:** Ciclos menstruales que se producen con intervalos impredecibles.
3. **Sangrado frecuente:** Más de 5 episodios de sangrado en un periodo de 90 días.
4. **Sangrado prolongado:** Episodios de sangrado que duran más de 14 días consecutivos.
5. **Sangrado infrecuente:** Menos de 3 episodios de sangrado en un periodo de 90 días.
6. **Amenorrea:** Ausencia de cualquier episodio de sangrado en un periodo de 90 días.

Estas definiciones permiten una evaluación estandarizada y objetiva del impacto de los anticonceptivos de solo gestágenos en los patrones de sangrado menstrual, facilitando tanto la investigación clínica como el manejo clínico de las pacientes<sup>39</sup>. A las usuarias se les puede informar que los sangrados frecuentes e irregulares son comunes con el uso de anticonceptivos de solo gestágenos, mientras que el sangrado prolongado y la amenorrea son menos probables<sup>59</sup>. El cambio en el patrón de sangrado es común en todos los métodos de solo gestágeno, independientemente de la vía de administración<sup>13</sup>.

**Consideraciones adicionales:** La tasa de abandono de la PSG puede estar influenciada por el tipo de sangrado y la aceptabilidad individual y cultural de tales cambios. Informar a las mujeres sobre esta probabilidad puede ayudar a reducir las tasas de abandono. Siempre se deben considerar otras causas del sangrado, particularmente cuando hay un cambio repentino en el patrón de sangrado previamente establecido<sup>58</sup>.

**Los cambios en los patrones de sangrado asociados con las PSG son comunes y las mujeres deben ser informadas sobre tales cambios para garantizar la adherencia al método.**



### **Libido**

La evidencia actual sobre el impacto de los anticonceptivos de solo gestágenos en la libido femenina es limitada y no muestra un efecto significativo claro. En una revisión de ensayos controlados aleatorios, no se encontraron diferencias sustanciales en la libido entre las mujeres que usaban píldoras de solo gestágeno y otros métodos anticonceptivos<sup>3</sup>. Un estudio prospectivo evaluó la influencia de las píldoras solo gestágenos en la libido no hallándose cambios<sup>6,60</sup>. En conjunto, estos estudios sugieren que la anticoncepción de solo gestágenos no afecta significativamente la libido en la mayoría de las mujeres, pero se requiere más investigación para conclusiones definitivas.

**Los estudios que investigan los efectos de PSG en la libido son insuficientes, y por lo tanto, un posible efecto no puede ser excluido; sin embargo, aún no se ha demostrado ninguna asociación.**

### **Cambio de peso**

La evidencia reciente sugiere que el uso de anticonceptivos de solo gestágenos puede estar asociado con un modesto aumento de peso. Una revisión Cochrane encontró que la mayoría de los estudios muestran una ganancia de peso menor a 2 kg durante los primeros 12 meses, sin diferencias significativas en el cambio de peso entre usuarios de PSG y grupos de comparación utilizando otros métodos anticonceptivos<sup>30</sup>. En adolescentes que usan acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), se ha observado un aumento significativo en la grasa corporal y una disminución en la masa corporal magra en comparación con aquellos que no usan métodos hormonales<sup>61</sup>. Un análisis secundario del estudio ECHO mostró que las mujeres que usan AMDP ganan más peso (3,5 kg) en comparación con las que usan implantes de levonorgestrel (2,4 kg) o dispositivos intrauterinos de cobre (1,5 kg) durante un periodo de 12-18 meses<sup>62</sup>. Es crucial proporcionar consejería adecuada a las mujeres sobre las expectativas de cambio de peso para ayudar a reducir la discontinuación debido a preocupaciones sobre el aumento de peso. No obstante, la evidencia disponible apunta a que los anticonceptivos orales que contienen drospirenona tienden a tener un efecto más favorable en el mantenimiento o la reducción del peso corporal en comparación con aquellos que contienen desogestrel<sup>11,60</sup>.

**La evidencia no respalda una asociación causal entre el uso de PSG y el cambio de peso, aunque la drospirenona tiene un efecto más favorable para la reducción o mantenimiento del peso corporal.**



## 7. MANEJO CLÍNICO DE LA PSG

### **Requisitos previos al uso de PSG**

Al igual que ante la prescripción de cualquier otro método anticonceptivo nos vamos a basar en:

- Realizar una historia clínica cuidadosa.
- Proporcionar información sobre el método.
- Dar información adecuada sobre las alteraciones del patrón de sangrado, imprescindible en el caso de cualquier método solo gestágeno.

