

Anticonceptivos de emergencia: Una última oportunidad para prevenir embarazos no deseados

James Trussell, PhD¹
Elizabeth G. Raymond, MD, MPH²
Kelly Cleland, MPA, MPH³

Noviembre de 2016

¹ Demógrafo Principal de Investigación, Oficina de Investigación Poblacional, Princeton University, Wallace Hall, Princeton University, Princeton NJ 08544, EE.UU. Socio Honorario, University of Edinburgh

Teléfono: 609-258-4946, Facsímil: 609-258-1039, Email: trussell@princeton.edu

² Asociado Médica Principal, Gynuity Health Projects. 15 East 26th Street, New York, NY 10100, EE.UU.

Teléfono: 212-448-1230; Facsímil: 212-448-1260; Email: eraymond@gynuity.org

³ Especialista en Investigación, Oficina de Investigación Poblacional, Princeton University, Wallace Hall, Princeton University, Princeton NJ 08544, EE.UU.

Teléfono: 609-258-1395; Email: kcleland@princeton.edu

Los autores no tienen ningún tipo de interés financiero personal en el éxito o fracaso comercial de la anticoncepción de emergencia.

Los autores agradecen a [Promsex](#), el [Consorcio Internacional de Anticoncepción de Emergencia](#) y el [Consorcio Europeo de Anticoncepción de Emergencia](#), su generosa colaboración en la traducción y edición de este documento al castellano en noviembre de 2016.

Introducción

La mitad de todos los embarazos en los Estados Unidos son embarazos no deseados: se produjeron 3.2 millones de dichos embarazos solo en el año 2006, que es el último año para el cual hay datos disponibles.¹ Los anticonceptivos de emergencia ofrecen a las mujeres una última oportunidad para prevenir el embarazo después de relaciones sexuales sin protección. Los anticonceptivos de emergencia son especialmente importantes para los 4.5 millones de mujeres en riesgo de embarazo por no utilizar un método regular², sirviendo como puente para el uso de un método anticonceptivo de uso regular. Aunque los anticonceptivos de emergencia no protegen contra las infecciones de transmisión sexual, sí ofrecen tranquilidad a los 8.6 millones de mujeres que utilizan el condón para prevenir el embarazo², en caso de deslizamiento o rotura del condón. Los anticonceptivos de emergencia disponibles en los Estados Unidos incluyen las píldoras anticonceptivas de emergencia y el anticonceptivo intrauterino de cobre (DIU T Cu.)³⁻⁵. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (que se vende como *Mirena* en los Estados Unidos) se encuentra bajo estudio para uso como anticoncepción de emergencia (AE).

Las píldoras anticonceptivas de emergencia (PAEs)

Hay tres tipos de PAEs: PAEs combinadas que contienen estrógeno y progestina; PAEs de progestina sola; y PAEs que contienen antiprogestina (ya sea mifepristona o acetato de ulipristal). Las tres se pueden encontrar en los Estados Unidos (EE. UU.). Actualmente las PAEs de progestina sola han reemplazado en gran medida a las antiguas PAEs combinadas, ya que son más eficaces y causan menos efectos secundarios. Aunque esta terapia es comúnmente conocida como “la píldora del día siguiente”, el término es engañoso: las PAEs pueden iniciarse antes del día siguiente (inmediatamente después de la relación sexual sin protección), o hasta por lo menos 120 horas después de las relaciones sexuales sin protección.

Las PAEs combinadas contienen las hormonas estrógeno y progestina. Las hormonas que se han estudiado ampliamente en los ensayos clínicos de las PAEs son el estrógeno etinilestradiol y la progestina levonorgestrel o norgestrel (que contiene dos isómeros, de los cuales solo uno, el levonorgestrel, es bioactivo). Un producto de AE combinado dedicado (es decir, que ha sido especialmente acondicionado para su uso como AE) llamado *Preven*, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998, pero fue retirado del mercado en 2004. Esta combinación de ingredientes activos utilizados de esta manera es a veces conocida como el “método Yuzpe”, por el nombre del médico canadiense que describió el régimen por primera vez. Cuando no hay disponibilidad de productos dedicados de PAE, se puede utilizar ciertas píldoras anticonceptivas comunes en combinaciones específicas como anticonceptivos de emergencia. En cualquier caso el régimen consiste en una dosis, seguida de una segunda dosis después de 12 horas, donde cada dosis consta de 1, 2, 4, 5 ó 6 pastillas, dependiendo de la marca. Actualmente existen 26 marcas de anticonceptivos orales combinados que han sido aprobados en los EE.UU. para su uso como anticonceptivos de emergencia (véase la Tabla 1). La investigación ha demostrado la seguridad y eficacia de un régimen alternativo que contiene etinilestradiol y la progestina noretindrona;⁶ este resultado sugiere que las

píldoras anticonceptivas orales que contienen progestágenos que no son levonorgestrel también pueden utilizarse como anticonceptivos de emergencia.

Las PAEs de progestina sola no contienen estrógeno. Únicamente la progestina levonorgestrel ha sido estudiada para su uso independiente como anticonceptivo de emergencia. La pauta de tratamiento original era una dosis de 0.75 mg dentro de las 72 horas después de las relaciones sexuales sin protección, y una segunda dosis de 0.75 mg 12 horas después de la primera. Sin embargo, los estudios han demostrado que una dosis única de 1.5 mg es tan eficaz como dos dosis de 0.75 mg cada 12 horas.^{7,8} Uno de estos estudios mostró que no existía diferencia entre los efectos secundarios de los dos regímenes,⁷ mientras que el otro encontró mayores niveles de dolor de cabeza y sensibilidad en los senos (pero no otros efectos secundarios) entre las participantes del estudio que tomaron 1.5 mg de levonorgestrel una vez.⁸ Cada vez más, se comercializa internacionalmente levonorgestrel en formulación de una dosis única (una píldora de 1.5 mg) en vez de la formulación de dos dosis (dos tabletas de 0.75 mg tomadas cada 12 horas). (Otro estudio mostró que dos dosis de 0.75 mg cada 24 horas fueron tan eficaces como dos dosis de 0.75 mg cada 12 horas.⁹) Los productos de progestina sola que existen en los EE. UU. son: *Plan B One-Step* (1.5 mg), aprobado por la FDA en julio de 2009 (Tabla 1), y varias formas genéricas de *Plan B One-Step* entre las cuales: *Next Choice One Dose*, *My Way*, *Take Action* y *AfterPill*; las PAE de levonorgestrel (LNG) de dos dosis ya no se venden en los EE. UU.

El acetato de ulipristal (dosis única de 30 mg), la segunda generación de antiprogestinas, ha sido estudiado para su uso como anticonceptivo de emergencia y se ha demostrado que es altamente eficaz y bien tolerable.¹⁰⁻¹³ Se comercializa como anticonceptivo de emergencia en Europa desde octubre de 2009. En EE. UU. fue aprobado por la FDA en agosto de 2010 y se vende sólo con receta médica, bajo el nombre comercial *ella*. En Europa se venden bajo el nombre comercial *ellaOne* y sin receta médica.

