



Artículo original de investigación

Anticonceptivo oral de drospirenona sola: resultados de un ensayo de eficacia, seguridad y tolerabilidad multicéntrico, no comparativo ☆, ☆☆

David F. Archer^{a,*}, Hans-Joachim Ahrendt^b, Dominique Drouin^c^aClinical Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, EE. UU.^bPraxis für Frauenheilkunde Klinische Forschung und Weiterbildung, Magdeburg, Alemania^cExeltis France, Sevres, Francia

Recibido el 29 de mayo de 2015; revisado el 23 de julio de 2015; aceptado el 26 de julio de 2015

Resumen

Objetivos: El estudio se realizó para evaluar la eficacia del anticonceptivo de la píldora de drospirenona (DRSP) sola y proporcionar información relacionada con su perfil de seguridad y control de ciclos.

Diseño del estudio: Este estudio prospectivo, multicéntrico, no comparativo se realizó en 41 sitios europeos en mujeres sanas en riesgo de embarazo, de 18 a 45 años de edad. El medicamento del estudio fue DRSP 4.0 mg al día durante 24 días seguido por un placebo durante 4 días (DRSP 4 mg 24/4, Exeltis, España) para 13 ciclos de tratamiento de 28 días. El punto final primario de eficacia fue el Índice Pearl (PI) general. También se analizaron los patrones de sangrado, cambios en los signos vitales y cambios en los valores del laboratorio.

Resultados: Se analizó un total de 713 participantes en los ciclos de tratamiento 7638 DRSP. El PI general fue de 0.51 (95% de intervalo de confianza, 0.1053-1.4922). La porción de los participantes con cualquier sangrado disminuyó de 72.7% en el Ciclo 1 a 40% en el Ciclo 6 y 32.1% en el Ciclo

13. El sangrado no programado disminuyó de 49.1% en el Ciclo 1 a 27.8% en el Ciclo 6 y 22.8% en el Ciclo 13. Se reportó sangrado prolongado en un 6.5% durante los Ciclos 2 a 4 disminuyendo a 4.2% durante los Ciclos 11 a 13. No hubo informes de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o hiperpotasemia. No se observaron cambios relevantes para los parámetros de laboratorio, peso corporal, índice de masa corporal, presión sanguínea o ritmo cardíaco. La aceptabilidad del medicamento del estudio se consideró como “excelente/bueno” por más del 82% de los sujetos.

Conclusión: Este nuevo anticonceptivo oral DRSP solo proporciona eficacia anticonceptiva clínica similar a la del Anticonceptivo Oral de la combinación de estrógeno y progestina actualmente en el mercado, con un buen perfil de seguridad y control de ciclo favorable.

Implicaciones: Una píldora de DRSP solo de 4 mg al día durante 24 días seguido por un placebo durante 4 días demostró una eficacia anticonceptiva similar a la del Anticonceptivo Oral de la combinación de estrógeno y progestina actualmente en el mercado, con un buen perfil de seguridad y control de ciclo favorable.

© 2015 Publicado por Elsevier Inc.

Palabras clave: Drospirenona; Anticonceptivo; Píldora de progestina sola; Eficacia; Seguridad; Control de ciclo

1. Introducción

Aproximadamente 100 millones de mujeres alrededor del mundo usan actualmente un anticonceptivo oral que contiene un estrógeno más una progestina (COC) [1]. El uso de COC se asocia a un riesgo incrementado de una tromboembolia venosa (VTE) y enfermedad cardiovascular [2,3].

La Organización Mundial de la Salud ha documentado que las píldoras de progestina sola (POP) no incrementan el riesgo de VTE, accidente cerebrovascular e infarto al miocardio [4]. Esta ventaja de seguridad debería hacer que más profesionales receten una POP a un número mayor de mujeres elegibles.

Las POP tradicionales se toman diariamente y se han asociado con el control de ciclo deficiente y reglas estrictas de píldoras omitidas, como un período de tiempo de 3 horas para la siguiente ingesta de la píldora [5–8]. Desogestrel 75 mcg fue una mejora durante las POP tradicionales con un período más generoso de píldoras omitidas (12 h), pero el perfil de sangrado de Desogestrel 75 mcg sigue siendo una barrera importante para el uso más amplio [5].

