

Contracepción

## Métodos anticonceptivos con sólo gestágenos. Revisión de conjunto

### *Progestagen-only methods: An overview*

Sánchez Borrego R, Gómez Martínez MA, Haya Palazuelo J, Martínez Benavides M, Martínez Santos F, Mattos Guillén I, Ruiz Reyna JM.

Grupo CEMAH.

#### **Resumen**

*Una de las opciones para las mujeres que requieren contracepción es el uso de métodos con progestágenos solos. Estos métodos son especialmente útiles para mujeres que no toleran o no pueden utilizar estrógenos. Actualmente, en España, están disponibles 4 preparados con distinta vía de administración.*

*Debido a la ausencia de estrógenos y la baja dosis de progestágenos, los métodos solo con progestágenos tienen mínimos efectos sobre los parámetros metabólicos, incluidos los factores de coagulación, y no presentan efectos deletereos sobre la presión arterial. Sin embargo, el efecto adverso más importante es el pobre control sobre el ciclo. Un adecuado consejo médico antes de iniciar este tipo de método contraceptivo, es esencial para que la mujer acepte las irregularidades menstruales.*

*En este artículo, se revisan los beneficios y desventajas de los cuatro métodos disponibles, y se considera como realizar la elección entre ellos.*

*La disponibilidad de métodos solo con progestágenos puede tener otras ventajas. Aunque numerosos estudios han manifestado la seguridad y eficacia del uso de contraceptivos hormonales en mujeres sanas, existen menos evidencias sobre su uso en mujeres con problemas médicos. En consecuencia, las indicaciones varían ampliamente, no solo en la literatura médica, si no también en el prospecto de estos productos. Esto añade un factor de confusión con respecto a las recomendaciones contraceptivas en este grupo especial de mujeres. Utilizando la evidencia científica disponible, esta revisión proporciona información para facilitar la selección y el consejo de un método contraceptivo para mujeres con patología médica asociada.*

**Palabras clave:** Métodos con progestágenos solos. Pildora de progesterona. Acetato de medroxiprogesterona. Levonorgestrel. Desogestrel. Etonogestrel. Implante. DIU liberador de progestágeno.

---

**Correspondencia:** Dr. Rafael Sánchez Borrego  
Avda. Mas Sellares, 16  
08850 GAVA (Barcelona)  
diatros@diatros.com

## Summary

*One of the options for women who require contraception is the use of a progestogen- only method. These methods are especially suitable for women who can not use or tolerate estrogens. Currently, four formulations using a different route of administration are available in Spain.*

*Due to the lack of estrogens and the low dose of progestogen, progestogen-only methods have a minimal effect on metabolic parameters, including coagulation factors, and no deleterious effect on blood pressure. The most important adverse effect, however, is a poor control of the cycle. Counselling before starting progestogen-only methods is essential in helping women accept menstrual irregularities.*

*In this article benefits and disadvantages of the four different formulations are reviewed and a consideration on how to choose between them is provided.*

*The availability of progestogen-only methods may have further advantages. Although numerous studies have addressed the safety and effectiveness of hormonal contraceptive use in healthy women, data are far less complete for women with underlying medical problems or other concerns.*

*Consequently, recommendations vary widely, not only in the medical literature, but also in the labelling text of the products. This adds to the substantial confusion with respect to contraceptive guidelines for this special group of women. Using available scientific evidence, this review will provide information to facilitate selection of a contraceptive method and contraceptive counselling for women with coexisting medical conditions.*

**Key words:** Progestogen only methods. Progestogen only pill. Medroxyprogesterone acetate. Levonorgestrel. Desogestrel. Etonogestrel. Implant. Progestogen-releasing intrauterine system.

## INTRODUCCIÓN

Los métodos anticonceptivos sólo-gestágenos son alternativas hormonales eficaces, fiables, y seguras.

### **Píldora sólo-gestágenos. (Minipíldora. POPs) (Cerazet®)**

Cada comprimido de la única minipíldora presente actualmente en nuestro país contiene **75 µg de desogestrel**, un gestágeno muy selectivo con actividad androgénica débil (1). Tras la administración oral, el desogestrel se absorbe rápidamente y se transforma en su metabolito activo (2), **etonogestrel**, el cual es responsable de sus efectos hormonales. Etonogestrel es la denominación actual aceptada internacionalmente para el metabolito *3-ketodesogestrel*.

La píldora *sólo gestágenos* debe tomarse de forma continua, a la misma hora cada día, sin tener en cuenta el patrón de sangrado (3). El retraso de más de 3 horas puede llevar a la pérdida de eficacia anticonceptiva.

### **Inyectables con gestágenos (DepoProgevera® 150mg)**

El acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) inyectable en forma de cristales es un contraceptivo muy eficaz que puede administrarse en

cualquier momento, una vez descartada la gestación. La dosis habitual de 150 mg se inyecta de forma intramuscular cada tres meses. Las mujeres lactantes pueden utilizar DMPA inyectable una vez la lactancia se haya establecido, no obstante, la amenorrea y el retraso a la fertilidad son los efectos secundarios comunes (4), por lo que su utilización será inapropiada en aquellas mujeres que demanden una reversibilidad inmediata del método.

### **Implante de gestágenos (Implanon®)**

A diferencia de Norplant®, que consiste en 6 varillas con levonorgestrel, **Implanon®** es una varilla única que libera dosis constantes de etonogestrel con alta eficacia anticonceptiva durante tres años (5). En lugar de Silastic, como Norplant®, Implanon® está hecho de un copolímero de etilenvinilacetato (EVA) que contiene 36 mg de etonogestrel, disponible en el aplicador estéril (6).

Este método tiene una alta eficacia anticonceptiva durante 3 años, con una reversibilidad inmediata (7). En los estudios preliminares, el tiempo medio de inserción fue de 1 minuto y el de extracción de 3 minutos, comparado con los 6 y 20 minutos respectivamente del Norplant® (8). El sangrado es irregular pero menos frecuente y abundante que con Norplant® (9).