### **Seguimiento y uso continuo de PSG**

El seguimiento de las usuarias de PSG debe ser individualizado, permitiendo citas de control en cualquier momento si la mujer experimenta algún problema o preocupación. Es recomendable realizar una visita de control entre los 3 y 6 meses tras la prescripción inicial para resolver dudas y evaluar el cumplimiento del tratamiento<sup>63</sup>. Esta visita puede realizarse por vía telefónica para facilitar la participación y comodidad de ambas partes. En estas consultas, se deben identificar problemas de adherencia, patrones de sangrado y cualquier cambio en la historia médica, familiar o sexual, así como novedades en la toma de fármacos. Se debe considerar e investigar cualquier sangrado anormal o cambios en el patrón de sangrado.

Las mujeres pueden continuar usando PSG hasta los 55 años, cuando la pérdida natural de la fertilidad es asumida para la mayoría de las mujeres<sup>60</sup>. Si una mujer amenorreica desea detener el uso de PSG antes de los 55 años y tiene más de 50 años, se pueden evaluar las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH); si el nivel es  $\geq 30$  UI/l en dos ocasiones (con 6 semanas de diferencia), se recomienda continuar con el PSG y detener su uso después de un año adicional<sup>64</sup>.

Aunque el PSG puede usarse junto con la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para proporcionar anticoncepción eficaz, las directrices de la Asociación Europea de Endocrinología y Menopausia (AEEM) no aconsejan confiar en el PSG como componente progestágeno de la TRH para protección endometrial<sup>65</sup>.

### **Manejo de las alteraciones de sangrado con PSG**

La anticoncepción de solo gestágenos, aunque efectiva, puede causar irregularidades en el sangrado vaginal, lo que frecuentemente resulta en insatisfacción y discontinuación del método.

**Amenorrea:** No requiere tratamiento, se debe tranquilizar y asesorar a la usuaria, pero si presenta mala tolerancia se deben ofrecer otras posibilidades anticonceptivas.

**Manchado o sangrado frecuente o sangrado prolongado:** Informar que habitualmente mejoran con el tiempo de uso, pero en caso de persistir, descartar problemas ginecológicos (ITS, patología de cérvix...)

Es recomendable realizar una historia clínica detallada, caracterizar el patrón de sangrado, descartar un uso inadecuado del método anticonceptivo o algún factor de riesgo para una mala absorción del mismo y averiguar sobre otros síntomas asociados. Aún así, si el sangrado es mal tolerado por la usuaria se aconsejará otro tipo de anticoncepción.

Existen diferentes tratamientos y aunque todos ellos parecen ser efectivos reduciendo la duración de los episodios de sangrado, dicha mejoría se suele limitar al tiempo de tratamiento. Entre los tratamientos evaluados, el uso de tratamientos con estrógenos ha demostrado ser eficaz en la reducción del número



de días de sangrado, aunque a menudo se asocia con efectos gastrointestinales que pueden llevar a la discontinuación del tratamiento.

- Tratamiento hormonal (AHC, estrógenos) durante por lo menos 3 meses de forma cíclica o continua. En algunos casos, agregar un curso corto de estrógenos (por ejemplo, 1,25 mg de estrógeno conjugado diariamente durante 7-21 días) puede estabilizar el endometrio y reducir el sangrado<sup>66</sup>. Es importante personalizar el tratamiento según la respuesta y las necesidades de cada paciente.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han sido evaluados con resultados mixtos, aunque el ibuprofeno y el ácido mefenámico han mostrado cierta eficacia en la reducción de los episodios de sangrado<sup>67</sup>.
- En usuarias de ASG se puede tratar con 500 mg de Ac. Mefenámico 2 ó 3 veces/día durante 5 días, comenzando el mismo día que el sangrado.

Un estudio piloto evaluó el uso de mifepristona combinada con etinilestradiol (EE) y doxiciclina en mujeres usando el implante de etonogestrel. Los resultados indicaron que tanto la combinación de mifepristona y EE como la doxiciclina sola fueron significativamente más efectivas que el placebo para detener un episodio de sangrado prolongado o frecuente<sup>68</sup> pero en España la mifepristona no tiene reconocido esta indicación.