Una píldora de drospirenona (DRSP) sola novedosa se desarrolló para mejorar el cumplimiento y efectos secundarios. DRSP es una progestina única derivada de espironolactona con antimineralocorticoides y propiedades

☆ Número EudraCT: 2010-021787-15.

☆☆ Este estudio es financiado por Exeltis.

* Autor correspondiente en: Clinical Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology, 601 Colley Avenue, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, 23507 EE. UU. Tel.: +1-757-446-7444; fax: +1-757-446-8998.

Dirección de correo electrónico archerdf@evms.edu (D.F. Archer).

propiedades antiandrogénicas [9]. La dosis de 4 mg de DRSP se seleccionó después de completar los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD, por sus siglas en inglés). La exposición de múltiples dosis de DRSP 4 mg demostró una exposición más baja de DRSP en comparación con 3 mg/20 mg de etinilestradiol (EE) (Yaz®) (los datos se encuentran en el archivo, Exeltis), y las pruebas adicionales con DRSP 4 mg demostraron inhibición de la ovulación con DRSP 4 mg similar a la de desogestrel 75 mcg durante dos ciclos de 28 días [10].

El régimen para este nuevo anticonceptivo oral fue DRSP diario durante 24 días seguido por un placebo durante 4 días. Este programa se eligió como si una interrupción en el régimen de ingesta podría mejorar el control del ciclo si se induce un sangrado por supresión de progestógeno que, por lo tanto, es un sangrado programado. El propósito del estudio actual era evaluar la eficacia del anticonceptivo de la píldora de DRSP solo y proporcionar información con relación a su perfil de seguridad y control de ciclo.

2. Materiales y métodos

Este estudio prospecto, multicéntrico, no comparativo Fase II se realizó para demostrar la eficacia y seguridad del anticonceptivo oral de DRSP solo (tableas de DRSP 4 mg durante 24 días + placebo por 4 días). A las participantes que olvidaron un comprimido se les permitió tomar dos comprimidos al mismo tiempo el día siguiente, sin anticonceptivo de respaldo cuando el retraso no fue mayor a las 24 h.

El estudio fue realizado en 41 centros localizados en la República Checa, Alemania, Hungría, Polonia y Rumania entre el 11 de julio de 2011 y el 18 de marzo de 2013. El protocolo se diseñó y llevó a cabo de acuerdo con las leyes, regulaciones y disposiciones administrativas relacionadas con la implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducta de ensayos clínicos en productos médicos en el uso humano. La aprobación de la Junta de Revisión Institucional se obtuvo para todos los sitios del estudio de acuerdo con la declaración de Helsinki y sus actualizaciones. Las participantes recibieron asesoría y firmaron un consentimiento informado escrito antes de ingresar al estudio. Las mujeres sanas en riesgo de embarazo, de 18 a 45 años, que aceptaron el uso del anticonceptivo del estudio como su único método de control natal para al menos 13 ciclos se incluyeron en el estudio. Se excluyó a los sujetos con presión sanguínea superior a los 140 para la presión sanguínea sistólica (SBP) y 90 para la presión sanguínea diastólica (DBP) o con cualquier hallazgo anormal que impidió la participación en el estudio de un anticonceptivo hormonal. No hubo restricciones de peso o índice de masa corporal (IMC), ni cualquier restricción con relación al uso de tabaco o historial de enfermedades cardiovasculares personales o familiares, excepto por sujetos de la República Checa.

Este estudio consistió de trece ciclos de tratamiento de 28 días seguidos por un periodo de seguimiento de 10 a 28 días. Después de la visita del examen, las mujeres elegibles se inscribieron y recibieron instrucciones para tomar un comprimido activo de DRSP 4 mg durante 24 días seguido por cuatro comprimidos de placebo durante 4 días. Se realizaron pruebas de embarazo en suero u orina, evaluación de los signos vitales y parámetros de laboratorio de seguridad general, revisión de los medicamentos concomitantes y eventos adversos durante las visitas de seguimiento.

