

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Apto. 2070. 18080 Granada, España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime
e-mail: cadime@easp.es

Boletín Terapéutico

ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Corticoesteroides inhalados y densidad mineral ósea

Los corticoesteroides inhalados, a dosis baja-media, no se asocian a un riesgo importante de efectos adversos óseos; si bien, cuando se utilizan a dosis altas, resulta recomendable adoptar algunas medidas para prevenir el riesgo eventual de alteración de la densidad mineral ósea.

2 • Tribuna Terapéutica

Contracepción postcoital con levonorgestrel solo

El levonorgestrel solo para contracepción postcoital, supone el primer medicamento oficialmente indicado en España como anticonceptivo de emergencia.

1 Utilización de medicamentos

Corticoesteroides inhalados y densidad mineral ósea

RESUMEN

Los corticoesteroides por inhalación constituyen actualmente un tratamiento de primera línea del asma crónico en niños y adultos. La tendencia a utilizar dosis cada vez más altas ha hecho que se genere cierta inquietud sobre su eventual toxicidad sistémica, y más concretamente, sobre la posibilidad de que afecten al metabolismo y la densidad mineral ósea. Aunque los resultados de los estudios disponibles sobre el tema son difíciles de interpretar e implementar a la práctica clínica, en principio no parece que exista riesgo importante de efectos adversos óseos a dosis baja-media (<1000 mcg/día). Cuando se utilizan dosis superiores y/o durante períodos de tiempo prolongados, sería recomendable adoptar medidas preventivas. En cualquier caso, la relación beneficio/riesgo de su utilización en el tratamiento del asma moderada-grave es claramente superior a la de los agentes orales a dosis equivalentes.



INTRODUCCIÓN

Los corticoesteroides inhalados (CI) constituyen uno de los tratamientos de primera línea del asma crónico en niños y adultos (1,2), desplazando a la vía oral, toda vez que a dosis equivalentes, los CI presentan mayor eficacia y menor incidencia de efectos adversos debido a su menor biodisponibilidad sistémica, al ejercer una acción local (1-3).

A largo plazo, los corticoesteroides orales presentan un potencial de efectos adversos sobre el metabolismo óseo, asociándose su uso a disminuciones de la masa ósea (osteopenia) y osteoporosis; y, con menor frecuencia, aumento de la incidencia de fracturas (1,3,4). El metabolismo óseo en los adultos es un proceso continuo que presenta un equilibrio entre la síntesis (osteoblastos) y la reabsorción óseas (osteoclastos), cuya alteración—por disminución de la formación y/o aumento de la reabsorción ósea— puede desencadenar la pérdida de masa ósea y en última instancia, aumentar el riesgo de fracturas. El mecanismo por el que los corticoesteroides inducen o aceleran la pérdida de masa ósea es complejo (1,5) (ver figura 1); afectando principalmente a la zona del esqueleto axial (con mayor proporción de hueso trabecu-

EFFECTO DE LOS CORTICOESTEROIDES ORALES SOBRE EL METABOLISMO Y LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

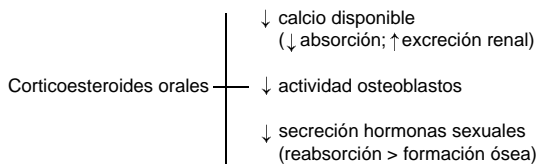


Figura 1. (Tomada de 5).

lar), siendo mayor el riesgo de fracturas en la columna vertebral, las costillas y la pelvis (1,3).

Tanto para detectar las alteraciones que se producen a corto plazo, como para comparar los efectos de distintos corticoesteroides, se dispone de marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (3,5-7), siendo de elección la determinación de los niveles de osteocalcina (1,5) (ver tabla 1). Mientras que, para valorar el grado de osteoporosis y el riesgo de fracturas a largo plazo, se utiliza la densitometría ósea –preferentemente en las vértebras lumbares o el fémur proximal– o la tomografía computarizada cuantitativa (1,3,5-7).