En las adolescentes, el método de implantes ha demostrado una mayor eficacia que los anticonceptivos orales, por no depender del cumplimiento (10).

## Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (Mirena®)

**Mirena®** es un método anticonceptivo hormonal intrauterino, consistente en un pequeño dispositivo de plástico en forma de T (longitud, 32 mm), con un cilindro alrededor de su rama vertical que contiene levonorgestrel. Tras su inserción en el útero el levonorgestrel es liberado en la cavidad uterina, a razón de 20 µg diarios. La eficacia anticonceptiva de DIU dura cinco años (11).

Mirena® representa una alternativa terapéutica a los tratamientos quirúrgicos y médicos tradicionales en el manejo de la menorragia idiopática.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los efectos generales anticonceptivos de los métodos *sólo-gestágenos* se atribuyen a una combinación de los mecanismos siguientes (12):

- El espesamiento del moco cervical que dificulta la penetración de los espermatozoides
- La inhibición de la ovulación. Aunque no todos los métodos y preparados lo consiguen en todas las ocasiones.

• Menor velocidad de transporte del óvulo, por la menor movilidad tubárica e interferencia en la fecundación, y atrofia endometrial, que puede afectar la supervivencia de un blastocisto en el útero e impedir su implantación

No obstante, los métodos que presentamos en esta revisión presentan características particulares que influyen en su mecanismo de acción.

• Cerazet® (13), Implanon® (5) y Depo-Progevera® (14) inhiben la ovulación en la mayoría de los casos. Por el contrario, con el uso de Mirena®, algunas mujeres dejan de ovular pero la mayoría de los ciclos son ovulatorios (15).

• La acción anticonceptiva y terapéutica de Mirena® se debe a los efectos locales del levonorgestrel en la cavidad uterina, principalmente la inhibición de la proliferación endometrial (16) y el espesamiento del moco cervical (17).

### EFICACIA ANTICONCEPTIVA

La inhibición de la ovulación producida por **Cerazet®** se refleja en una eficacia anticonceptiva (*índice de Pearl* 0,14) comparable a la de los anticonceptivos orales combinados (COCs) y superior a la observada en las POPs tradicionales no disponibles en nuestro país (18, 19). El buen cumplimiento (*compliance*) aumenta la eficacia del empleo de POPs. La

eficacia de POPs también puede disminuir por efecto de la diarrea, los vómitos o de ambos problemas, que causan menor absorción de los fármacos.

Una inyección de **Depo-Progevera® 150mg** inhibe la ovulación durante al menos 14 semanas (20). La acción anticonceptiva de DMPA se expresa por su actividad gestagénica potente sin actividad estrogénica ni antiestrogénica. Se suprime eficazmente la ovulación por acción sobre hipotálamo e hipófisis, con supresión ovárica secundaria (21). Su efecto anticonceptivo es considerable y la tasa de fallos en muchos estudios es menor de 1.0 por 100 mujeres-año (22).

Ningún embarazo se observó en las 2,300 usuarias de **Implanon®**, que incluían más de 73,000 ciclos. Esto demuestra que Implanon es un implante anticonceptivo muy eficaz con un índice de Pearl de 0 (95% CI, 0,00-0,07) (5). Este índice de Pearl da énfasis a la excelente protección anticonceptiva de Implanon (23).

La eficacia anticonceptiva de **Mirena®** es muy alta, con la ventaja de una rápida recuperación de la capacidad fértil tras la extracción del dispositivo. El índice de Pearl es de 0,16 (15).

### Embarazo ectópico

Se cree que los métodos sólo-gestágenos son menos eficaces para evitar este tipo de embarazo y que los cambios progesteronales en la motilidad y la secreción de los cilios tubáricos, pueden disminuir la rapidez de transporte del blastocisto por la trompa de Falopio (12). No obstante, los métodos aquí presentados, debido a sus características, protegen también sobre el embarazo ectópico.

• Dado que Cerazet®, Implanon® y Depo-Progevera® inhiben la ovulación en la casi totalidad de las mujeres, el riesgo de tener un embarazo ectópico es mínimo (19, 5)

• Con Mirena®, el porcentaje de embarazos ectópicos es el más bajo de todos los métodos anticonceptivos intrauterinos. El porcentaje observado a los 5 años es de 0,02 por 100 mujeres/año (11).

En las mujeres de 25-34 años que no utilizan anticonceptivos el porcentaje de embarazos ectópicos oscila entre 7,5 y 10,6 por 1000 mujeres/año (24).

### Recuperación de la fertilidad tras interrumpir el uso de métodos sólo-gestágenos

La capacidad de recuperar la fertilidad es importante para la aceptación de un método anticonceptivo, en especial para los métodos de larga duración.

- El retraso en quedar gestante después de interrumpir el uso de DMPA es un verdadero problema de la anticoncepción inyectable (22). Al cesar el uso de Depo-Progevera®, el retorno a la fertilidad se retrasa hasta que los niveles en sangre del fármaco caen lo suficiente. El intervalo medio entre el presunto final de la actividad anticonceptiva y la concepción es aproximadamente 6 meses (14). Sin embargo, la tasa de embarazos en mujeres que interrumpen los inyectables por deseo genésico es normal (25). Si la supresión de la función menstrual persiste más allá de 12 meses desde la última inyección no es debida al fármaco y requiere evaluación.

- Los niveles séricos de etonogestrel son indetectables después de una semana de haber sido retirado Implanon® (26). Se acompaña del correspondiente aumento de la progesterona sérica (5), lo que indica un potencial rápido retorno a la fertilidad después de la extracción de Implanon®.