Además, se les pidió a los sujetos que llenaran un diario electrónico (hora de ingesta de la píldora, anticonceptivo adicional, incidencia e intensidad del sangrado o manchado, relaciones sexuales), a partir de la visita para el examen.

El punto final primario de eficacia fue el Índice Pearl (PI) general. El PI después de la corrección del anticonceptivo adicional para el estatus de actividad sexual e índice de embarazo acumulativo fue los parámetros de eficacia secundarios. El embarazo se confirmó mediante la prueba Gonadotropina crónica humana (hCG) sérica cuantitativa.

La evaluación del sangrado y manchado se basó en el diario del sujeto. Las definiciones con relación a los patrones de sangrado se presentan en el Tabla 1.

La evaluación de seguridad se basó en los informes de eventos adversos con las definiciones y cambios de MedDRA en los signos vitales o los datos del laboratorio durante el transcurso del estudio.

La aceptabilidad la evaluó el sujeto y el investigador con preguntas generales con relación a la tolerabilidad del medicamento y bienestar del sujeto. Cada uno utilizó una calificación de excelente, bueno, moderado o deficiente.

El número de sujetos que se incluyó se estableció en 700. Este número se calculó para proporcionar a al menos 400 mujeres 13 ciclos de tratamiento.

El punto final de la eficacia principal fue el IP, definido como el número de fallas de anticonceptivos por 100 mujeres-años de exposición. Se calculó de la siguiente forma: $100 \times \text{número total de embarazos} \div 13 \div \text{número total de ciclos de medicamento de 28 días}$. El PI general incluyó todos los embarazos que ocurrieron durante el estudio. Para el cálculo del PI después de la corrección del anticonceptivo de respaldo y el estatus de actividad sexual, todos los ciclos de medicamentos en los que se usó el anticonceptivo de respaldo o sin relaciones sexuales se consideraron como no valiosos y no se incluyeron.

Los patrones de sangrado, los cambios en los signos vitales y los cambios en los valores de laboratorio se resumieron con las estadísticas descriptivas [desviación media, mediana, estándar (SD) y valores máximos].

Tabla 1
Definiciones para sangrado o manchado endometrial programado y no programado.

Término	Definición
Sangrado	Sangrado que requirió el uso de protección sanitaria
Manchado	Pérdida de sangre que no requiere usos nuevos de ningún tipo de protección sanitaria
Programado	Sangrado o manchado que ocurrió durante los intervalos sin hormonas (Días 25 a 28 ± 1). Hasta 8 días de sangrado/manchado consecutivo se consideraron días de sangrado programado
Día del sangrado	Cualquier sangrado/manchado que ocurrió mientras tomaba hormonas activas (Días 2 a 23), excepto los días que se clasificaron como días de sangrado programados
Sangrado no programado/día de manchado	Sangrado/manchado limitado al final por 2 días sin sangrado o manchado
Episodio de sangrado/manchado	Sin sangrado ni manchado durante el periodo de referencia
Amenorrea	Más de 14 días de sangrado/manchado
Episodio de sangrado prolongado	Clasificado como leve, moderado o fuerte
Intensidad de sangrado	

ARTÍCULO DE PRENSA

3. Resultados

Un total de 713 participantes recibieron el medicamento del estudio. Su edad promedio fue de 28.7 años, oscilando de 18 a 46 años, con una mayoría de mujeres (79.8%) menores de 35 años de edad. Al ingreso, 15.4% de los sujetos tuvieron al menos un riesgo de VTE, y 25.5% sujetos eran fumadoras (Tabla 2).

De los 713 participantes, 27.8% terminaron prematuramente el tratamiento del estudio, principalmente debido a los eventos adversos (12.3%) o retiraron el consentimiento (10.4%) (Fig. 1).

La duración promedio del tratamiento fue de 304.1 ± 107.9 días y la duración promedio fue de 364.0 días desde 1 a 393 días.