La antiprogestina mifepristona también ha sido ampliamente estudiada para uso como PAE. La mifepristona es un modulador de los receptores de progesterona de primera generación que está aprobada en muchos países para el aborto médico de principios del primer trimestre. La mifepristona ha demostrado ser muy eficaz como anticonceptivo de emergencia con pocos efectos secundarios (el retraso de la menstruación después de la administración de mifepristona es uno de los efectos secundarios notables).¹⁴ Sin embargo, el uso de la mifepristona como medicamento para la terminación del embarazo, puede limitar su más amplia aceptabilidad para uso como anticonceptivo de emergencia, y está actualmente disponible solo en Armenia, China, Rusia y Vietnam.

Meloxicam (un inhibidor de la COX-2) de 30 mg administrado durante cinco días consecutivos en la fase folicular tardía parece ser una opción eficaz de anticoncepción de emergencia. Este régimen no altera el perfil endocrino del ciclo y no causa trastornos menstruales.^{15, 16} (En contraste, el inhibidor de COX-2 celecoxib, no parece tener potencial como anticonceptivo de emergencia.¹⁷)

El DIU de cobre (DIU Cu)

La implantación se produce de 6 a 12 días después de la ovulación.¹⁸ Por lo tanto, los DIU de cobre (DIU Cu) se pueden insertar hasta 5 días después de la ovulación para prevenir el embarazo. Consiguientemente, si una mujer tuvo relaciones sexuales sin protección tres días antes de que se produjera la ovulación en ese ciclo, el DIU Cu podría prevenir el embarazo si se ha insertado hasta 8 días después del coito. Debido a la dificultad de determinar el día de la ovulación, sin embargo, muchos protocolos recomiendan la inserción hasta solo 5 días después de la relación sexual sin protección. Las últimas directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) permiten que los DIU sean insertados hasta el día 12 del ciclo sin restricciones, y en cualquier otro momento del ciclo si hay una certeza razonable de que la mujer no está embarazada.¹⁹ Un DIU Cu también puede dejarse puesto para proporcionar anticoncepción eficaz y permanente por hasta 12 años.²⁰ Pero los DIU no son ideales para todas las mujeres. El DIU no es una buena opción para mujeres con infecciones de transmisión sexual (ITS) activas; la inserción del DIU en estas mujeres puede conducir a una infección pélvica, la cual puede causar infertilidad si no se trata debidamente. Las mujeres que no han sido expuestas a ITS tienen poco riesgo de infección pélvica después de la inserción del DIU,²¹ y el uso de un DIU Cu no está asociado a un mayor riesgo de infertilidad tubárica entre las mujeres nuligrávidas (mientras que sí se asocia a la infección por clamidias).²²

Han comenzado a aparecer nuevas investigaciones sobre los DIU de LNG como anticonceptivos de emergencia. Un estudio comparó los DIU Cu y las PAEs de LNG, con la colocación simultánea de un DIU de LNG.²³ En este estudio, más mujeres (121 mujeres) eligieron la PAE LNG más DIU de LNG, que el DIU Cu (67 mujeres) en el momento de su visita. No hubo embarazos en el grupo de DIU Cu, y hubo un embarazo en el grupo de LNG, el cual se determinó que fue un embarazo de fase lútea existente, no un fallo del método. Este estudio puede ser demasiado pequeño para recomendar ampliamente este enfoque, pero es un área prometedora de la investigación futura.

Eficacia

La eficacia de una terapia preventiva se mide más apropiadamente comparando la probabilidad de que se produzca una condición si se utiliza la terapia, con la probabilidad de que se produzca sin el tratamiento. Para muchas de las terapias preventivas, como las vacunas, estas probabilidades se determinan a menudo en un ensayo clínico aleatorizado que compara el tratamiento con un placebo. En el caso de los anticonceptivos de emergencia, sin embargo, la eficacia se demostró inicialmente en estudios de observación no comparativos; y, a partir de entonces, el uso de un placebo se consideró poco ético. Por lo tanto, la posibilidad de que se produzca el embarazo en ausencia de los anticonceptivos de emergencia se estima indirectamente a partir de datos publicados sobre la probabilidad de embarazo en cada día del ciclo menstrual.^{24,25} Esta estimación se compara con el número real de embarazos observados después del tratamiento en ensayos de observación del tratamiento. La eficacia se calcula como $1-O/E$, donde O y E son los números observados y esperados de embarazos, respectivamente.

El cálculo de la eficacia, y en particular el denominador de la fracción, implica muchos supuestos que son difíciles de validar. Las estimaciones precisas de la eficacia dependen de un registro preciso del momento del acto sexual y el día del ciclo (de modo que el momento de la ovulación pueda ser

estimado). Un estudio comparó el día del ciclo auto-reportado con las concentraciones de pregnanediol en orina, para demostrar que más del 30% de las mujeres que solicitaban la PAE había fechado erróneamente sus propios ciclos menstruales, creyendo ellas mismas que estaban en la fase fértil de su ciclo cuando no lo estaban. En el mismo estudio, el 60% informó de más de un acto sexual en el ciclo, lo que indica que los embarazos que se atribuyen a la falla de las PAEs, en realidad puedan ser el resultado de relaciones sexuales contraídas más temprano en el ciclo.²⁶ Otro estudio encontró que 99 mujeres estaban entre los días -5 y +1 cuando se estimó el día de la ovulación (día 0) como la duración del ciclo habitual menos 13. Sin embargo, los datos hormonales indicaron que solo 51 de estas 99 (56%) estaban en realidad entre los días -5 y +1²⁷. En otro estudio reciente, los frotis cervicales mostraron que más de un tercio de las mujeres que solicitaban PAEs no tenían espermatozoides presentes en la vagina, y las que sí tenían espermatozoides presentes tenían menos espermatozoides que las mujeres que intentaban quedar embarazadas.²⁸

Píldoras anticonceptivas de emergencia

El riesgo de embarazo para las mujeres que solicitan las PAEs parece ser menor de lo previsto en las estimaciones de la eficacia de las PAEs, las cuales consiguientemente es probable que sean sobreestimaciones. Sin embargo, las estimaciones precisas de la eficacia pueden importar poco a las muchas mujeres que han tenido relaciones sexuales sin protección, ya que las PAEs son a menudo el único tratamiento disponible. Una consideración más importante para las mujeres que utilizan las PAEs, puede ser el hecho que los datos de tanto los ensayos clínicos como de los estudios del mecanismos de acción, muestran claramente que por lo menos el régimen de PAE de LNG es más eficaz que nada.²⁹

Doce estudios del régimen de levonorgestrel que incluyeron un total de más de 13,500 mujeres, reportaron estimaciones de eficacia (una reducción de la probabilidad de embarazo en una mujer) de entre el 52% y el 100%.^{7-10,12,38,39,30-34} Un meta-análisis de ocho estudios sobre el régimen combinado (estrógeno y progestina) que incluyó a más de 3,800 mujeres llegó a la conclusión que el régimen previene alrededor del 74% de los embarazos esperados; la proporción varió del 56% al 89% en los diferentes estudios.³⁵ Un análisis más reciente utilizando una metodología posiblemente mejorada encontró una eficacia de 53% y de 47% en dos de los mayores ensayos del régimen combinado.³⁶ Los datos combinados de dos ensayos aleatorios que compararon directamente los dos regímenes mostraron un riesgo relativo de embarazo de 0.51 (95% límites de confianza de 0.31, 0.83), lo que indica que la posibilidad de embarazo entre las mujeres que recibieron el régimen de LNG era aproximadamente la mitad que entre aquellas que recibieron el régimen combinado.²⁹⁻³¹ Esta estimación no hace ninguna suposición sobre el número de embarazos que se observaría en ausencia de tratamiento. Los resultados implican que (a) si el régimen de Yuzpe es completamente ineficaz, entonces el régimen de LNG tiene una eficacia del 49%; y (b) por cada 2 puntos porcentuales adicionales de eficacia del régimen de Yuzpe, se añade 1 punto porcentual de eficacia del régimen de LNG.