- Tras la extracción de Mirena®, hay un similar rápido retorno a la fertilidad: 79% de mujeres conciben dentro de 12 meses después de la extracción y 87% dentro de 24 meses (27). Además, todos los embarazos comunicados tras la extracción de Mirena® fueron normales (15).

La utilización de cualquier método *sólo gestágenos* previamente no altera las tasas subsecuentes de fertilidad, de aborto, de óbitos fetales, de malformaciones congénitas, ni de prematuridad (28).

## VENTAJAS DE LOS MÉTODOS SÓLO-GESTÁGENOS

Los métodos anticonceptivos sólo gestágenos son una buena elección en las siguientes situaciones (Tabla 1):

### • Ventajas de un método libre de estrógenos

Los métodos *sólo-gestágenos*, como su nombre indica, están libres de estrógenos, por lo que constituyen un método indicado para aquellas mujeres con contraindicación a los estrógenos (por ejemplo, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, predisposición tromboembólica, hipertensión, diabetes o todos estos problemas), o personas que no toleran efectos adversos de los estrógenos (como náuseas, retención de líquidos, hipertensión secundaria a la píldora o migrañas).

Los **efectos metabólicos** de los métodos *sólo-gestágenos* probablemente sean más inocuos que los de los anticonceptivos orales combinados. Aunque se han descrito pequeños cambios en los parámetros lipídicos (12) y del metabolismo de la glucosa (29), no hay datos para indicar si dichas alteraciones observadas pueden llevar como consecuencia a eventos clínicos adversos. Estos resultados pueden ser, en parte, consecuencia de las bajas concentraciones de estradiol séricas observadas en mujeres que usan métodos *sólo-gestágenos*. En comparación con los anticonceptivos orales combinados, los métodos *sólo-gestágenos*

**Tabla 1**

*Indicaciones de los métodos sólo-gestágenos en general*

- Mujeres más mayores -especialmente las mayores de 35 años fumadoras, y alrededor de los 45 años en no fumadoras.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión.
- Migraña, incluyendo las variedades focales.
- Postparto y lactancia. Aunque se excretan cantidades pequeñas de gestágeno en la leche materna durante su uso, no afecta la cantidad o calidad de la leche y no tiene impacto en el crecimiento del recién nacido.
- Enfermedad de células falciformes.
- Hipersensibilidad documentada a los estrógenos.

nos tienen menor efecto en casi todos los factores hematológicos.

Al parecer no hay efectos netos en la función tiroidea y hepática ni en la del eje hipófisis-córtex suprarrenal, con el consumo de tales compuestos (30).

El peligro de **enfermedad cardiovascular** disminuye con el uso de un método sólo-gestágeno, en comparación con el de COCs, en mujeres mayores de 35 años y de cualquier edad que sean fumadoras (31). Hasta la actualidad, no existen evidencias de un efecto directo de los gestágenos en los parámetros tromboticos. Los gestágenos aumentan el nivel de tromboxano, que puede ser beneficioso (32). A nivel celular, los gestágenos inhiben la proliferación de *células musculares lisas* arteriales.

También es tranquilizadora la experiencia clínica con anticonceptivos *sólo-gestágenos* ya que no existen evidencias convincentes relacionando un aumento de las enfermedades cardiovasculares con el uso de minipíldoras (33):

- desde su introducción no se han asociado con informes de trombosis,
- el hecho que DMPA se haya usado en mujeres obesas sin un aumento en los eventos tromboembólicos y
- la observación de que algunos gestágenos se hayan usado en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama u otros cánceres sin un aumento significativo en el riesgo de trombosis.

El *Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*, un estudio promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), no mostró ningún aumento estadísticamente significativo en el riesgo en las usuarias de anticonceptivos que contienen gestágenos solos, ni para la enfermedad cardiovascular global, ni para TEV, *ictus* o infarto de miocardio por separado (34).

La presión arterial de modo global sigue dentro de límites normales durante su uso. De hecho, la OMS ha catalogado este método anticonceptivo aceptable para el uso en mujeres con una historia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, diabetes, obesidad o hipertensión (35). La enfermedad vascular ya no es considerada una contraindicación a su uso (36), y en los EEUU se ha revisado el prospecto incluido en el envase y eliminado como contraindicación la historia previa de enfermedad vascular.

#### • Ventajas en puérperas y mujeres lactantes

En el periodo posparto, en mujeres lactantes o no, los métodos *sólo gestágenos* son una buena opción anticonceptiva.

Las mujeres puérperas permanecen en un estado de hipercoagulabilidad durante semanas después del parto. En las mujeres no lactantes es aconsejable diferir los métodos hormonales combinados hasta 4 semanas posparto. La primera ovulación tras el parto puede ocurrir ya a los primeros 25 días (37, 4). Los anticonceptivos *sólo-gestágenos* no son procoagulantes, por lo que pueden utilizarse de forma segura en el posparto inmediato (38).

Los métodos *sólo-gestágenos* carecen de efectos nocivos sobre la cantidad o calidad de la leche, o sobre el crecimiento y desarrollo del lactante (39, 40, 41) y, de hecho, puede aumentar la calidad y duración de la lactancia (42).

El momento de inicio posparto de cualquier método *sólo gestágeno* es controvertido. En teoría, el gestágeno puede alterar la lactogénesis, cuando se inicia antes de la caída posparto de la progesterona natural, que funciona como desencadenante para la síntesis y secreción de la leche (43). En mujeres lactantes que usan métodos *sólo-gestágenos*, pequeñas cantidades de gestágeno se traspasan a la leche materna (44). Por lo tanto, varias organizaciones recomiendan esperar hasta seis semanas posparto para iniciar el uso de cualquier método *sólo gestágeno* en mujeres que lactan (35) y tres semanas en las que lo hacen de forma parcial (lactancia mixta) (38). Sin embargo, no existen evidencias que impidan su inicio inmediatamente posparto y cada vez son más numerosas las recomendaciones de iniciarlos en cualquier momento después del parto, dado que no se ha observado ningún efecto adverso en el crecimiento infantil (12, 45); aunque, para estimular la lactogénesis, es recomendable diferirlos por lo mínimo tres días después del parto (43).