Se analizó un total de 713 participantes con los ciclos de tratamiento 7638 DRSP en la población establecida del análisis completo. Durante estos ciclos, tres participantes, todas menores de 35 años de edad, quedaron embarazadas en el Ciclo 2, Ciclo 3 y Ciclo 13, respectivamente.

El PI general fue de 0.51 [95% de intervalo de confianza (CI), 0.1053-1.4922] (Tabla 3). El PI general después de la corrección del anticonceptivo adicional o estatus de actividad sexual, al igual que el PI de acuerdo con el rango de edad, se presenta en la Tabla 3. El índice de embarazo acumulativo de 13 ciclos fue de 0.50% (95% CI, 0-1.07%) para todas las participantes y 0.64% (95% CI, 1-1.37%) para las participantes ≤ 35 años de edad.

Tabla 2
Demografía de participantes en los datos de referencia.

	Estadística	DRSP (N=713)
Edad (años)	Media (SD)	28.7 (7.1)
Grupo de edad		
≤ 35 años	n (%)	569 (79.8%)
N 35 años	n (%)	144 (20.2%)
Etnia		
Caucásica	n (%)	710 (99.6%)
IMC [kg/m ²]	Media (SD) Mín/Máx	23.0 (3.8) 16/38
Grupo IMC		
b 30 kg/m ²	n (%)	672 (94.2%)
≥ 30 kg/m ²	n (%)	41 (5.8%)
Grupo PS		
SBP b 130 mmHg y DBP b 85 mmHg	n (%)	571 (80.1%)
SBP ≥ 130 mmHg o DBP ≥ 85 mmHg	n (%)	142 (19.9%)
Condición de fumador		
No fumador	n (%)	493 (69.1%)
Fumador actual	n (%)	182 (25.5%)
Exfumador	n (%)	38 (5.3%)
Factor de riesgo VTE		
Presencia de al menos un factor de riesgo	n (%)	110 (15.4%)
Antes del parto		
Sí	n (%)	305 (42.8%)
Sangrado menstrual regular por últimos 6 ciclos		
Sí	n (%)	680 (95.4%)
Tratamiento previo con hormonas sexuales y moduladores del sistema genital		
Sí	n (%)	455 (63.8%)

N: Número de participantes establecido en el análisis especificado; n: número de participantes con datos disponibles; %: porcentaje con base en N; VTE: tromboembolia venosa.

La porción de los participantes con cualquier sangrado disminuyó de 72.7% en el Ciclo 1 a 40% en el Ciclo 6 y 32.1% en el Ciclo 13.

El sangrado programado durante el intervalo sin hormonas lo reportó el 47.9% de las mujeres en el Ciclo 1, disminuyendo de 36.8% en el Ciclo 6 y 24.4% en el Ciclo 13 (Fig. 2).

El sangrado no programado disminuyó de 49.1% en el Ciclo 1 a 27.8% en el Ciclo 6 y 22.8% en el Ciclo 13. (Fig. 3). El número promedio de días de sangrado no programados disminuyó de 1.9 en el Ciclo 1 a 0.9 en el Ciclo 6 y 0.7 en el Ciclo 13. En general, la duración del sangrado disminuyó con el tiempo (Ciclo 1:

2.9 días, Ciclo 6: 1.3 días y Ciclo 13: 1 día) y más de 90% de los días de sangrado se clasificaron como leves o moderados.

Se reportó sangrado prolongado en un 6.5% de las participantes durante los Ciclos 2 a 4 disminuyendo a 4.2% durante los Ciclos 11 a 13. La incidencia de las participantes sin episodios de sangrado incremento de 14.4% durante los Ciclos 2 a 4 a 26.6% durante los Ciclos 11 a 13.