CORTICOESTEROIDES INHALADOS: ESTUDIOS CLÍNICOS

La tendencia de los últimos años a utilizar dosis más elevadas de CI ha generado bastante inquietud sobre su eventual toxicidad sistémica, especialmente cuando se utilizan a largo plazo (1,3,5). Algunos estudios preliminares a corto plazo (4-6 semanas) mostraron cierto efecto de beclometasona y budesonida (por inhalación) a dosis altas sobre los marcadores específicos de la síntesis ósea (disminución transitoria de la osteocalcina), que fué marcadamente inferior al observado con los orales (2,3,5,7,8). Sin embargo, en otros estudios realizados a más largo plazo (hasta 2 años y medio) no se presentaron evidencias de alteración de ninguno de los marcadores óseos (2,3,5,7).

Los estudios epidemiológicos realizados son relativamente escasos y sus resultados son variables, difíciles de interpretar e implementar en la práctica clínica, toda vez que muchos de ellos se han realizado a corto plazo, con un número escaso de pacientes y que en numerosos casos –sobre todo los más graves– recibieron tratamiento con corticoesteroides orales. A pesar de sus limitaciones, en general podría deducirse de sus resultados que, a dosis

baja-media (< 1000 mcg/día) los CI presentan un efecto nulo o escaso sobre el metabolismo y la densidad mineral ósea (1-7). Mientras que, la utilización de beclometasona o budesonida a dosis \leq 1000 mcg/día durante períodos prolongados, sí podría representar un riesgo eventual de pérdida de masa ósea que en todo caso, será muy inferior –cuando menos la mitad– al observado con los corticoesteroides orales a dosis equivalentes (2-6). La fluticasona (dosis \leq 1000 mcg/día) no ha mostrado efectos sobre la densidad mineral ósea en tres estudios prospectivos comparativos frente a beclometasona (3,5,6).

En cuanto al uso de los CI en niños y, a pesar de la existencia de algunos indicios que lo asocian a ligeras modificaciones de la densidad ósea y ligeros retrasos del crecimiento, las implicaciones clínicas de estos hechos están aún por determinar. Por el momento, no se ha demostrado que su uso en niños a las dosis habituales se asocie a una mayor incidencia de fracturas, ni que afecte de forma manifiesta a su crecimiento ni a su estatura final (4,7,9,10). La información disponible sobre el uso de dosis altas en pacientes pediátricos es escasa, ya que en los niños raramente se utilizan dosis superiores a 1000 mcg/día (4,7).

En un estudio de reciente publicación realizado con 196 pacientes (20-40 años) con asma moderada, que habían sido tratados previamente con CI durante un tiempo medio de 6 años (0,5-24 años), se describe la existencia de una relación inversa significativa entre la dosis acumulada de CI (media 876 mg, rango 88-4380 mg) y la densidad mineral ósea medida en la zona lumbar de la columna y el fémur proximal. Según sus resultados, un aumento del doble en la dosis acumulada de CI podría suponer una reducción de 0,16 y 0,14 ds (desviación estándar) en la densidad mineral ósea en la columna y el fémur respectivamente (11). Los autores concluyen que sus resultados podrían tener importantes repercusiones en la práctica clínica, dada la amplia utilización de

los CI y teniendo en cuenta que teóricamente, la reducción de un punto (ds) de la densidad mineral ósea supondría un aumento de aproximadamente el doble (1,4-3,5) del riesgo de fracturas por osteoporosis en mujeres mayores (6). Aunque en el anterior estudio se obvian algunos de los inconvenientes encontrados en otros publicados con anterioridad, algunos autores han señalado la presencia

de problemas metodológicos y ciertos sesgos que podrían hacer cuestionar sus posibles repercusiones en la práctica clínica, entre los que podría destacarse: el hecho de que se trate de un estudio transversal, que no se incluyan pacientes mayores de 40 años, que la mayoría (80%) fueran tratados con beclometasona, etc. (8,12-15).

En cualquier caso, la información disponible parece insuficiente para establecer de forma definitiva los posibles efectos óseos de los CI a dosis altas, teniendo en cuenta además que por el momento, no se ha confirmado ningún caso de fractura asociado a su uso (2-5,7). La información es especialmente escasa en lo que se refiere a su utilización en pediatría y la posible influencia de los distintos dispositivos de administración; siendo deseable la realización de estudios controlados, preferiblemente longitudinales y a largo plazo, que permitan clarificar estas cuestiones (4,7).

RECOMENDACIONES

De acuerdo con las evidencias disponibles, la mayoría de los autores recomiendan utilizar la *mínima dosis eficaz* posible de CI que permita controlar la función pulmonar del paciente (2-5); y, como alternativa al aumento de la dosis de CI, algunos proponen la adición de un γ -agonista en forma de aerosol, teofilina o un antagonista de los leucotrienos (1-3,12).