Un estudio piloto con 41 mujeres encontró que agregando un inhibidor de COX-2 (meloxicam de 15 mg) a LNG de 1.5 mg se aumenta significativamente la proporción de ciclos sin ruptura folicular o sin disfunción ovulatoria (88% vs. 66%, p=0.012). La adición de un inhibidor de COX-2 puede perturbar el proceso ovulatorio después del inicio del aumento de la hormona luteinizante (LH).³⁷

Tres ensayos aleatorios publicados en inglés compararon la eficacia del LNG de 1.5 mg y mifepristona de 10 mg como anticonceptivos de emergencia. Dos ensayos no encontraron diferencias significativas en la eficacia del régimen de dos dosis de LNG (0.75 mg cada una) y mifepristona; las tasas de embarazo para los dos regímenes fueron 1.8% y 1.5% respectivamente, en el primer ensayo⁷ y 2.0% y 1.3% en el segundo.³⁸ El primer ensayo también incluyó un régimen de LNG de una sola dosis (1.5 mg), lo que produjo una tasa de embarazo de 1.5%. Un estudio anterior mostró una diferencia significativa entre las tasas de embarazo del régimen de LNG de dos dosis (3.1%) y el régimen de mifepristona 10 mg (1.4%).³⁹ Es posible que la divergencia de resultados de este ensayo se deba a diferencias en la población del estudio, así como a diferencias en la composición de los propios fármacos del estudio, los cuales fueron fabricados localmente en China. Un meta-análisis de 20 ensayos aleatorizados realizados en China, encontró que una dosis de rango medio (25 mg o 50 mg) de mifepristona tenía una tasa de falla menor que la de LNG; para los 13 ensayos que reportaron efectos secundarios, la mifepristona era más tolerable, pero el retraso en la menstruación también era mayor.¹⁴ Un meta-análisis de 11 ensayos aleatorizados (9 chinos, 1 británico³⁸ y uno multinacional⁷) encontró que las dosis bajas (<25 mg) de mifepristona eran más eficaces que el LNG, pero cuando se analizaron solamente los 4 estudios de alta calidad, la mifepristona no demostró ser superior.¹⁴ Un ensayo chino encontró que la antiprogestina gestrinona era tan eficaz como 10 mg de mifepristona.⁴⁰

La antiprogestina acetato de ulipristal (dosis única de 30 mg) es la opción de PAE más eficaz en los EE. UU. y Europa, con estimaciones de efectividad que fluctúan entre el 62% y el 85%.¹⁰⁻¹³ Dos ensayos aleatorios compararon la eficacia del LNG con el acetato de ulipristal (UPA, por sus siglas en inglés), la segunda generación de antiprogestina: uno, hasta 72 horas después de la relación sexual sin protección¹⁰; y el otro, hasta 120 horas.¹¹ Cuando se combinaron estos dos estudios, las probabilidades de embarazo para UPA eran menores en el 42%, hasta las 72 horas; y en el 65%, dentro de las primeras 24 horas.¹² En el segundo estudio aleatorizado, 30 mg de UPA impidieron significativamente más embarazos que LNG en el subgrupo de 72-120 horas. La razón parece ser que cuando la ovulación es inminente, el UPA es más eficaz que el LNG en retrasarla. Para cuando el folículo dominante alcanza entre 15 y 17 mm, no se impide la ruptura folicular dentro de los 5 días con más frecuencia luego de la administración de LNG que luego de la administración del placebo.⁴¹ Por el contrario, cuando se ingiere UPA al momento que el folículo dominante alcanza entre 18 y 20 mm (y la ovulación debería producirse en las siguientes 48 horas) y la probabilidad de concepción supera el 30%, el UPA previene la ruptura folicular dentro de los 5 días de su administración en el 59% de los ciclos, en comparación con 0% en los ciclos con placebo.⁴² Las antiprogestinas UPA y mifepristona son probablemente igual de efectivas.

DIU de cobre (DIU Cu)

Se han reportado más de 7,000 inserciones poscoitales de DIUs de cobre en la literatura desde que la práctica se introdujo en 1976. Con solo 10 fallas conocidas, este enfoque tiene una tasa de embarazo del 0.1%.⁴³ Actualmente se está estudiando la efectividad del uso de un DIU liberador de levonorgestrel (LNG20) como anticonceptivo de emergencia.

Factores que afectan la eficacia

Retraso del tratamiento: Varios estudios han indicado que tanto los regímenes combinados como el LNG son más eficaces cuando más pronto después del sexo son administrados.^{7,8,31,32,44-46} Otros estudios sobre ambos regímenes no han encontrado este efecto de tiempo,^{6,9,10,38,39,30,47-49} aunque los tamaños de las muestras fueron a menudo pequeños. Los estudios iniciales incluyeron solo a las mujeres que utilizaban los regímenes dentro de las 72 horas después del coito.^{31,50} Es por ello que las instrucciones en los paquetes de algunos productos, como *Plan B One-Step* y sus homólogos genéricos *Next-Choice On Dose* y *Take Action*, así como guías más antiguas, aconsejan utilizar las PAE solamente dentro de este periodo. Algunos estudios recientes indican que los regímenes siguen siendo moderadamente eficaces si se empiezan entre las 72 y 120 horas.^{7,8,9,32,48,49} Sin embargo, un análisis combinado de cuatro ensayos del régimen de LNG, realizados por la OMS, no muestra disminución de la eficacia hasta el día 5, cuando puede que ya no esté ofreciendo ninguna protección.⁵¹ El análisis de los datos agrupados de los dos ensayos de Fase III de acetato de ulipristal mostró que retrasar el tratamiento (0-24h, 25-48h, 49-72h, 73-96h, 97-120h) no tenía un efecto estadísticamente significativo en las tasas de embarazo ($p=0.91$).⁵² Los resultados de un modelo de simulación demuestran que el régimen de LNG podría no ser eficaz en promedio cuando se inicia después de 96 horas sin un efecto post-fertilización; la razón es que con el aumento del retraso, una mayor parte de las mujeres estarían demasiado cerca de la ovulación.⁵³ Sin embargo, a nivel individual, las mujeres que no pasan ese umbral se beneficiarían sustancialmente incluso si no hay ningún efecto después de la fertilización. No hay datos que establezcan la eficacia si se ingieren las PAEs más de 120 horas después del coito.