El manchado se reportó en 87.1% de los participantes en el Ciclo 1 disminuyendo a 62.7% en el Ciclo 6 y 44.7% en el Ciclo 13. El manchado no programado disminuyó de 69.6% en el Ciclo 1 a 48.3% en el Ciclo 6 y 35.1% en el Ciclo 13. El número promedio de días de manchado no programado disminuyó de 3.4 en el Ciclo 1 a 1.7 días en el Ciclo 6 y a 1.2 días en el Ciclo 13. No hubo informes de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o hiperpotasemia. Los eventos adversos que surgen del tratamiento individual más frecuente (TEAE, por sus siglas en inglés) se presentan en la Tabla 3. Al menos un TEAE posiblemente relacionado con DRSP fue reportado por 150 participantes (21.0%). Los TEAE individuales más frecuentes, evaluados como posiblemente relacionados, fueron acné (5.5%), metrorragia (1.7%), dolor de cabeza (1.5%) y disminución de la libido (1.4%) (Tabla 3). La gran mayoría de TEAE se clasificó como leves o moderados. Se encontró un incremento en los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 15 participantes (2.1%) (Tabla 4). 25 participantes reportaron TEAE severos (3.5%). No se reportaron eventos adversos graves durante el transcurso del estudio.

En general, 88 (12.3%) de los participantes terminaron prematuramente el ensayo debido a un evento adverso. Los TEAE más frecuentes que ocasionaron un retiro fue el acné (2.9%), metrorragia (1.7%) y menstruación irregular (1.3%). La mayoría de estos TEAE se evaluaron como al menos posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio.

No se observaron cambios relevantes con el tiempo con relación a los parámetros de laboratorio, peso corporal o IMC, presión sanguínea o ritmo cardíaco. Una reducción en el peso promedio de 1 kg se observó en las participantes obesas que tenían un IMC inicial ≥ 30 kg/m². Una reducción promedio de 8 mmHg para SBP y 5 mmHg para DBP se observó en 137/142 participantes que se determinó que tenían un SBP inicial ≥ 130 mmHg o DBP ≥ 85 mmHg. Con base en el examen ginecológico y ultrasonografía transvaginal, solo 2 hallazgos significativos clínicamente se demostraron: 1 quiste de ovario y 1 salpingo ooforitis. Un cambio de la citología cervical normal en el examen a anormal (ASC-US, CIN1 o CIN2) en la última visita se reportó para un total de 14/713 mujeres.