También ha demostrado ser efectivo el uso de doxiciclina sola. La evidencia sugiere que la doxiciclina puede ser útil en el manejo del sangrado irregular asociado con anticonceptivos de solo gestágenos, principalmente a través de su acción antiinflamatoria y su capacidad para inhibir las metaloproteinasas de matriz (MMPs). Sin embargo, se requiere más investigación para establecer regímenes óptimos y confirmar su eficacia a largo plazo. La revisión indicó que la doxiciclina, combinada con ácido tranexámico y mifepristona con estrógeno, fue más efectiva que el placebo para terminar un episodio de sangrado en mujeres usando anticonceptivos de solo gestágenos. No obstante, se subraya la necesidad de reproducir estos hallazgos en ensayos más grandes antes de recomendar su uso rutinario<sup>66</sup>.

No hay evidencia de que el cambio del tipo de PSG mejore los patrones de sangrado en aquellos con sangrado no programado, aunque puede ayudar a algunas mujeres. Tampoco hay evidencia publicada para apoyar el uso de dos píldoras por día para mejorar el sangrado<sup>9,66</sup>.

Un estudio reciente encontró que la píldora de drospirenona (DRSP) 4 mg, en comparación con el desogestrel (DSG) 0,075 mg, mejoró significativamente el perfil de sangrado en mujeres con factores de riesgo cardiovascular, disminuyendo los días de sangrado no programado y mejorando la adherencia<sup>12</sup>. Otro estudio indicó que la administración mensual de mifepristona en mujeres con implantes subdérmicos de levonorgestrel mejoró los patrones de sangrado, sugiriendo que esta podría ser una estrategia útil para mejorar las tasas de continuidad del método, aunque la mifepristona no está aprobado su uso para esto en España<sup>69</sup>.

Los patrones de sangrado iniciales en usuarias de implantes de etonogestrel pueden predecir los patrones de sangrado futuros. Las mujeres con patrones de sangrado favorables en los primeros 90 días tenderán a continuar con patrones favorables en los dos primeros años de uso<sup>70</sup>.

Aunque estos estudios no evalúan directamente la administración de desogestrel antes de la inserción del implante de etonogestrel, sugieren que una evaluación inicial del patrón de sangrado con desogestrel



podría proporcionar información útil sobre la respuesta al implante de etonogestrel. Los episodios de sangrado prolongado o frecuente eran menos comunes después del primer año de uso. La incidencia de amenorrea durante los meses 4 a 24 osciló entre el 14% y el 20%<sup>71</sup>.

**No hay evidencia concluyente de que cambiar el tipo y la dosis de PSG siempre mejore el sangrado, pero algunas intervenciones pueden ser útiles en ciertos casos.**

---



## 8. OTRAS CONSIDERACIONES

### **PSG y Anticoncepción de urgencia (PAU)**

Puede ser necesario considerar la PAU si una mujer no sigue los consejos pertinentes en relación con precauciones adicionales al iniciar la PSG, si se olvida una píldora o si se usan drogas inductoras enzimáticas.

- Si el tiempo transcurrido desde la relación sexual de riesgo es superior a tres días e inferior a cinco, se puede utilizar la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) como método de urgencia o la toma de Acetato de Ulipristal 30 mg. En este caso, y al tratarse de un modulador selectivo de los receptores de progesterona, se deben tomar precauciones adicionales durante 14 días, ya que este fármaco puede afectar la eficacia del progestágeno<sup>72</sup>.
- En el caso de la toma de PAU de levonorgestrel (LNG) (hasta tres días tras la relación sexual de riesgo), se recomienda un método anticonceptivo adicional durante los dos días posteriores<sup>73</sup>.

### **PSG y Densidad mineral ósea (DMO)**

Aunque la evidencia es limitada, se sugiere que la utilización de las dos píldoras solo de gestágeno comercializadas en España no afecta significativamente la DMO de las usuarias jóvenes, a diferencia del AMPD<sup>74</sup>.