Las irregularidades menstruales que acompañan al empleo de estos productos pueden causar menos preocupación a las mujeres puérperas, que a mujeres que están en otras etapas de la vida reproductiva (46).

#### • Otras ventajas de los métodos sólo-gestágenos

Además de su acción anticonceptiva, gracias a su eficacia en el control de la proliferación endometrial, Mirena® representa una buena alternativa en el **tratamiento de la menorragia**. Mirena® supone un tratamiento conservador eficaz para el manejo de la menorragia, que podría permitir disminuir la alta incidencia de histerectomías por este motivo, sin los altos costes sociales, psicológicos y físicos que la aplicación de esta técnica quirúrgica conlleva (47).

Todos los métodos sólo-gestágenos, por su mecanismo de acción de espesamiento del moco cervical, evitan el ascenso de gérmenes al tracto genital supe-

rior, protegiendo de la **enfermedad inflamatoria pelviana**. Al contrario que los DIUs de cobre, con Mirena® la incidencia de esta patología es baja (11), incluso algunos autores sugieren que el método ofrece protección (48).

Existe poca información sobre los métodos *sólo-gestágenos* en relación al **cáncer**. No obstante, la controversia sobre la relación entre el cáncer de mama y la utilización de DMPA ha quedado despejada. Con las evidencias actuales, se puede concluir que no existe un aumento global del riesgo de cáncer de mama, y que el riesgo no aumenta con la duración de uso, ni con la edad de inicio (49, 50, 51). Los escasos datos disponibles tienden a mostrar que las mujeres usuarias de dichos métodos tienen un menor riesgo de cáncer ovárico (52). La inhibición de la ovulación (tanto con POPs con desogestrel, como con DMPA e Implanon® tiene un efecto protector (53); no obstante, el simple uso de gestágenos (en POPs tradicionales) produce una mayor proporción de *apoptosis* en el epitelio ovárico (54), lo que podría representar un factor protector en la carcinogénesis ovárica.

Un estudio caso-control de la OMS halló una reducción del 80% en el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres que habían utilizado DMPA por más de un año previo al diagnóstico (55), lo cual es una disminución mayor que el 50% relacionada con los COCs (56). No existen datos, no obstante el papel de los gestágenos *in situ* con Mirena® puede representar, aún más, un papel protector de las lesiones premalignas y malignas de la cavidad uterina.

Una revisión de tres estudios (57), que analizó la asociación con el cáncer cervical concluyó que el riesgo no era mayor, posiblemente respondiendo al menor riesgo visto en algunos países, como Tailandia donde se usan más frecuentemente. Varios estudios no han evidenciado diferencias citológicas entre las usuarias de Mirena® (15) ni aumento en la incidencia de displasia cervical (58).

## POSIBLES INCONVENIENTES

Los efectos secundarios graves son raros. Las alteraciones del sangrado menstrual ocurren en aproximadamente el 75% de las usuarias en el primer año, disminuyendo el porcentaje en los años siguientes. El sangrado irregular es el principal motivo de abandono del método. El uso de gestágenos menos androgénicos puede causar menos problemas respecto al aumento de peso, acné, mastalgia y cefalea.

## • Patrón de sangrado irregular

Al contrario que la píldora combinada, los métodos *sólo-gestágenos* se asocian con una incidencia relativamente alta de irregularidades del ciclo. Algunas mujeres presentan amenorrea.

El sangrado impredecible característico que ocurre con los anticonceptivos *sólo-gestágenos* es normalmente mucho peor durante los primeros meses de uso y se relaciona más con los cambios morfológicos y funcionales que ocurren en el endometrio, que con las hormonas (59).

La mayoría de estudios sobre el sangrado por disrupción se ha basado en los preparados *sólo gestágenos* de larga acción, como Norplant® o Mirena®. El sangrado característico es debido probablemente a la descamación de algunas zonas y no de la totalidad de la superficie endometrial. Se han sugerido varios mecanismos (60):

- Cambios en la morfología de los vasos endometriales. Reducción en el número de las arterias espirales, tamaño y grado de espiralidad.
- Aumento de la fragilidad vascular.
- Cambios en la dilatación y constricción vascular endometrial. Alteraciones de la síntesis y secreción de endotelina y una variedad de prostanoïdes en el endometrio.
- Alteración en el número y proporción de leucocitos endometriales que son responsables de la producción de moléculas reguladoras, como son *citokinas* y *proteasas*.
- Cambios en los mecanismos hemostáticos del endometrio, como las alteraciones en la actividad fibrinolítica tisular y función plaquetaria.
- Alteraciones de los mecanismos involucrados en la reparación endometrial y la angiogénesis. Aumento del *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF).
- Disminución del número de receptores de progesterona por efecto directo del gestágeno en el endometrio, dejando un endometrio que no responde a los gestágenos endógenos y exógenos.

Además, se puede observar una gran variación interindividual explicada parcialmente por las variaciones en la actividad ovárica de cada mujer y por la diferente respuesta vascular endometrial a los gestágenos.

Mejorar este sangrado es la gran batalla de la anticoncepción con *sólo-gestágenos*. Existen tratamientos potencialmente efectivos por inhibir selectiva-

mente puntos específicos de la cascada vascular: estrógenos adicionales para inducir la proliferación epitelial del endometrio y mantener la integridad de las uniones celulares endoteliales. También se han utilizado los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (61), así como la vitamina E oral (62), el ácido mefenámico (63), y la mifepristona (64), aunque todos ellos con resultados variables.

#### • Cefalea

Después de las alteraciones menstruales, el efecto secundario más frecuente es la cefalea. Aunque los episodios son transitorios y leves, el 8-10% de usuarias presentan cefaleas (semejante a la tasa en las usuarias de COCs).