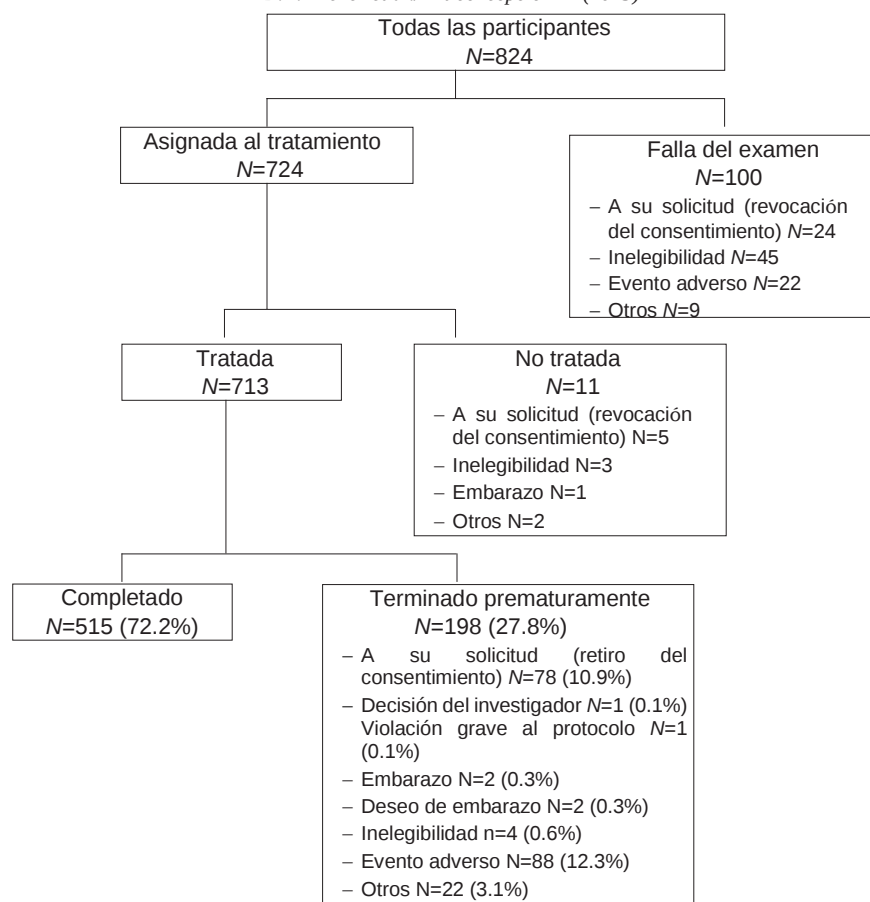


Fig. 1. Flujograma de la disposición de los participantes.

Tabla 3
Resultados de eficacia — PI (análisis completo establecido)

	Estadística	DPSR (N=713)
IP general		
Embarazo	n (%)	3 (0.4%)
Número total de ciclos de exposición	N	7638
IP general	%	0.5106
CI 95% para PI	Límite inf./Límite sup.	0.1053/ 1.4911
IP después de corrección para anticoncepción adicional y estatus de actividad sexual		
Embarazo	n (%)	3 (0.4%)
Número total de ciclos con actividad sexual y sin anticoncepción adicional	N	7191
IP general después de la corrección de anticoncepción adicional y estatus de actividad sexual	%	0.5423
CI 95% para PI	Límite inf./ Límite sup.	0.1118/ 1.5850
PI de acuerdo con la edad del sujeto		
≤ 35 años	n (%)	N=569
Embarazo	N	3(0.5%)
Número total de ciclos de exposición	%	5530
PI general	%	0.7052
CI 95% para PI	Límite inf./ Límite sup.	0.1454/ 2.0610

N: Número de sujetos en el juego de análisis completo; n: número de sujetos/ciclo con datos disponibles; %: porcentaje basado en N.

La aceptabilidad del medicamento de estudio se consideró como “excelente” o “buena” por otro 82% de las participantes e investigadores en la última visita.

4. Discusión

Este nuevo anticonceptivo oral de DRSP solo tenía un PI general de 0.50, que es comparable con el COC 24/4 con EE 20 mcg y DRSP 3 mg [11].

El novedoso comprimido DRSP 4 mg tomado 24 días seguido de 4 días de placebo (24/4) se eligió para inducir el sangrado por supresión programada y reducir el sangrado no programado en contraste con otras POP con un régimen continuo. El régimen del ciclo 24/4 ocasionó una reducción del sangrado no programado con el tiempo y el número promedio de días de sangrado no programado redujo consecuentemente. Además, más del 90% de los días de sangrado se clasificaron como leves o moderados.

Pocas participantes descontinuaron el estudio debido a sangrado irregular (4.2%). Esto se compara favorablemente con el índice de interrupción con el uso continuo de desogestrel 75 mcg (22.5%) y levonorgestrel (18%) [5].

El índice de AE fue bajo durante este estudio y no se reportaron eventos cardiovasculares, aunque 25.5% de las