Índice de masa corporal (IMC): Un análisis de los datos de los dos ensayos aleatorios de los regímenes de acetato de ulipristal (UPA) y LNG demostró que en comparación con las mujeres no obesas, las mujeres obesas que tomaban LNG tenían un riesgo significativamente mayor de embarazo, mientras que esto no sucedía con las mujeres que ingerían UPA. LNG mostró una rápida disminución de la eficacia con el aumento del IMC, alcanzando el punto en que parecía no ser diferente a los índices de embarazo esperados en mujeres que no usan anticoncepción de emergencia con un IMC de 26 en comparación con un IMC de 35 para UPA.⁵⁴ Se cambió el prospecto de *NorLevo* (LNG 1.5 mg) en Europa en noviembre de 2013 para reflejar los resultados de otros análisis de estos datos;⁵⁵ el prospecto indicaba que: "En ensayos clínicos, la eficacia anticonceptiva se redujo en las mujeres con un peso de 75 kg o más y levonorgestrel no fue eficaz en mujeres que pesan más de 80 kg."⁵⁶ Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), después de revisar los datos adicionales de tres ensayos de la OMS^{7,31,32}, que no encontraron una eficacia reducida con el aumento de peso o de IMC, eliminó dicha frase del prospecto de *NorLevo* en julio de 2014.⁵⁷ Similarmente, en mayo de 2016 la FDA de los EE. UU. anunció que las pruebas eran demasiado limitadas para ameritar un cambio en el prospecto, y animó a los fabricantes de PAEs a estudiar más a fondo el tema.⁵⁸ Esta es un área activa de investigación farmacocinética: un estudio reciente encontró que la concentración sérica de LNG de 1.5 mg fue 50% menor en las mujeres obesas en comparación con las mujeres con un IMC normal.⁵⁹ El mismo estudio encontró que duplicar la dosis de PAE de LNG (de 1.5 mg a 3.0 mg) parecía producir niveles de concentración en suero similares a aquellos en mujeres de peso normal que habían ingerido la dosis regular (1.5 mg). Se trata de un pequeño estudio farmacocinético que no mide los parámetros más directamente relacionados con la eficacia (ovulación o embarazo), pero sugiere que la obesidad afecta la biodisponibilidad de la anticoncepción de emergencia de LNG y que

doblar la dosis de LNG en mujeres obesas puede ser un enfoque razonable. El efecto del peso sobre la eficacia de las PAEs combinadas no ha sido estudiado.

Mecanismo de acción

Varios estudios clínicos han demostrado que las PAEs combinadas que contienen el estrógeno etinilestradiol y el progestágeno LNG pueden inhibir o retrasar la ovulación.⁶⁰⁻⁶³ Este mecanismo de acción puede explicar la eficacia de las PAEs cuando se utilizan durante la primera mitad del ciclo menstrual, antes de que ocurra la ovulación. Algunos estudios han mostrado alteraciones histológicas o bioquímicas en el endometrio después del tratamiento con el régimen, lo que llevaría a concluir que las PAEs combinadas podrían actuar disminuyendo la receptividad del endometrio para la posterior implantación de un óvulo fecundado.^{61,64-66} Sin embargo, otros estudios más recientes no han encontrado tales efectos sobre el endometrio.^{60,67,68} Otros mecanismos posibles incluyen la interferencia con la función del cuerpo lúteo; espesamiento del moco cervical, que resulta en la captura de los espermatozoides; alteraciones en el transporte tubárico de los espermatozoides, huevos o embrión; y la inhibición directa de la fertilización.^{4,69-71} No existen datos clínicos con respecto a las tres últimas de estas posibilidades. Sin embargo, la evidencia estadística de la eficacia de las PAEs combinadas sugiere que si el régimen es tan eficaz como se afirma, debe tener un mecanismo de acción distinto al de retrasar o prevenir la ovulación.⁷² Sin embargo, si se sobreestimó la eficacia de las PAEs combinadas, lo que parece haber ocurrido en dicho estudio, los resultados serían menos convincentes.³⁶ Aun así, el punto importante es que la eficacia y el mecanismo de acción no son independientes, un concepto enfatizado en obras posteriores.⁵³ Por ejemplo, un régimen sin efecto post-fertilización no podría ser 100% efectivo en poblaciones típicas, que inevitablemente incluirían algunas mujeres que lo usan después que haya ocurrido la fertilización.

El tratamiento temprano con las PAEs que contienen solo la progestina LNG ha demostrado afectar el proceso ovulatorio y la función lútea.^{41,73-77} No se encontró efecto sobre el endometrio en dos estudios,^{74,75} pero en otro estudio el LNG ingerido antes del pico de LH alteró el patrón de secreción de glicodelina en suero en fase lútea y el endometrio.⁷⁸ Sin embargo, este hallazgo no fue confirmado en dos estudios posteriores explícitamente diseñados para evaluar la expresión de glicodelina en el endometrio.^{79,80} El segundo de estos estudios tampoco encontró efecto alguno sobre otros biomarcadores de receptividad endometrial ni sobre receptores de progesterona. En otro estudio, LNG ingerido antes del pico de LH, aumentó el suero y las concentraciones intrauterinas de glicodelina al momento de la ovulación; dado que la glicodelina inhibe la fertilización, este resultado puede indicar un mecanismo de acción adicional cuando no se inhibe la ovulación.⁸¹ El LNG no impide la implantación de embriones humanos a un constructo endometrial *in vitro* y no tiene ningún efecto en la expresión de los marcadores de receptividad endometrial.^{82,83} En un estudio que se llevó a cabo hace más de 30 años, se encontró que el LNG interfiere con la migración y función de los espermatozoides en todos los niveles del tracto genital.⁸⁴ Sin embargo, un estudio diseñado para evaluar esta cuestión encontró que LNG de 1.5 mg no tenía efecto sobre la calidad del moco cervical ni sobre la penetración de los espermatozoides en la cavidad uterina.⁷⁹ Un estudio reciente encontró un efecto sobre la función espermática solamente con niveles mucho más altos de LNG de los que se utilizan como anticonceptivos de emergencia.⁸⁵

La disminución de la eficacia con el retraso en el tratamiento, incluso cuando el uso se ajusta al día del ciclo de la relación sexual sin protección,⁴⁵ sugiere que la interferencia con la implantación probablemente no es un efecto de las PAEs. Si las PAEs previnieran todas las implantaciones, entonces los retrasos en uso no reducirían su eficacia, siempre que se utilizaran antes de la implantación.⁸⁶