Debido a que no están asociados con un mayor riesgo de ictus isquémico (65), están particularmente indicados en grupos minoritarios de mayor riesgo, como las mujeres con migraña *con aura*. Dados los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la pared arterial, se desconocen las consecuencias a largo plazo sobre la integridad de la misma, específicamente de la función endotelial, debido al ambiente "alto de gestágenos / bajo de estrógenos" que se produce con la utilización de un método *sólo-gestágeno* (66).

#### • Quistes de ovario

La incidencia de quistes ováricos simples aumenta en usuarias de métodos *sólo-gestágenos*, incluso con Mirena (67). La concentración sérica baja del gestágeno suprime el pulso de hormona luteinizante (LH) en un gran porcentaje de usuarias y, por tanto, evita la ovulación. Sin embargo, esa cifra de gestágeno no parece suprimir la liberación de la *hormona folículo-estimulante* (FSH), que sigue estimulando el crecimiento de los folículos en algunas usuarias. Los que no se rompen con la ovulación suelen alcanzar un tamaño de 3 a 6 cm (68) y persisten durante varias semanas. Los quistes son menos frecuentes cuando se utiliza cualquier método con el gestágeno desogestrel o con su metabolito activo, etonogestrel, ya que este suprime en forma más eficaz a la FSH (13). La mayor parte de los quistes sufre regresión y no requieren estudio laparoscópico, a menos que la mujer experimente dolor o el quiste no logre involucionar después de 6 a 10 semanas (69). Si son asintomáticos, no es necesario interrumpir el uso del anticonceptivo, ni se necesita intervención alguna.

#### • Densidad mineral ósea (DMO)

Varios estudios han sugerido que el uso de DMPA durante los años reproductivos puede causar o acelerar la pérdida ósea. Recientes estudios a largo plazo

(es decir, al menos 1 año) en usuarias de DMPA han mostrado resultados conflictivos. Un estudio (70) concluyó que a pesar de la amenorrea duradera no se observó ningún efecto adverso en la DMO. En cambio, otro informe (71) reiteró que la DMPA está asociada con una reducción significativa en DMO tras la corrección para los factores de confusión, como fumar. También, en un estudio transversal basado en la población americana (72), se concluyó que, particularmente en mujeres jóvenes de 18-21 años, la DMO podría verse afectada adversamente por la administración de DMPA. Sin embargo, no se ha publicado ningún estudio prospectivo, comparando a las usuarias de DMPA adultas con mujeres que no usan anticoncepción hormonal, controladas para los factores demográficos y conductuales que se creen pueden afectar la DMO. Así, se desconocen los efectos independientes del uso de DMPA en DMO entre mujeres adultas.

Un estudio prospectivo reveló que Implanon® (73) puede usarse de forma segura en mujeres jóvenes que no han alcanzado aún su pico de masa ósea.

#### • Otros efectos secundarios

Los efectos adversos no menstruales, como náuseas, vómitos y cefaleas que por lo común surgen con el empleo de anticonceptivos orales que contienen estrógenos, aparecen con menor frecuencia e intensidad entre mujeres que utilizan métodos con gestágenos exclusivamente.

Los efectos secundarios de DMPA incluyen el **aumento del apetito** en los primeros meses de uso, que puede comportar ganancia de peso. Este efecto disminuye con el uso continuado.

En cuanto a estudios que valoren el aumento de peso con las POPs, los resultados son variables y, a pesar que existen estudios donde pequeños porcentajes de mujeres refieren aumento de peso, otros estudios concluyen con abandonos a causa de la disminución de peso. También hay estudios aleatorizados con mujeres insulino-dependientes en los que no se observan efectos en el peso corporal y mujeres sin variaciones antes y durante la utilización de este método (12). Por otro lado, las conclusiones de una revisión de implantes anticonceptivos con *sólo-gestágenos*, son que el aumento de peso observado es equivalente al de las mujeres que no utilizan anticoncepción hormonal, por lo que otros factores relacionados, como es el aumento de peso en función de la edad, juegan un papel importante (74).

**La dismenorrea** no representa un efecto secundario habitual (debido a la gran inhibición de la ovula-

ción). La tensión premenstrual no aumenta en mujeres que consumen ese tipo de anticonceptivos.

El problema de la **mastalgia** no se ha dilucidado. Se ha observado que más del 10% de las mujeres que utilizan POPs (que comprenden el 52% de las que señalan efectos adversos) se quejan de mastalgia (75). En un estudio prospectivo, un mayor número de usuarias de POPs que de COCs interrumpieron el uso por molestias mamarias (76).

Teniendo en cuenta que las POPs no contienen estrógenos y las dosis del gestágeno son menores que las utilizadas en los COCs, este método anticonceptivo podría ofrecer grandes ventajas a aquellas mujeres que experimenten efectos adversos con los COCs (12).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las POPs deben evitarse con el uso de fármacos que provoquen posibles interacciones farmacológicas. Se ha sugerido que las consumidoras de POPs quizás no deban recibir fármacos que inducen la actividad de enzimas hepáticas, como muchos anticonvulsivantes o rifampicina (12). No obstante, los antibióticos de uso habitual no generan el problema mencionado.

Aunque los fármacos inductores de enzimas hepáticas podrían reducir la eficacia de DMPA o Implanon®, no hay evidencias de dicha interacción en la práctica. Sin embargo, mientras se utilicen dichos fármacos *inductores enzimáticos*, se recomienda usar métodos adicionales de anticoncepción, no hormonales, y durante 7-28 días tras su interrupción.