ARTÍCULO DE PRENSA

sa
de
co
sa

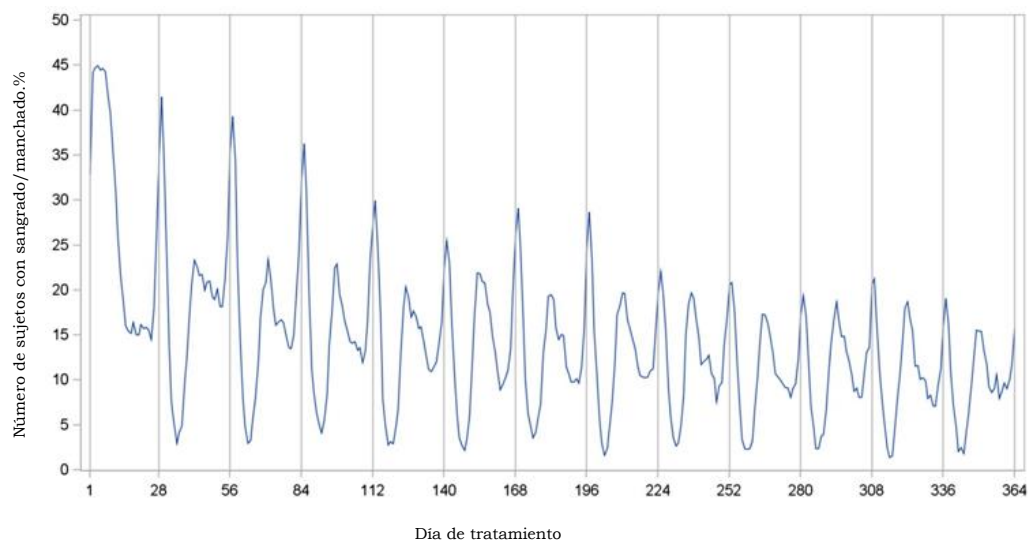


Fig. 2. Número de participantes con sangrado y/o manchado.

participantes con al menos un factor de riesgo cardiovascular se incluyó en este ensayo. Además, no hubo un incremento significativo en el peso, mientras se determinó que las participantes obesas tuvieron pérdida de aproximadamente 1.0 kg. Estos datos se comparan favorablemente con una publicación reciente que describió un pequeño incremento de peso con otras POP [12].

Hubo una disminución en la presión de la sangre en las participantes cuyos valores de los datos de referencia fueron SBP N 130 y DSP N 85 mm Hg. El efecto de DRSP en la presión sanguínea se demostró en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (12 semanas) con 3-mg de DRSP/1-mg E2 en mujeres posmenopáusicas con hipertensión (sistólica, 140 a 159 y/o diastólica, 90 a 99 mmHg). La presión sanguínea se redujo en DRSP/E2 (PS clínica, - 14.1/-

7.9 para DRSP comparado con - 7.1/- 4.3 mmHg para placebo, (p b 0.0001) [13]. Este hallazgo se debe probablemente a las propiedades de DRSP antiminerales-corticoides.

Las limitaciones en estos hallazgos incluyen el diseño no comparativo del protocolo [14] y el hecho de que el control de ciclo y las evaluaciones de la adherencia al medicamento se basaran en los diarios de las participantes. Es bien conocido que existen discrepancias entre el autoinforme del sujeto sobre la adherencia y la adherencia real [15]. Un incremento en el nivel de TSH se observó en 2.1% de las participantes y los investigadores consideraron que no era clínicamente relevante.

En conclusión, este nuevo anticonceptivo de DRSP solo proporciona la eficacia anticonceptiva clínica similar a la de los COC actualmente en el mercado, con un buen perfil de seguridad y

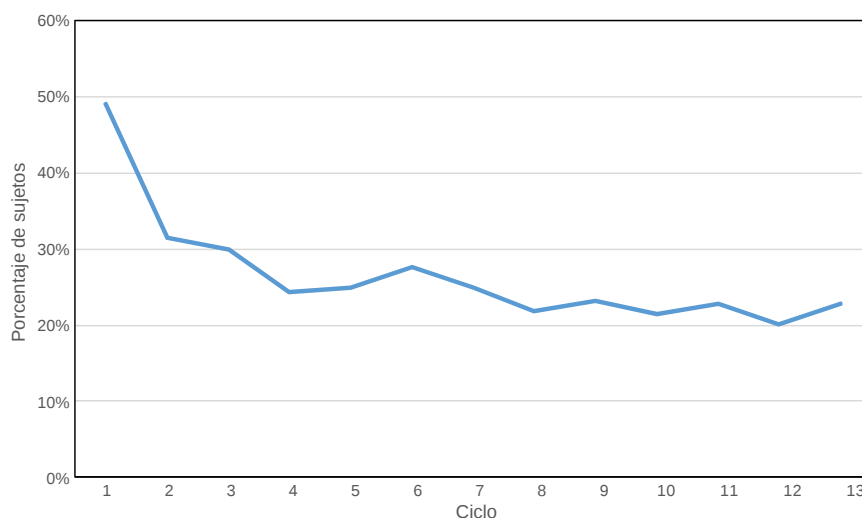


Fig. 3. Porcentaje de participantes con sangrado no programado por ciclo.