Cuando sea necesario administrar *dosis altas* de CI (>1000 mcg/día) durante períodos prolongados (especialmente cuando coexistan otros factores de riesgo de osteoporosis), sería razonable recomendar la práctica de ejercicio físico regular, seguir una dieta adecuada, administrar suplementos de calcio y/o vitamina D, no fumar etc. (2-5,11). Otros autores proponen determinar la densidad mineral ósea al inicio del tratamiento y pasado un año (4), o bien realizar controles periódicos cuando la dosis acumulada supere los 5000 mg (8), y en función de los resultados, considerar la adopción de medidas correctoras adicionales para reducir el riesgo de fracturas (tratamiento con estrógenos y/o bifosfonatos) (4,8). Finalmente y, una vez conseguido el control de los síntomas, debería considerarse una reducción gradual de la dosis de CI (4,10).

En el caso de *mujeres postmenopáusicas*, algunos autores aconsejan asociar terapia hormonal sustitutiva al tratamiento con CI (1,4). Y en cuanto a su uso en niños, parece razonable que, siempre que los CI se utilicen durante períodos de tiempo prolongados, éstos sean vigilados estrechamente durante el tratamiento (4,10).

Algunos autores proponen a budesonida o fluticasona como CI de elección cuando se requieran dosis altas, al considerarlos más seguros que beclometasona en lo que se refiere a sus efectos adversos óseos (4,6,10). En cualquier caso, a la hora de seleccionar un CI habría que valorar, además de su relación beneficio/riesgo, las diferencias existentes en lo que al coste del tratamiento se refiere (6,10).

En caso de que los CI se administren a dosis *media-baja* (< 1000 mcg/día), no parece necesaria la adopción de medidas preventivas ni control de la densidad mineral ósea, salvo que coexistan otros factores de riesgo de osteoporosis o bien, para tranquilizar al paciente ante la posibilidad de incumplimiento del tratamiento (2-5).

MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

Resorción (*)	Formación (#)
Hidroxirolina	Osteocalcina
Moléculas de piridinolina con uniones entrecruzadas	Fosfatasa alcalina
Derivados del colágeno tipo I	Péptidos C-terminales de procolágeno
Calcio	

(*) Medidos en orina

(#) Medidos en plasma

Tabla 1. (Tomada de 3,5)

CONCLUSIONES

- Los estudios realizados para evaluar los efectos de la administración de CI sobre el metabolismo y la densidad mineral ósea, muestran resultados variables y difíciles de interpretar y extrapolar a la práctica clínica; y por el momento, no parece que sea un hecho definitivamente establecido.
- A la vista de los datos disponibles, no parece que exista riesgo importante de efectos adversos óseos para ningún CI a dosis baja-media (<1000 mcg/día) siendo recomendable que en principio, se utilice la mínima dosis eficaz necesaria para controlar el asma. En caso de que sea necesario administrar dosis superiores a 1000 mcg/día durante períodos de tiempo prolongados, parece razonable la adopción de medidas preventivas ante el riesgo eventual de osteoporosis.
- En cualquier caso, el riesgo de efectos adversos óseos asociado a los CI puede considerarse bastante inferior al de los orales a dosis equivalentes, y su relación bene-

ficio/riesgo en el tratamiento del asma moderada-grave, es claramente superior al de éstos. Los CI por tanto, deberían de continuar considerándose como una opción de primera línea en el tratamiento del asma crónico en niños y adultos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(9): 941-55.
- 2- The use of inhaled corticosteroids in adults with asthma. *Drug Ther Bull* 2000; 38(1): 5-8.
- 3- Paterson JW. Drugs acting on the respiratory tract. In: Dukes MNG, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier, 2000. p. 508-13.
- 4- Toogood JH. Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(5): 705-13.
- 5- Woodcock A. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(4part2): S456-59.
- 6- Sorkness CA. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part II. Comparison of systemic activity and safety among different inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4part 2): S52-64.
- 7- Paterson JW et al. Drugs acting on the respiratory tract. In: Aronson JK et al, editors. *Side Effects of Drugs Annual* 22. Amsterdam: Elsevier, 1999. p. 182-98.
- 8- Sambrook PN. Inhaled corticosteroids, bone density, and risk of fracture [editorial]. *Lancet* 2000; 355(9213): 1385.
- 9- Kimberley A et al. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. Growing concerns. *Drugs* 2000; 59(suppl1): 9-14.
- 10- The use of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Drug Ther Bull* 1999; 37(10): 73-7.
- 11- Wong CA et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355(9213): 1399-403.
- 12- Lipworth BJ. Inhaled corticosteroids and bone density [letter]. *Lancet* 2000; 356(9227): 425.
- 13- Donckier JE et al. Inhaled corticosteroids and bone density [letter]. *Lancet* 2000; 356(9227): 425.
- 14- Tait V et al. Inhaled corticosteroids and bone density [letter]. *Lancet* 2000; 356(9227): 425-4.
- 15- Rafi I. Inhaled corticosteroids and bone density [letter]. *Lancet* 2000; 356(9227): 426.