En usuarias de DMPA, debe reducirse el intervalo entre inyectables a 10 semanas si se usa un fármaco inductor enzimático potente como la rifampicina o fenitoína. La aminoglutetimida reduce la biodisponibilidad de la DMPA. Dada su actividad anticonvulsiva intrínseca (77) y su eficacia a pesar del uso concomitante de anticonvulsivos inductores enzimáticos, DMPA puede ser el anticonceptivo hormonal de elección en mujeres con trastornos convulsivos, ya que los altos niveles de gestágenos elevan el umbral de convulsiones (78).

Es dudoso que exista alguna interacción farmacológica con Mirena®, debido a que los mecanismos de acción de éste son básicamente locales.

### CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas para estos preparados son: embarazo, sangrado uterino anormal no diagnosticado, trastorno tromboembólico venoso activo y tumores gestágeno-dependientes. Mirena® también se

contraindica en mujeres con anomalías uterinas congénitas o adquiridas, o distorsión de la cavidad uterina por miomas, en infección actual del tracto genital y en enfermedad inflamatoria pelviana aguda, o recurrente, y en mujeres con inmunodeficiencia establecida.

No se ha publicado un aumento del riesgo de padecer un trastorno tromboembólico cerebral en usuarias de POPs (31). De hecho, la OMS ha juzgado aceptable el uso de este método anticonceptivo en mujeres con historia de trombosis venosa, embolia pulmonar, diabetes, obesidad o hipertensión (35). La enfermedad vascular no es considerada como una contraindicación a su uso (36, 79).

De manera semejante, no se relaciona con alteraciones clínicamente importantes en la función hepática. Los métodos *sólo-gestágenos* pueden ser una opción segura para mujeres con afecciones hepáticas no activas (80).

### ELECCIÓN INFORMADA

Cerazet®, Depo-Progevera®, Implanon® y Mirena®, métodos que ya disponemos en nuestro país, son opciones contraceptivas con sólo-gestágenos que deben considerarse en mujeres con *contraindicación-intolerancia* a los estrógenos (Tabla 2).

Los métodos *sólo-gestágenos* se toleran bien generalmente. La principal desventaja es un cambio en el patrón de sangrado menstrual, particularmente al inicio de uso. Dicha posibilidad debe discutirse con la mujer. Sin embargo, la reducción típica del sangrado menstrual, que ocurre tras los primeros meses de uso de Depo-Progevera® o Mirena®, puede ser una ventaja en mujeres que normalmente tienen un sangrado menstrual abundante.

La elección depende de la vía de administración que prefiera la mujer (es decir, la vía oral, en inyectable, implante o intrauterino). Dado que existen métodos *sólo-gestágenos* de larga duración, que pueden utilizarse durante la lactancia, pero que brindan eficacia anticonceptiva mayor y más duradera, cabría preguntarse si la reversibilidad fácil de los efectos de POPs, que están totalmente bajo el control de la usuaria, constituyen un incentivo suficiente para que algunas mujeres los escojan como método anticonceptivo.

### SUMARIO

**Las recomendaciones siguientes están basadas en la mayor evidencia científica (Nivel A):**

- Los preparados *sólo-gestágenos* son seguros y preferibles como anticoncepción hormonal en las mu-

**Tabla 2**  
Diferencias comparativas entre los métodos sólo-gestágenos y COCs

	COCs	DepoProgevera	Cerazet	Implanon	Mirena
Administración					
Frecuencia	Diaria	Trimestral	Diaria	3-5 años	5 años
Dosis hormonal	Baja	Alta	Ultra-baja	Ultra-baja	Ultra-baja
Niveles en sangre	Fluctúa	Pico inicial que declina	Fluctúa	Constante	Constante
Cumplimiento usuaria-dependiente	Sí	No	Sí	No	No
Mecanismos					
Inhibe la ovulación	Sí	Sí	Frecuentemente	Frecuentemente	A veces
Moco cervical	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Implantación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Transporte del gameto	Posible	Posible	Posible	Posible	Posible
Patrón menstrual	Regular	Amenorrea	Irregular frecuente	Irregular frecuente	Amenorrea
Reversibilidad ¿Inmediata?	Sí	6 m.	Sí	Sí	Sí

jeros lactantes. No se recomiendan COCs como primera opción en mujeres lactantes debido al impacto negativo de las dosis anticonceptivas de estrógenos sobre la lactancia.

- Los preparados *sólo-gestágenos* son apropiados para mujeres con mayor riesgo para tromboembolismo venoso (TEV). Los COCs no se recomiendan en mujeres con historia documentada de TEV inexplicado o TEV asociado con embarazo o uso de estrógenos exógenos.

- COCs están contraindicados en mujeres mayores de 35 años que sean fumadoras. Las mujeres sanas, menores de 35 años que fuman pueden tomar COCs. Los preparados *sólo-gestágenos* son apropiados para mujeres fumadoras mayores de 35 años.

- La efectividad anticonceptiva hormonal está comprometida por el uso de los antibióticos rifampicina y griseofulvina; así, las mujeres que toman estos antibióticos deben usar métodos contraceptivos no hormonales.

**Las recomendaciones siguientes están basadas en limitada o inconsistente evidencia científica (Nivel B):**

- Los preparados *sólo-gestágenos* pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la dismenorrea y menorragia en las mujeres con miomas uterinos.

- Los preparados *sólo-gestágenos* no deben ser interrumpidos ante una intervención quirúrgica.

- Las mujeres hipertensas y diabéticas son candidatas a métodos sólo gestágenos.

- El uso de COCs por mujeres con diabetes debe limitarse a las no fumadoras, menores de 35 años, y que, por otra parte, no tengan evidencia de hipertensión, nefropatía, retinopatía, u otra enfermedad vascular.

**Las recomendaciones siguientes están principalmente basadas en consensos generales y opinión de expertos (Nivel C):**

- Los anticonceptivos *sólo-gestágenos* pueden ser apropiados para mujeres con enfermedad arterial coronaria, fallo cardíaco congestiva, o enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, los COCs están contraindicados en estas mujeres.