Estudios realizados en ratas y monos *Cebus* demuestran que el LNG administrado en dosis que inhiben la ovulación no tiene ningún efecto post-fertilización que afecte la fertilitad.^{71,87,88} No se sabe si se pueden extraer estos resultados a las mujeres. Croxatto y sus colegas han argumentado que la mayoría, si no todo, el efecto anticonceptivo de las PAEs que solo contienen LNG se puede explicar por la inhibición o disfunción de la ovulación, basado en los estudios existentes realizados en humanos y animales, incluyendo dos estudios que comparan los embarazos observados y esperados cuando las PAEs que solo contienen LNG son administradas antes y después de la ovulación. En el primer estudio, no se observaron embarazos cuando las PAEs fueron ingeridas antes del día de la ovulación (en contraste con los 4 embarazos que se habría esperado sin el uso de las PAEs), mientras que se produjeron tres embarazos cuando se ingerieron las PAEs después del día de la ovulación (comparado con 3.5 embarazos esperados).⁸⁹ En un estudio de seguimiento no se observaron embarazos cuando se ingerieron las PAEs antes del día de la ovulación (en contraste con los 16 embarazos que podrían haberse esperado sin el uso de las PAEs, mientras que cuando las PAEs fueron ingeridas el día de la ovulación o después del mismo, se produjeron 8 embarazos (frente a 8.7 embarazos esperados).³⁴ Una revisión realizada el año 2013 concluyó que las PAEs que contenían solo LNG no tiene ningún efecto post-fertilización,⁹⁰ y se ha actualizado el prospecto de *NorLevo* (producto de PAE de 1.5 mg de LNG disponible fuera de los EE. UU. que es idéntico a *Plan B One-Step* y sus formas genéricas) para reflejar la evidencia actual. El nuevo prospecto indica: "El mecanismo de acción primario es el bloqueo y/o retraso de la ovulación a través de la supresión del pico de hormona luteinizante (LH). El levonorgestrel interfiere con el proceso de ovulación solo si se administra antes del inicio del aumento de LH. Levonorgestrel no tiene efecto alguno cuando se administra más tarde en el ciclo."⁵⁶

Un estudio ha demostrado que UPA puede retrasar la ovulación.⁴² En este estudio, 34 mujeres fueron tratadas cuando el tamaño del folículo dominante era al menos 18 mm. Cada mujer aportó un ciclo tratado con placebo y otro con UPA. No se produjo la ruptura folicular dentro de los 5 días después del tratamiento con UPA en 20 (59%) sujetas, mientras que se observó ovulación normal en todas las mujeres dentro de los 5 días después de la ingesta de placebo. No se produjo la ruptura folicular dentro de los 5 días después del tratamiento con UPA en todas las mujeres tratadas antes del inicio de la subida de LH; en el 79% de las mujeres tratadas después del inicio de la subida de LH, pero antes del pico de LH; y en 8% de las mujeres tratadas después del pico de LH. Otro estudio fue diseñado para evaluar si las PAE de UPA tenían una eficacia similar cuando se utilizaban antes y después de la ovulación. Los investigadores midieron las tasas de embarazo en mujeres que ingerieron UPA dentro de las 120 horas siguientes a haber tenido relaciones sexuales sin protección. Las mujeres fueron clasificadas como pre-ovulatorias o post-ovulatorias en función de varios parámetros, incluyendo la LH sérica, los niveles de estradiol y progesterona, la presencia y el tamaño de un folículo ovárico dominante > 10 mm de diámetro medio, y el auto-reporte de la duración del ciclo. Entre las

mujeres en el grupo pre-ovulatorio, se impidió el 77.6% de embarazos esperados, mientras que en las mujeres que ingirieron la PAE de UPA después de la ovulación se impidió el 36.4% de embarazos. La tasa de embarazo en el grupo pre-ovulatorio fue significativamente inferior al que sería de esperar sin el uso de AE, mientras que la tasa en el grupo post-ovulatorio no era diferente de lo que habría sido de esperar si las mujeres no hubiesen utilizado ningún anticonceptivo de emergencia.¹³ El resultado se basa en trabajos anteriores que sugieren que el principal mecanismo de acción de la PAE de UPA es la interferencia con la ovulación. Otros estudios se han centrado en los efectos potenciales de UPA sobre el endometrio: un estudio encontró que el acetato de ulipristal alteró el endometrio, pero se desconoce si este cambio podría inhibir la implantación.⁹¹ Otro estudio encontró que UPA, en la dosis utilizada para AE, no afecta el proceso de implantación del embrión humano, en un constructo endometrial *in vitro*.⁹²

Las PAEs no interrumpen un embarazo ya establecido, definido por autoridades médicas tales como la FDA/*National Institutes of Health*⁹³ y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos⁹⁴ como aquél que comienza con la implantación. Por lo tanto, las PAEs no son abortivas.

Para tomar una decisión informada, las mujeres deben saber que las PAEs, al igual que todos los anticonceptivos hormonales regulares (tales como la píldora anticonceptiva, el implante *Implanon*, el anillo vaginal *NuvaRing*, el parche *Evra* y el inyectable *Depo-Provera*,⁹⁵ e incluso la lactancia materna⁹⁶⁻⁹⁹), previenen el embarazo principalmente retrasando o inhibiendo la ovulación e inhibiendo la fertilización; pero que científicamente no es posible descartar de forma categórica que ninguno de estos métodos, ni siquiera la lactancia materna, puedan inhibir la implantación de un óvulo fecundado en el endometrio. Al mismo tiempo, sin embargo, todas las mujeres deben ser informadas de que la mejor evidencia disponible es que la capacidad de prevenir el embarazo de las PAEs de LNG y de UPA puede ser completamente explicada por mecanismos que no implican una interferencia con los acontecimientos posteriores a la fecundación.

La alta efectividad de la inserción de emergencia de un DIU Cu, implica que debe ser capaz de prevenir el embarazo después de la fertilización.

Seguridad

No se ha establecido una relación causal entre muertes y complicaciones graves, y los anticonceptivos de emergencia. De acuerdo con los Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos de los Estados Unidos (CME EE. UU.), no existen situaciones en que los riesgos del uso de las PAEs combinadas o de las que contienen solo progestina superen los beneficios (los CME EE. UU. aún no incluyen el UPA).¹⁰⁰ Los CME EE.UU. señalan específicamente que las mujeres con embarazo ectópico previo, enfermedades cardiovasculares, migrañas y enfermedad hepática, y mujeres que se encuentran amamantando, pueden utilizar las PAEs. Dado el bajo contenido total de hormonas, y la muy corta duración de la exposición a éstas, el tratamiento combinado de las PAEs puede ser considerado seguro para mujeres a las que normalmente se recomendaría no usar anticonceptivos orales combinados como anticonceptivos regulares. A pesar de que no se han detectado cambios en los factores de coagulación después del tratamiento con las PAEs combinadas,¹⁰¹ el uso de las PAEs de UPA o de progestina sola o la inserción de un DIU Cu puede ser