2 Tribuna Terapéutica

Contracepción postcoital con levonorgestrel solo

RESUMEN

Recientemente se ha comercializado el levonorgestrel no asociado como contraceptivo postcoital, siendo en España el primer medicamento registrado con esta indicación. Actúa antes de la fase de implantación, y al igual que otros contraceptivos hormonales de emergencia, ha de administrarse en las 72 h siguientes al coito no protegido. Comparativamente frente al método Yuzpe (estrógenos + progestágenos), el levonorgestrel posee una eficacia –al menos- similar, induciendo náuseas y vómitos con menor frecuencia, reacciones adversas que en ocasiones comprometen la utilización de estos preparados. Aunque posee pocas contraindicaciones, se desaconseja utilizarlo reiteradamente. No debe sustituir a los contraceptivos de mantenimiento, ni tampoco impide la transmisión sexual de enfermedades. En España ha de dispensarse con receta médica, y no es financiado por el Sistema Nacional de Salud; excepto en Andalucía, donde se suministra en los centros asistenciales.



El riesgo de embarazo tras un coito no protegido oscila en torno a un 8% por término medio, reduciendo la contracepción postcoital hormonal esta proporción hasta un 2% (1,2). La contracepción postcoital o de emergencia puede definirse como la utilización de un medicamento o dispositivo (DIU) con el objetivo de prevenir un embarazo después de un coito no protegido (3).

Desde los años 70 se han venido empleando varios métodos hormonales, a dosis superiores a las empleadas para la anticoncepción convencional, como contracepción postcoital. Inicialmente, se utilizaron estrógenos solos, hasta la introducción del método Yuzpe, consistente en 4 comprimidos de 50 mcg de etinilestradiol y 500 mcg de norgestrel (Shering PC4®, Gran Bretaña) ó 250 mcg de levonorgestrel (Tetragynon®, Francia) (1,4,5). Durante los años 90 comenzó a investigarse comparativamente la contracepción postcoital con levonorgestrel (LE) solo, frente al método combinado, con el objetivo de disminuir los efectos adversos asociados a los estrógenos (náuseas y vómitos, entre otros) (4). En España se ha comercializado recién

temente el LE no asociado como: Norlevo®, Postinor® y Postfemin® (2).

FARMACOLOGÍA

El LE para contracepción postcoital se presenta en forma de 2 comprimidos de 750 mcg. Al igual que en el método Yuzpe, la primera dosis ha de administrarse dentro de las 72 h posteriores al coito no protegido, y la segunda 12 h después (1,5,6). Si la paciente experimenta vómitos dentro de las 2-3 h siguientes a la administración de una dosis, ésta tendrá que volver a repetirse lo antes posible; de modo que, si el vómito ocurre después de la primera dosis, habrá de administrarse una dosis adicional, y la segunda dosis a las 12 h (1,2,5,7). La administración de antieméticos (1 h antes del LE) disminuye la incidencia y gravedad de los vómitos (7).

Aunque no se ha definido un mecanismo de acción específico para el LE como contraceptivo postcoital, podría actuar: afectando la ovulación, alterando la motilidad tubárica, interfiriendo la fertilización o impidiendo la implan-

tación del óvulo fecundado (1,2,6). Al comenzar la implantación a los 5 días tras la fertilización, el LE –al igual que los restantes contraceptivos hormonales- es ineficaz una vez iniciada ésta (2).