- DMPA es el método anticonceptivo de elección en mujeres con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis) y en mujeres en tratamiento anticonvulsivante.

- La minipíldora podría ser una alternativa para las mujeres que refieren disminución de la libido con los COCs (los COCs disminuyen los niveles de andrógenos).

• Cualquier método *sólo-gestágeno* debe utilizarse con cautela en mujeres con diabetes gestacional previa. El mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 con el uso de POPs por el subgrupo de mujeres lactantes con antecedentes de diabetes gestacional es un hallazgo inesperado que es difícil interpretar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kloosterboer HJ, Von-Noordegraaf CA, Turpijn EW.:** Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception* 1988; 38:325-332.
- Viinikka L, Ylikorkala O, Vihko R, et al.:** Metabolism of a new synthetic progestogen, Org 2969, in female volunteers. The distribution and excretion of radioactivity after an oral dose of the labelled drug. *Acta Endocrinol* 1980; 93:375-9
- Sánchez Borrego R.:** Anticoncepción hormonal oral sólo gestágenos: nuevas pautas. *Cuad Med Reprod* 2001; 7,2:53-64. (Nivel III).
- Hatcher RA.:** Depo-Provera, Norplant, and progestin-only pills. In: Hatcher RA. *Contraceptive technology*. 17th ed. rev. New York: Ardent Media, 1998:467-509.
- Croxatto HB, Mäkäräinen L.:** The Pharmacodynamics and Efficacy of Implanon. An Overview of the Data. *Contraception* 1998; 58:91S-97S.
- Le J, Tsourounis C. Implanon:** a critical review. *Ann Pharmacother* 2001 Mar; 35(3):329-336.
- Croxatto HB.:** Clinical profile of Implanon: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000 Sep; 5 Suppl 2:21-8.
- Mascarenhas L.:** Insertion and Removal of Implanon(r). *Contraception* 1998; 58:79S-83S.
- Affandi B.:** An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998; 58(suppl):99S-107S.
- Polaneczky M, Slap G, Forke C, Rappaport A, Sondheimer S.:** The use of levonorgestrel implants (Norplant) for contraception in adolescent mothers. *N Engl J Med* 1994; 331:1201-6.
- Andersson K, Odland V, Rybo G.:** Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NOVA T) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-72.
- McCann MF, Potter LS.:** Progestin-only contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50 Suppl. 1: S1-198 (nivel III).
- Rice CF, Killick SR, Dieben T, et al.:** A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg/daily. *Hum Reprod* 1999; 14:982-5. (Nivel II-2).
- Fraser IS, Dennerstein GJ.:** Depo-Provera use in an Australian metropolitan practice. *Med J Aust* 1994; 160:553-556. (II-2).
- Luukkainen T, Toivonen J.:** Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52:269-76. (Nivel III).
- Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, et al.:** Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235-41.
- Barbosa I, Bakos O, Olson SE, et al.:** Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51-66.
- Rice C, Killick S, Hickling D, et al.:** Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod* 1996; 11:737-40.
- Collaborative Study Group on the Desogestrel-Containing Progestogen-only Pill.** A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen- only pills containing desogestrel 75µg/day or levonorgestrel 30µg/day. *Eur J Contracept Reproduct Health Care* 1998; 3:169-178.
- Fotherby K, Koetsawang S, Mathrubutham M.:** Pharmacokinetic study of different doses of Depo Provera. *Contraception* 1980; 22:527.
- Fraser IS, Holck S.:** Depot Medroxyprogesterone acetate. En: Mishell DR. Jr, ed. *Long Acting Steroid Contraception*. New York: Raven Press, 1983:1-30.
- Bhathena RK.:** The long-acting progestogen-only contraceptive injections: an update. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 198:3-8.
- Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, et al.:** A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 1999; 60:1-8. (Nivel I).
- Sivin I.:** Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risk with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78:291-298.
- Pardthaisong T.:** Return of fertility after use of the injectable contraceptive Depo Provera: up-dated analysis. *J Biosoc Sci* 1984; 16:23.
- Davies GC, Li XF, Newton JR, Beek Avan, Coelingh Bennink HJT.:** Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3 - ketodesorertrel *Contraception* 1993; 47 : 251 - 61.
- Andersson K, Batar I, Rybo G.:** Return to fertility after removal of a levonorgestrel releasing intrauterine device and NOVA T. *Contraception* 1992; 45:575-84.
- Pardthaisong T, Gray RH.:** In utero exposure to steroid contraceptives and outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991; 134:795.