Tabla 4
Incidencia de los TEAE más frecuentes ($\geq 2\%$) por plazo preferido.

	DRSP (N= 713)	
	n	%
Acné	45	6,3
Dolor de cabeza	32	4,5
Nasofaringitis	22	3,1
Cistitis	21	2,9
Metrorragia	19	2,7
Amigdalitis	19	2,7
Menstruación irregular	15	2,1
Aumento de TSH en sangre	15	2,1
Displasia cervical	14	2,0

control de ciclo favorable, por lo tanto, proporciona una opción anticonceptiva apropiada para un grupo de mujeres mucho más amplio que el grupo para quienes se recomendaron las POP anteriores.

Declaración de interés

David F. Archer, MD, es un consultor de AbbVie Laboratories, Agile Therapeutics, Bayer Healthcare, Endoceutics, Exeltis (CHEMO), Shionogi, TEVA and Therapeutics MD; recibió el Apoyo a la Investigación Industrial para la Investigación por parte de AbbVie, Bayer Healthcare, Endoceutics and TherapeuticsMD; Pharmaceutical Stock Holdings: Agile Therapeutics Stock Options.

Hans-Joachim Ahrendt fue el coordinador de este estudio financiado por Exeltis. Informa que no existe otra declaración de interés.

Dominique Drouin es empleado de Exeltis.

Reconocimientos

Los autores desean agradecer a SCOPE international ING por la administración y análisis estadístico del estudio, L. Saya, MD, Altius Pharma CS por proporcionar ayuda escrita y editorial profesional y a los investigadores del estudio 301: República Checa: O. Hlaváčková; J. Jeníček; D. Makalová, A. Skřivánek, A. Stará, V. Hořejší, V. Dvořák; Alemania: T. Kränzlin, P. Cassel, G. Schalk, J. Herold, D. Rautenberg, V. Schlothauer, L. Hoppe, K. Maar, W. Göttker-Schnetmann, T. Gent, K. Greven, S. Schönan, K. Peters; Hungría: M. Horváth, P. Siklós, I. Székely, Z. Novák, L. Harsányi; Polonia: S. Jędrzejczyk, J. Kotarski, I. Połać, Z. Madejski, T. Rechberger, V. Skrzypulec-Plinta, K. Sadowski, M. Radecka, A. Nawara-Baran, B. Golański; Rumania: D. Tutunaru, M.

Dumitrascu, V. Manescu, V. Gheorman, D. Munteanu, C. Anastasiu, O. Rotaru.

Referencias

- [1] Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5(5):201–13 [DOI: 10.1177].
- [2] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. *BMJ* 2011;343:d6423, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6423>.
- [3] Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75:328–36.
- [4] OMS. Medical eligibility criteria for contraceptive use 4ta ed. 2009 [Acceso el 24 de octubre de 2014 a las, http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1].
- [5] Collaborative Study Group. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:169–78.
- [6] RCOG. Faculty of sexual and reproductive healthcare. Clinical effectiveness Unit Progestogen-only pills. FSRH Guidance; 2008 [Acceso el 24 de octubre de 2014 a las, <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>].
- [7] Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD007541, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007541.pub2>.
- [8] Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397–404.
- [9] Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62:29–38.
- [10] Duijkers LJ, 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;1–9 [Publicación electrónica antes de su impresión].
- [11] Healthcare Bayer. Yaz® Summary of Product Characteristics; 2015.
- [12] Lopez LM, Edelman A, Chen M, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight (revisión). *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008815.pub3> [Art. N.º: CD008815].
- [13] White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005;112:1979–84.
- [14] EMA, CHMP. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. Committee for Medicinal Products for Human Use; 2005. [EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1, Acceso el 24 de octubre de 2014 a las, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003349.pdf].
- [15] Hou MY, Hurwitz S, Kavanagh E, Fortin J, Goldberg AB. Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:633–40, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181eb6b0f>.