Posee un buen perfil farmacocinético, y su absorción es rápida y casi completa, pero los síndromes graves de malabsorción pueden disminuir su eficacia; al igual que la administración concomitante de inductores hepáticos (barbituratos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, hipérico, rifampicinas). En estos casos habría que aumentar la dosis de LE al doble (2 dosis de 1,5 mg), aunque se precisa de mayor experiencia al respecto (1,6). Pasa a leche materna en cantidades mínimas, no habiéndose notificado efectos adversos sobre el lactante ni afecta la producción de leche (1).

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

En dos ensayos randomizados y controlados se ha estudiado la eficacia comparativa

del LE frente al método Yuzpe. En el primero, se administró LE postcoital a 880 mujeres, dentro de las 48 h siguientes al coito no protegido, obteniéndose una tasa de fracasos (embarazo) similar con LE (2,4%) que con etinilestradiol + LE (2,6%) (1,8):

El segundo ensayo, a doble ciego, fue promovido por la OMS y realizado en 1998 mujeres. En este estudio, el margen de administración para iniciar el tratamiento fue de 72 h, y el porcentaje de embarazos fue menor en el grupo del LE solo (1,1%) que en el grupo que recibió el método Yuzpe (3,2%) (1,9). Con ambos métodos la eficacia aumenta cuanto antes se inicie el tratamiento: así, el porcentaje de fallos es del 0,5%, cuando el tratamiento se inicia 12 h tras el coito; aumentando hasta un 4,1%, cuando su administración se retrasa hasta las 61-72 h (2,4,5,7,9,10).

En los ensayos realizados, el LE ha mostrado inducir ciertos efectos adversos con menor frecuencia que el método Yuzpe: náuseas (23% frente a 50%), vómitos (6% frente a 19%), vértigos (11% frente a 17%), y fatiga (17% frente a 29%). Otras reacciones adversas se asociaron con una frecuencia similar a ambos regímenes postcoitales, como: cefalea, tensión mamaria, dolor abdominal, diarrea y hemorragias o manchado intermenstrual (1,2,9). Si la administración de LE falla, existe la posibilidad de que se produzca un embarazo ectópico; si bien por el momento no se ha notificado ningún caso (2).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Su uso está contraindicado en caso de hipersensibilidad al preparado, insuficiencia hepática grave y embarazo (1,2,6). No se dispone de estudios en los que se haya evaluado el potencial teratogénico de la contracepción hormonal postcoital, aunque los ensayos realizados con contraceptivos hormonales de mantenimiento no han mostrado riesgo teratogénico (7). Sin embargo, los progestágenos se consideran contraindicados durante el embarazo, ya que pueden inducir malformaciones (masculinización de fetos femeninos, anomalías cardiovasculares, etc.) con un incidencia muy baja (6, 11).

Se desaconseja la administración repetida de LE dentro de un mismo ciclo menstrual, ya que puede inducir alteraciones. Su administración sólo está indicada para situaciones de emergencia, al inducir efectos adversos con mayor frecuencia y ofrecer una menor protección frente al embarazo que los contraceptivos convencionales (1,2,6).

Algunos autores desaconsejan su uso en menores de 14-16 años debido a que los datos son muy limitados; si bien, no se dispone de ninguna evidencia que indique que sea ineficaz en este grupo de edad (1,6).

En la actualidad, los contraceptivos de mantenimiento conteniendo progestágenos solos

están contraindicados en ciertas situaciones (hemorragia vaginal de origen no conocido o porfiria), desconociéndose si se hacen extensivas para el LE postcoital. En mujeres con porfiria, existe el riesgo potencial –aunque muy bajo– de sufrir un ataque agudo tras la contracepción de emergencia. Otras contraindicaciones relativas para la administración de LE, podrían ser: hipertensión grave, diabetes mellitus complicada, enfermedad isquémica cardíaca, ictus o antecedentes de cáncer de mama; si bien, se considera que el riesgo que supone un embarazo en estas pacientes, es superior al derivado de la administración de LE postcoital (1).

OTRAS CONSIDERACIONES

En los países donde se encuentra comercializado el LE postcoital, existen ciertas diferencias en cuanto a las condiciones de dispensación, su financiación y el coste del tratamiento. En España, al igual que en la mayoría de los países (1,12), el LE postcoital precisa ser prescrito mediante receta médica (13). Para algunos autores, esto supone una traba, proponiendo que los métodos de emergencia postcoitales deberían ser fácilmente accesibles a través de otros profesionales sanitarios (farmacéuticos, enfermeros) e incluso en centros educativos (institutos). Para otros, la anterior propuesta favorecería mantener relaciones sexuales no protegidas y provocaría su mal uso, como sustitutivo de la contracepción convencional (1,2,5,12,14,15).