En mujeres adultas, algunos estudios han observado una disminución en la DMO con el uso prolongado de píldoras solo de gestágeno, pero sin evidencia concluyente de un aumento en el riesgo de fractura<sup>75</sup>.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Planificación familiar: un manual global para proveedores. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
2. Organización Mundial de la Salud. Tecnologías anticonceptivas: nuevas perspectivas. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
3. Organización Mundial de la Salud. Elección informada en la planificación familiar. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
4. Organización Mundial de la Salud. Anticoncepción solo gestágeno: revisión y recomendaciones. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
5. Brown BP, Allen R. Progestin-Only Oral Contraceptives. In: *The Handbook of Contraception*. 2020.
6. Palacios S, Colli E, Regidor P. Metabolic and laboratory effects of a progestin-only pill containing drospirenone 4 mg in comparison to desogestrel 75 µg: a double-blind, double-dummy, prospective, randomised study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26:454-461.
7. Desogestrel 75 mcg, 28 comprimidos [ficha técnica]. Organon. 2023. Disponible en: [https://www.medicamentos.org/desogestrel\\_75mcg\\_organon](https://www.medicamentos.org/desogestrel_75mcg_organon).
8. Drospirenona 4 mg, 28 comprimidos [ficha técnica]. Bayer. 2023. Disponible en: [https://www.medicamentos.org/drospirenona\\_4mg\\_bayer](https://www.medicamentos.org/drospirenona_4mg_bayer).
9. Guida M, Quercitelli L, De Franciscis P, Ferrara C, Marietta M, Iaccheri M, et al. A new progestin-only pill (POP): the impact of drospirenone-only pill 4 mg 24+4 on coagulation markers and bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023;28:308-312.
10. Monterrosa-Castro Á, Redondo-Mendoza V, Monterrosa-Blanco A. Current Knowledge of Progestin-Only Pills. *Electron J Gen Med*. 2021.
11. Palacios S, Colli E, Regidor P. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(6):1805-1812.
12. Regidor P, Colli E. Drospirenone 4 mg in a 24/4 regimen maintains inhibition of ovulation even after a 24-h delay pill intake - Pharmacological aspects and comparison to other progestin-only pills. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:1994-1999.
13. Bastianelli C, Farris M, Bruni V, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(10):1103-1123.
14. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1263-1269.
15. Petta C, Faúndes A, Dunson TR, Ramos M, DeLucio M, Faundes D, et al. Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users: Part I. Changes in cervical mucus. *Fertil Steril*. 1998;69(2):252-257.
16. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(11):1085-1098.
17. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015;92(5):439-444.
18. Danek N. Development of a Translational Exposure-Bracketing Approach to Streamline the Development of Hormonal Contraceptive Drug Products. *Clin Pharmacol Ther*. 2020.
19. Schoretsanitis G, Metzger S, Hamilton SP, Kane JM, Frankenburg FR, Malhotra AK, et al. Interaction between antipsychotics and oral contraceptives: A systematic review and perspective on clinical implications. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(1):34-41.
20. Rodrigues AD. Drug Interactions Involving 17α-Ethinylestradiol: Considerations Beyond Cytochrome P450 3A Induction and Inhibition. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;111:373-377.
21. Cohen S, Yang Q, Hu Y, Wang X, Shad AT. Evaluation of drug-drug interactions involving hormonal contraceptives and inducers of CYP3A4 enzyme. *Contraception*. 2023;107:16-22.
22. Aronson JK, Ferner RE. Adverse drug reactions: Preventability and harm. *Lancet*. 2020;396(10248):1215-1226.
23. Kitson G. Hormonal contraceptive efficacy and initiation timing: A comprehensive review. *Contraception*. 2023;115:10-15.
24. Nicol A. Best practices for initiating progestin-only contraceptives: Guidelines and considerations. *Contraceptive Technology Update*. 2022;43(9):55-60.
25. Cameron S, Smith K, Duncan A. Amenorrhea and contraceptive efficacy: Managing the transition. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(4):450-455.
26. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink HC. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod*. 1996;11(4):737-740.
27. Rice C, Killick S, Dieben T, Coelingh Bennink HC. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod*. 1999;14(4):982-985.
28. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*. 2005;71(1):8-13.