preferible al uso de las PAEs combinadas para una mujer que tenga un historial de accidente cerebrovascular o coágulos de sangre en pulmones o piernas y necesite anticonceptivos de emergencia. Estas tres condiciones (embarazo, migraña o antecedentes de tromboembolia) son identificadas mediante la revisión del historial médico, por lo que las mujeres que solicitan PAEs combinadas pueden ser evaluadas a través del teléfono, sin necesidad de una visita al consultorio, examen pélvico o pruebas de laboratorio.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de los regímenes actuales de las PAEs si se utilizan con frecuencia durante un largo período de tiempo. Sin embargo, la experiencia con regímenes similares¹⁰² y con anticonceptivos orales de alta dosis sugiere que la probabilidad de un daño grave derivado del uso por lo menos moderadamente repetido, es baja. Ciertamente, el uso repetido de las PAEs es más seguro que el embarazo, en particular, cuando el embarazo no es deseado y las mujeres no tienen acceso a servicios seguros de aborto temprano. En el prospecto de *ella* puede leerse: "No se recomienda el uso repetido de '*ella*' dentro del mismo ciclo menstrual, ya que no se ha evaluado la seguridad y la eficacia del uso repetido dentro del mismo ciclo."¹⁰³ Sin embargo, un estudio farmacodinámico del uso repetido del AE de UPA (cada 7 días durante 8 semanas) no mostró problemas de seguridad, lo que indica que el UPA puede ser utilizado con seguridad más de una vez por ciclo. El mismo estudio encontró que la mayoría de las mujeres en un subgrupo más pequeño ovularon al menos una vez durante este período, lo que sugiere que este puede no ser un método eficaz a largo plazo.¹⁰⁴ Asimismo, la reciente revisión exhaustiva realizada por el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y la OMS no sugiere preocupaciones de seguridad especiales de ningún tipo para el uso de cualquier clase de PAEs entre mujeres con condiciones médicas particulares o características personales, como el embarazo, la lactancia o el uso frecuente de la PAE.¹⁰⁵

Efectos secundarios

Los efectos secundarios incluyen náuseas y vómitos, dolor abdominal, sensibilidad en los senos, dolor de cabeza, mareos y fatiga. Estos por lo general no ocurren por más de unos pocos días después del tratamiento, y usualmente desaparecen dentro de las 24 horas.

Alrededor del 50% de las mujeres que ingieren las PAEs combinadas experimentan náuseas y el 20% vómitos.^{31,106} Si se producen vómitos dentro de dos horas después de ingerir una dosis, algunos médicos recomiendan repetir esa dosis. La meclizina, un medicamento anti-nauseas de venta sin receta médica, ha demostrado reducir el riesgo de náuseas en un 27% y de vómitos en un 64% cuando se ingieren dos tabletas de 25 mg una hora antes de las PAEs combinadas, pero se duplica el riesgo de somnolencia (a aproximadamente 30%).¹⁰⁷ No se ofrecen medicamentos contra las náuseas de forma rutinaria en los EE. UU. Muchos proveedores de salud recomiendan a las mujeres ingerir las PAEs con comida para reducir el riesgo de náuseas, aunque la investigación sugiere que hacerlo es ineficaz.^{6,107} El régimen de LNG tiene una incidencia significativamente menor de náuseas y vómitos que el régimen combinado; de acuerdo con un ensayo controlado aleatorio llevado a cabo por la OMS, las PAEs de progestina sola están asociadas con una incidencia de náuseas 50% menor y una incidencia de vómitos 70% inferior a la de las PAEs combinadas.³¹

Tres estudios han sido diseñados específicamente para evaluar los efectos de las PAEs de LNG

en los patrones de sangrado. Los tres encontraron que se puede acortar la duración del ciclo menstrual cuando el tratamiento se realiza temprano en el ciclo. El primer estudio encontró que cuando se ingiere LNG de 1.5 mg en una dosis única en las primeras tres semanas del ciclo menstrual, acorta significativamente ese ciclo en comparación tanto con la longitud de ciclo usual como con la longitud del ciclo en correlación con el grupo de mujeres similares que no habrían ingerido las PAEs. La magnitud de este efecto fue mayor cuanto con más anterioridad fueron ingeridas las píldoras. Sin embargo, cuando este régimen fue ingerido más tarde en los ciclos de la mujer, no tuvo efecto en la duración del ciclo, pero sí provocó una prolongación del sangrado durante el siguiente periodo menstrual. La PAE no tuvo ningún efecto sobre la duración del ciclo de post-tratamiento, pero el sangrado durante el segundo período fue prolongado. El sangrado intermenstrual no fue común después de utilizar las PAEs, aunque más común que en las mujeres que no habían ingerido las PAEs.¹⁰⁸ El segundo estudio comparó el ciclo de línea de base con los ciclos de tratamiento y post-tratamiento cuando se administró 1.5 mg de LNG en una dosis única. La duración del ciclo se redujo de manera significativa hasta en un día cuando las PAEs se habían ingerido en la fase preovulatoria del ciclo, y se alargó considerablemente, hasta en dos días, cuando se ingirieron las PAEs en la fase posterior a la ovulación. No se observó ninguna diferencia en la duración del ciclo de las mujeres que ingirieron las PAEs durante la fase periovulatoria del ciclo (de dos días antes hasta dos días después de la fecha prevista de la ovulación). Tanto en el ciclo de tratamiento como en el de post-tratamiento, la duración del sangrado durante el período menstrual aumentó significativamente cuando se ingirieron las PAEs en la fase periovulatoria o posovulatoria. La duración del ciclo de post-tratamiento se mantuvo significativamente más largo cuando se ingirieron las PAEs en la fase posterior a la ovulación. Durante el ciclo de tratamiento, el 15% de las mujeres experimentaron un sangrado intermenstrual; éste fue significativamente más común cuando se ingirieron las PAE en la fase preovulatoria.¹⁰⁹ El tercer estudio examinó los efectos de dos píldoras de LNG de 0.75 mg ingeridas cada 12 horas.¹¹⁰ Cuando se ingirieron en la fase folicular, las PAE acortaron el ciclo de modo significativo, en comparación con la duración del ciclo habitual; no se encontró ningún efecto en la duración del ciclo cuando se ingirieron las PAEs en la fase lútea o periovulatoria. La duración del ciclo de post-tratamiento fue la misma que la del ciclo normal.

Efectos sobre el embarazo

No existen estudios concluyentes sobre nacimientos originados de mujeres que ya estaban embarazadas cuando ingirieron las PAEs combinadas o luego del fallo de las PAEs combinadas. Sin embargo, un estudio de 332 mujeres embarazadas que en el ciclo de concepción habían utilizado las PAEs de LNG solo, no encontró un aumento del riesgo de defectos de nacimiento.¹¹¹ Por otra parte, dos observaciones ofrecen confianza con respecto a cualquier preocupación sobre los defectos de nacimiento.⁴ En primer lugar, en caso de fracaso del tratamiento, las PAEs son ingeridas mucho antes que se inicie la organogénesis; por consiguiente, no deberían tener un efecto teratogénico. En segundo lugar, los estudios que han examinado los nacimientos en mujeres que inadvertidamente continuaron ingiriendo anticonceptivos orales combinados (incluyendo formulaciones de altas dosis) sin saber que estaban embarazadas, no han encontrado un mayor riesgo de defectos de nacimiento.^{112- 114} Años atrás, la FDA retiró de los insertos del paquete las advertencias sobre los efectos adversos de los anticonceptivos orales combinados en el feto.¹¹⁵

La evidencia disponible sugiere que las PAEs no aumentan la probabilidad de que un embarazo

tras el uso de la PAE sea ectópico; es más: al igual que todos los métodos anticonceptivos, las PAEs reducen el riesgo absoluto de embarazo ectópico al prevenir el embarazo en general.^{116,117}