En España, el LE no ha sido incluido en la prestación farmacéutica con cargo al Sistema Nacional de Salud. En Andalucía, teniendo en cuenta la elevada frecuencia de interrupciones voluntarias del embarazo –especialmente en el grupo de mujeres de 15 a 19 años– el Servicio Andaluz de Salud ha establecido que el LE forme parte de la medicación de urgencia de sus centros asistenciales, considerándose de tenencia obligatoria en todos los botiquines. En nuestro país, aunque nunca ha estado disponible una presentación del método Yuzpe, existen algunas especialidades de contraceptivos de mantenimiento (Neogynona®, Ovoplex®) con idéntica composición a éste, y que podrían constituir un método alternativo al LE solo. En los centros sanitarios andaluces, se ha instaurado la necesidad de realizar una entrevista personal con la paciente que solicita la contracepción de emergencia, con el fin de confirmar su pertinencia (13); con los objetivos de evitar su uso indiscriminado y ofrecer información veraz, especialmente orientada a los adolescentes, distinguiendo entre la prevención del embarazo, y otras enfermedades de transmisión sexual y VIH (3,7,15,16).

En cuanto al coste, el LE postcoital resulta considerablemente más caro que el método Yuzpe previamente disponible a nivel internacional (1,5) o frente a las presentaciones de mantenimiento en nuestro país.

CONCLUSIONES

- El LE solo es el primer medicamento oficialmente indicado en España como contraceptivo postcoital; aunque con anterioridad se disponía de ciertos contraceptivos de mantenimiento con idéntica composición a los empleados en el método Yuzpe.
- Se estima que el LE es mejor tolerado que el régimen postcoital combinado, siendo su eficacia similar o superior, siempre que se administren dentro de las 72 h después del coito no protegido.
- En España ha de dispensarse con receta médica y no es financiable por el Sistema Nacional de Salud, a excepción de la Comunidad Autónoma de Andalucía, donde se dispensa en los centros asistenciales del Servicio Andaluz de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Levonelle-2 for emergency contraception. *Drug Ther Bull* 2000; 38(10): 75-7.
- 2- Anticoncepción postcoital. *Panorama Actual Medicam* 2001; 25(241): 177-9.
- 3- Sarkar NN. Emergency contraception. *Int J Clin Pract* 1999; 53(3): 199-204.
- 4- Glasier A. Levonorgestrel para anticoncepción de emergencia. *Bol Med IPPF* 1998; 32(6): 6-7.
- 5- Lévonorgestrel pour la contracepción d'urgence. *Rev Prescr* 1999; 19(199): 643-6.
- 6- Martínez García ML. Contracepción postcoital: píldora del día siguiente. *Sendagaiak* 2001; 14(2): 9-11.
- 7- ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Emergency oral contraception. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 1-8.
- 8- Ho PC et al. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8(3): 389-92. (Abstract in *Medline CD-ROM Silver Platter®* 1993; AN: 93232213).
- 9- Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352(9126): 428-33.
- 10- Piaggio G et al. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen [letter]. *Lancet* 1999; 353(9154): 721.
- 11- Pagliaro LA et al, editors. *Problems in Pediatric Drug Therapy*. 3rd ed. Hamilton: Drug Intelligence Pub, 1995.
- 12- Wearn AM et al. Hormonal emergency contraception: moving over the counter?. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24(5): 313-5.
- 13- Pautas para la prescripción de la anticoncepción de emergencia. Sevilla: Junta de Andalucía, 2001.
- 14- Glasier A et al. The effects of self-administering emergency contraception. *N Engl J Med* 1998; 339(1): 1-4.
- 15- Paintin D. Proveyendo anticoncepción hormonal de emergencia: una lección del Reino Unido. *Bol Med IPPF* 1998; 32(4): 2-3.
- 16- Ford C. Preventing teen pregnancy with emergency contraception: an opportunity we should not be missing [editorial]. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(8): 725-6.

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^a Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Fernando Gamboa Antuña, Pablo García López, Luisa Hidalgo Ardánaz, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Antonio Peinado Álvarez, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.