29. Duijkers I, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception*. 2016;93(4):303-309.
30. Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst F. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(7)
31. Aggarwal S, Kini S, Herron D. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a review. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(2):189-194.
32. Lin YH, Lee WJ, Ser KH, Chen SC, Chen JC. 15-year follow-up of vertical banded gastroplasty: comparison with other restrictive procedures. *Surg Endosc*. 2016;30:489-494.
33. Harris L, Kayser B, Cefalo C, Marini L, Watrous J, Ding J, Jain MM, McDonald J, Thompson BM, Fabbrini E, Eagon JC, Patterson B, Mittendorfer B, Mingrone G, Klein S. Biliopancreatic Diversion Induces Greater Metabolic Improvement Than Roux-en-Y Gastric Bypass. *Cell Metab*. 2019;29(1):77-89.
34. Homan J, Betzel B, Aarts E, van Laarhoven KJ, Janssen I, Berends FJ. Secondary surgery after sleeve gastrectomy: Roux-en-Y gastric bypass or biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):771-777.
35. Edelman A, Cherala G, Munar M, McInnis M, Stanczyk F, Jensen J. Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014;90(5):550-6.
36. Pardes J, Martínez R, Ramos M. Body mass index and functional limitations: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(2):231-237.
37. McVeigh E, Guillebaud J, Homburg R. Progestogen-only pill (POP). In: *Obstetrics and Gynecology*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 291-304.
38. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11).
39. World Health Organization. *Selected practice recommendations for contraceptive use*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2018.
40. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Effectiveness of a gestagen-only pill versus a gestagen-only injectable for the treatment of endometriosis-associated pain: a retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1407-1411.
41. Shi J, Leng J. Effect and safety of drospirenone and ethinylestradiol tablets (II) for dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:938606..
42. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer K, Zwicker J. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345.
43. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700.
44. Perol S, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Hypertension and contraception. *Presse Med*. 2019;48(8).
45. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1042-1052.
46. Samson ME, Porter NR, Orekoya O, Hebert JR, Adams S, Bennett CL, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;155(3):3-12.
47. Strom B, Berlin J, Weber A, Norman S, Bernstein L, Burkman R, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*. 2004.
48. Worly BL, Gur T, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018;97(6):478-489.
49. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-1162.
50. Callahan R, Yacobson I, Halpern V, Nanda K. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. *Contraception*. 2015;92(6):514-522.
51. Li C, Zhao W, Meng C, Ping H, Qin G, Cao S, et al. Contraceptive use and the risk of ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *PLoS ONE*. 2014;9(11).
52. Warhurst S, Rofe C, Brew B, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld G, Garrick R, Tomlinson S. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018;38(5):754-764.
53. Merki-Feld G, Imthurn B, Langner R, Sandor P, Gantenbein A. Headache frequency and intensity in female migraineurs using desogestrel-only contraception: a retrospective pilot diary study. *Cephalalgia*. 2013;33(5):340-346.
54. Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010;81(3):202-208.
55. Netter A, Gabriel R. Follicular ovarian cysts appearing during progestin or estroprogestin oral contraception at low doses. *Bull Acad Natl Med*. 1988;172(5):711-715.
56. Aly RH. Efficacy Of Progestins in The Treatment of Functional Ovarian Cyst. *Women Health Care Issues*. 2022.
57. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:9.



58. Palacios S, Colli E, Regidor P. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS ONE*. 2020;15.
59. Zigler RE, McNicholas CP. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:443-450.
60. Duijkers I, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20:419-427..
61. Lopez L, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst F. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(4).
62. Beksinska M, Issema R, Beesham I, Lalbahadur T, Thomas K, Morrison C, et al. Weight change among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: findings from a randomised, multicentre, open-label trial. *EClinicalMedicine*. 2021;34.
63. McCann M, Potter L. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994;50(6 Suppl 1).
64. Beck E. Progestin-only contraception. *West J Med*. 1991;154(3):327.
65. Burke A. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4 Suppl).
66. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsohn KM, Gaffield ME, Gulmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10).
67. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsohn KM, Gaffield ME, Gulmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2).
68. Weisberg E, Fraser IS, Mishell DR Jr, Lacarra M, Speroff L, Darney P, et al. Bleeding patterns with the contraceptive implant Implanon: a randomized controlled trial comparing four treatment regimens. *Hum Reprod*. 2006;21(3):556-562.
69. Cheng L, Zhu H, Wang A, Ren F, Chen J, Glasier A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod*. 2000;15(9):1969-1972.
70. Mansour D, Fraser I, Edelman A, Vieira C, Kaunitz A, Korver T, et al. Can initial vaginal bleeding patterns in etonogestrel implant users predict subsequent bleeding in the first two years of use? *Contraception*. 2019.
71. Funk S, Miller MM, Mishell DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005;71(5):319-326.
72. Gemzell-Danielsson K, Kardos L, von Hertzen H, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception. 2012.
73. Trussell J, Schwarz EB, Guthrie K. Emergency contraception. *N Engl J Med*. 2016;371:1998-2007.
74. Scholes D, Hubbard RA, Ichikawa LE, LaCroix AZ, Spangler L, Beasley JM. Impact of contraceptive method on bone mineral density: the Bone Mineral Density in Childhood Study. *Contraception*. 2010;82(4):324-329.
75. Cromer BA, Schellman L, Harel Z, Ninivaggi V, Bonny AE. Long-term effects of oral contraceptives on bone density in adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21(4):214-221.