29. **Westhoff C.:** Depot medroxyprogesterone acetate contraception. Metabolic parameters and mood changes. *J Reprod Med* 1996; 41:401-406.
30. **Kivelä A, Ruuskanen M, Ägren U, Dieben T.:** The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75mg/day) or levonorgestrel (30mg/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:71-77.
31. **Lidegaard O.:** Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993; 306:956-963. (Nivel II-3)
32. **Winkler UH, Howie H, Burhler K, et al.:** A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75µg desogestrel or 30µg levonorgestrel. *Contraception* 1998; 57: 385-92. (Nivel I).
33. **Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E.:** Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999 Jun; 4,2:67-73. (Nivel II-2).
34. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57:315. (Nivel II-2).
35. **WHO.** Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. World Health Organization, Geneva, 2000. (Nivel III).
36. **Speroff L, Glass RH, Kase NG.:** Oral contraception. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:867-945. (Nivel III).
37. **Gray RH, Campbell OM, Zacur HA, Labbok MH, MacRae SL.:** Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:645.
38. **American College of Obstetricians and Gynecologists. Breastfeeding.** Maternal and Infant Aspects. ACOG educational bulletin 258. Washington, DC: ACOG, July 2000. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 74:217-2332. (Nivel III).
39. **WHO.** Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health. Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. *Contraception* 1994; 50:55-68 (nivel II-2).
40. **Díaz S, Zepeda A, Maturana X, et al.:** Fertility regulation in nursing women. IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant implants, and Cooper T 380-A intrauterine devices. *Contraception* 1997; 56:223. (Nivel III).
41. **Baheiraei A, Ardsetani N, Ghazizadeh Sh.:** Effects of progestogen-only contraceptives on breast-feeding and infant growth. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 74:203-205. (Nivel III).
42. **Koetsawang S.:** The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25 (suppl):115-127 (nivel III).
43. **Kennedy KI, Short RV, Tully MR.:** Premature introduction of progestin-only contraceptive methods during lactation. *Contraception* 1997; 55:347.
44. **Betrabet SS, Shikary ZK, Toddywalla VS, Toddywalla SP, Patel D, Saxena BN.:** Transfer of norethisterone (NET) and levonorgestrel (LNG) from a single tablet into the infant's circulation through the mother's milk. *Contraception* 1987; 35:517.
45. **Halderman LD, Nelson AL.:** Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2002 June; 186,6:1250-1258. (Nivel II-2).
46. **Sánchez Borrego R.:** Hemorragias en anticoncepción. En: Callejo Olmos J, Villagrasa Villagrasa M (eds). *Hemorragia Uterina Anómala*. Monografía Soporte Informático. Organon Española SA. Barcelona 1999. (Nivel III).
47. **Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al.:** Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316:1122-1126.
48. **Toivonen J.:** Intrauterine contraceptive device and pelvic inflammatory disease. *Annals of Medicine* 1993; 25(2):171-173. (Nivel II-2)
49. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet* 1991a; 338:833. (Nivel II-2).
50. **Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, Spears GFS, Meirik O, Thomas DB.:** Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: a pooled análisis of the World Health Organization and the New Zealand studies. *JAMA* 1995; 273:799.
51. **Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, et al.:** Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002 June; 346(26):2025-2032.
52. **WHO-IARC.** IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, vol 72. *Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy*. 1999. (Nivel III).
53. **La Vecchia C, Franceschi S, Gallus G, et al.:** Incessant ovulatori and ovarian cancer: a critical approach. *Int J Epidemiol* 1983; 12:161-164.

54. **Rodríguez GC, Walmer DK, Cline M, et al.:** Effect of progestin on the ovarian epithelium of machaques: cancer prevention through apoptosis?. *J Soc Gynecol Onvest* 1998; 5:271-276. (Nivel III).
55. **WHO.** Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1991b; 49:186. (Nivel II-2).
56. **Schlesselman JJ.:** Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1851.
57. **La Vecchia C.:** Depot-medroxyprogesterone acetate, other injectable contraceptives, and cervical neoplasia. *Contraception* 1994; 49:223-230.
58. **Järvi K, Luukkainen T, et al.:** Findings in cervicovaginal smears among long-term users of the levonorgestrel-releasing IUD and Nova T. *Leiras Clinical Study Report No. 61540-8514*, 1985.
59. **Fraser IS, Hickey M, Song JY.:** A comparison of mechanisms underlying disturbances of bleeding caused by spontaneous dysfunctional uterine bleeding or hormonal contraception. *Hum Reprod* 1996; 11(suppl 2):165-78.
60. **Hickey M, d'Arcangues C.:** Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65:75-84.
61. **Lethaby A, Augood C, Duckitt K.:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Update Software*. Oxford, 2000. (Nivel III).
62. **Subakir SB, Madjid OA, Sabariah S, Affandi B.:** Oxidative stress, vitamin E, and progestin breakthrough bleeding. *Hum Reprod* 2000; 15(suppl 3):18-23.
63. **Kaewrudee S, Taneepanichskul S, Jaisamraun U, Reinprayoon D.:** The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception* 1999; 60:25-30.
64. **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; 15:1969-1972.
65. **Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Meirik O.:** Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestogen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999; 354:1610.
66. **Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L.:** Combined hormone replacement therapy does not protect women against age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998; 97:1234-1238.
67. **Robinson GE, Bounds W, Kubba AA, et al.:** Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel releasing intrauterine device. *Br J Family Planning* 1989; 14:131-2.
68. **Álvarez F, Brache V, Tejada AS, Faundes A.:** Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long-term Norplant use. *Contraception* 1986; 33:111.
69. **Faundes A, Brache V, Tejada AS, Cochon L, Álvarez-Sánchez F.:** Ovulatory dysfunction during continuous administration of low-dose levonorgestrel by subdermal implants. *Fertil Steril* 1991; 56:27.
70. **Gbolade B, Ellis S, Murby B, et al.:** Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:790-794.
71. **Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR.:** Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998; 92:569-573. (Nivel II-2).
72. **Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE.:** Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93:233-238. (Nivel II-2).
73. **Beerhuizen R, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, in't Hout J, Coelingh Bennink H.:** Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon(r) compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000; 15,1:118-122. (Nivel II-2).
74. **Brache V, Faundes A, Alvarez F, Cochon F.:** Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65 : 63-74
75. **Broome M, Fotherby K.:** Clinical experience with the progestogen-only pill. *Contraception* 1988; 38:207-225.
76. **Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D.:** Effectiveness of progestogen only oral contraceptives. *Br J Fam Plann* 1990; 16:79.
77. **Frederiksen MC.:** Depot medroxyprogesterone acetate contraception in women with medical problems. *J Reprod Med* 1996; 41 (suppl 5): 414-418.
78. **Mattson RH, Rebar RW.:** Contraceptive methods for women with neurologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(6 Pt 2):2027-2032 (nivel II-3).
79. **Apgar BS, Greenberg G.:** Using Progestins in Clinical Practice. *American Family Physician* 2000 October 15. <http://www.aafp.org/afp/20001015/1839.html>
80. **Sotaniemi EA, Hynnynen T, Ahlqvist J, et al.:** Effects of medroxyprogesterone on the liver function and drug metabolism of patients with primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *J Med* 1978; 9:117.