Mujeres lactantes

Durante las primeras 6 semanas después del parto, las mujeres en amenorrea que hacen lactancia exclusiva, tienen poco riesgo de embarazo. No existen restricciones sobre el uso de las PAEs combinadas o de la progestina sola por parte de mujeres que amamantan.¹⁰⁰ Un estudio ha examinado la farmacocinética del LNG en el plasma y la leche de las mujeres lactantes que ingieren 1.5 mg como anticonceptivo de emergencia. Los autores concluyen que para poder limitar la exposición infantil al período de máxima excreción de LNG en la leche, las madres deben suspender la lactancia por un lapso de al menos 8 horas y de no más de 24 horas, después de haber ingerido las PAEs.¹¹⁸ Un estudio comparó los resultados en mujeres que tomaron la PAEs de progestina sola (después de una toma) y en mujeres que utilizaron anticonceptivos orales de progestina sola; no se encontraron efectos adversos maternos ni neonatales ni ningún efecto en la continuación de la lactancia materna entre las mujeres que ingirieron las PAEs.¹¹⁹ La etiqueta de *ellaOne* indica: "No se ha estudiado el efecto en recién nacidos / infantes. No puede descartarse un cierto riesgo para los lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia por lo menos durante una semana después de la administración de *ellaOne*. Durante dicha semana, se recomienda extraer y desechar la leche materna, a fin de estimular la lactancia."⁵⁶ Se han actualizado las directrices europeas para reflejar el hecho que *ellaOne* no está contraindicada para mujeres lactantes, pero que no se debe amamantar al bebé durante una semana después de ingerir el producto.¹²⁰

Interacciones con otros medicamentos

No existen datos específicos acerca de las interacciones de las PAEs con otros medicamentos, pero parece razonable afirmar que las interacciones serían similares a las de las píldoras anticonceptivas orales regulares.

Las mujeres que ingieren medicamentos que pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales (entre ellos, la rifampicina, ciertos medicamentos anticonvulsivos, la hierba de San Juan, y ciertos agentes antirretrovirales), deben ser advertidas de que puede reducirse la eficacia de las PAEs.¹²¹ Se puede considerar la posibilidad de aumentar la cantidad de hormona administrada en las PAEs, ya sea mediante el aumento de la cantidad de hormona en una o en ambas dosis, o suministrando una dosis extra.

El acetato de ulipristal (UPA, por sus siglas en inglés) es una antiprogestina, por lo tanto, existen implicaciones para iniciar de inmediato los anticonceptivos hormonales que contienen progestina luego de ingerirla. En un estudio controlado aleatorio doble ciego con placebo no se encontró ninguna diferencia en el tiempo (14 días) para alcanzar la quiescencia ovárica entre el grupo de placebo y el grupo que ingirió los anticonceptivos orales combinados durante 14 días; este hallazgo implica que las mujeres deben abstenerse o utilizar un condón durante 14 días cuando se comienza inmediatamente con los anticonceptivos hormonales combinados.¹²² Un segundo estudio aleatorio cruzado examinó a las mujeres que comenzaron a tomar de inmediato (*Quick-Start*) un anticonceptivo oral que contiene solo progestina desogestrel (desogestrel de 75 µg, no disponible en los EE. UU.) luego de ingerir UPA o un placebo.¹²³ No se encontraron diferencias significativas en el

tiempo hasta la quiescencia ovárica o de penetrabilidad del moco cervical. Ese mismo estudio abordó la cuestión de si comenzar de inmediato con los anticonceptivos orales de progestina sola reduce o no la eficacia del UPA, y concluyó que sí deteriora la capacidad del UPA de retrasar la ovulación por lo menos cinco días. La FDA actualizó el prospecto del envase de *ella* para incluir advertencias con respecto a la administración conjunta de *ella* y anticoncepción hormonal. El prospecto ahora indica que si una mujer desea utilizar un método anticonceptivo hormonal después de usar *ella*, deberá hacerlo no antes de 5 días después de la ingesta de *ella* y que deberá utilizar un método de barrera fiable hasta el siguiente período menstrual. El prospecto también indica ahora que debido a que tanto *ella* como el componente de progestina de los anticonceptivos hormonales se unen al receptor de progesterona, la utilización de ambos puede perjudicar la capacidad de *ella* de retrasar la ovulación. La EMA (el equivalente europeo de la FDA) ha decidido no modificar sus recomendaciones clínicas sobre *ella*, ya que considera que los datos eran demasiado limitados.

Barreras para un uso más generalizado de los anticonceptivos de emergencia

La falta de un producto envasado, etiquetado y comercializado específicamente como AE fue un gran obstáculo para el uso más generalizado de los anticonceptivos de emergencia en los EE. UU. hasta el otoño de 1998, cuando se aprobó *Preven* (que fue retirado del mercado en el año 2004). Un año más tarde se aprobó una segunda píldora anticonceptiva de emergencia envasada especialmente como tal, llamada *Plan B*. En 2009 se aprobó la versión de una sola píldora, llamada *Plan B One-Step* y, en el mismo año, se aprobó la versión genérica de *Plan B (Next Choice)*. Un segundo producto genérico llamado *Levonorgestrel Tablets* entró en el mercado el año 2010; en 2012 fueron aprobados dos productos más de una sola píldora (*Next Choice One Dose* y *My Way*). Recientemente se han introducido otros productos genéricos, como *Take Action* y *AfterPill*. Mientras que la disponibilidad de estos productos ha sido de utilidad, las empresas farmacéuticas que inicialmente los distribuían eran muy pequeñas y no fueron capaces de promover los productos al mismo nivel que la mayoría de anticonceptivos. En febrero de 2004 *Plan B* fue adquirido de una pequeña empresa llamada Women's Capital Corporation, por Barr Pharmaceuticals, empresa que a su vez fue adquirida por Teva Pharmaceuticals en diciembre de 2008; pero Barr nunca gastó ni Teva gastará mucho en publicidad directa al consumidor. Tampoco lo ha hecho Actavis Pharmaceuticals, el fabricante de *Next Choice One Dose* y *ella* (actualmente *ella* es distribuido por Afaxys Pharmaceutical en los Estados Unidos). A pesar de ello, la proporción de mujeres de 15 a 44 años que alguna vez han tenido relaciones sexuales, que alguna vez han utilizado las PAEs aumentó del 2% en 2002 al 10% en 2006-2008.²

Para ayudar a fortalecer el conocimiento sobre AE entre mujeres y hombres, la *Association of Reproductive Health Professionals* [Asociación de Profesionales de la Salud Reproductiva] en Washington D.C. y la Oficina de Investigación Poblacional de la Universidad de Princeton, patrocinan la *Emergency Contraception Website* (www.not-2-late.com). El sitio web ha sustituido el servicio de atención telefónica sobre AE, que había sido lanzado el 14 de febrero de 1996. En esta web, que inició sus andares en octubre de 1994 y ahora recibe más de 900,000 visitas mensuales, puede encontrarse información detallada sobre AE. La página web es totalmente confidencial; opera las 24 horas del día en los idiomas inglés y español, y ofrece nombres y teléfonos de proveedores de AE, mediante un sistema de búsqueda por código postal del usuario (en los EE. UU. y partes de Canadá). Existe también una versión en árabe del sitio web. De 1997 a 1998 en varias ciudades

norteamericanas se publicitó la línea de atención telefónica mediante anuncios en prensa, radio, televisión y exteriores. Estos fueron los primeros anuncios de anticonceptivos que aparecían en televisión.¹²⁴ Una campaña de educación pública, pagada en los medios en Filadelfia y Seattle dio lugar a un aumento significativo del conocimiento de la AE.¹²⁵

Persisten barreras adicionales para acceder a las PAEs y las instituciones estadounidenses las perpetúan. El hecho que muchos servicios de urgencias hospitalarias no proporcionan AE a las mujeres que han sido violadas, es un trágico ejemplo de negligencia en la atención sanitaria preventiva.¹²⁶⁻¹²⁸ Precedentes legales indican que esta omisión constituye una atención inadecuada y confiere a una mujer en esta situación la legitimidad para demandar al hospital.¹²⁹ Se ha estimado que podría reducirse considerablemente el embarazo resultante de violación si todas las mujeres tuvieran acceso a AE después de una agresión sexual; esto podría suponer una reducción de 22,000 embarazos cada año (si bien es probable que este dato sea una sobreestimación por las razones expuestas anteriormente).¹³⁰ A pesar de ello, el Departamento de Justicia no hizo mención alguna sobre la AE en las 130 páginas de su Protocolo Nacional de Reconocimiento Médico Forenses de Agresión Sexual, publicado en septiembre de 2004;¹³¹ esta omisión fue corregida parcialmente en el reglamento final de la Ley de Eliminación de Violaciones en Prisiones de 2012, que ordena que “se debe ofrecer información y acceso oportunos a anticonceptivos de emergencia a las reclusas víctimas de abuso sexual durante su encarcelamiento,”¹³² y finalmente, fue rectificada en la segunda edición del Protocolo Nacional de Reconocimiento Médico Forenses de Agresión Sexual, publicada en abril de 2013.¹³³ Asimismo, en mayo de 2002 el Comité de Fármacos y Terapéutica del Departamento de Defensa eliminó el producto dedicado de LNG *Plan B* del *Basic Core Formulary* o BCF [Lista Básica de Medicamentos Esenciales], que detalla los medicamentos que deben ser abastecidos en cada Centro de Tratamiento Médico (MTF, por sus siglas en inglés) de servicio completo. Esto ocurrió sólo un mes después que el medicamento hubiese sido incluido en la BCF¹³⁴, y debido a las quejas interpuestas por miembros conservadores del Congreso.¹³⁵ El abastecimiento del medicamento quedó a la discreción de cada MTF. Las PAEs de LNG no estaban disponibles para todas las mujeres soldado estadounidenses que servían en el extranjero, lo cual era de particular preocupación para las mujeres violadas o que se enfrentaban a un embarazo no deseado por la razón que fuese, hasta que se añadió *Next Choice* a la BCF el 3 de febrero de 2010.¹³⁶

Impacto de las PAEs a nivel poblacional

Una objeción para ampliar la disponibilidad de las PAEs es la preocupación de que las mujeres que saben que pueden recurrir a ellas, pueden ser menos diligentes con su método anticonceptivo regular. Si se usara como un método regular, la terapia de la PAE sería mucho menos eficaz que la mayoría de los otros métodos anticonceptivos; si la mujer típica utiliza la PAE combinada durante un año, el riesgo de embarazo podría superar el 35%, y si utilizara las PAE de progestina sola, todavía tendrían una probabilidad del 20% de quedar embarazada. La evidencia publicada parecería demostrar de manera convincente que una mayor disponibilidad de las PAEs no aumenta la toma de riesgos ni afecta negativamente el uso de anticonceptivos regulares.¹³⁷⁻¹⁵⁴ En los cuatro estudios realizados que examinaron los efectos de un acceso más fácil a las PAEs en base a las tasas de infecciones de transmisión sexual (ITS), las mujeres asignadas al azar al grupo que recibió previamente las PAEs para su uso posterior en caso de necesidad, tuvieron la misma incidencia de infección que las mujeres en el grupo de control que tuvieron que obtener las PAEs de una

clínica.^{143,145,150,151} Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado que miraba el efecto del suministro por adelantado de la PAE en los métodos anticonceptivos habituales, las adolescentes que recibieron PAEs por adelantado, fueron más propensas a utilizarlas cuando las necesitaron, pero no reportaron mayor frecuencia de relaciones sexuales sin protección, no utilizaron con menos frecuencia condones ni anticonceptivos hormonales, y no mostraron mayores tasas de infecciones de transmisión sexual.¹⁴³ Otro estudio demostró que informar a los y las adolescentes acerca de las PAEs no aumenta sus niveles de actividad sexual ni de uso de AE, pero sí aumenta su conocimiento sobre la forma correcta de administrar este medicamento.¹⁵⁵ Sin embargo, un re-análisis de uno de los ensayos aleatorios sugiere que un acceso más fácil a las PAEs puede haber aumentado la frecuencia de actos sexuales con el potencial de conllevar un embarazo.¹⁵⁶ Las mujeres en el grupo de acceso incrementado fueron significativamente más propensas a informar de que alguna vez habían utilizado los anticonceptivos de emergencia porque no deseaban utilizar ni condones ni otro método anticonceptivo.¹⁵⁷ Un mayor acceso a AE tuvo un impacto mayor en el uso repetido entre las mujeres que estaban en menor riesgo basal de embarazo.¹⁵⁸ Este hallazgo puede explicar en parte por qué un mayor acceso a AE no ha tenido ningún beneficio cuantificable en los ensayos clínicos. En cualquier caso, incluso si la disponibilidad de la PAE afectara adversamente el uso de anticonceptivos regulares, las mujeres tienen derecho a conocer todas sus opciones anticonceptivas. Más recientemente, estudios ecológicos que comparan los resultados antes y después de que las PAEs llegaran a estar disponibles sin receta médica en los EE. UU., proporcionan información contradictoria sobre si un acceso más fácil a las PAEs se puede asociar con cambios en el comportamiento: un estudio encontró que existía una probabilidad 5% mayor de que las mujeres reportaran múltiples parejas sexuales después de que las PAEs pasaran a la venta sin receta médica,¹⁵⁹ pero otro estudio realizado por el mismo autor encontró exactamente el efecto contrario.¹⁶⁰ Un tercer estudio sugiere que el uso del condón entre estudiantes de escuelas públicas se redujo en entre 5 y 7% cuando las PAEs pasaron a estar disponibles sin receta médica, poniendo de relieve la importancia de la educación sobre la transmisión de ITS.¹⁶¹

Por otra parte, sólo en uno¹⁵³ de 15 estudios publicados se ha demostrado que aumentar el acceso a las PAEs puede reducir las tasas de embarazo o aborto en una población,^{162,163} aunque un proyecto de demostración¹⁶⁴ y cuatro ensayos clínicos^{145,146,150,153} fueron diseñados específicamente para abordar esta cuestión. Una explicación de este resultado es que, incluso cuando se proporcionan PAEs por adelantado, las mujeres no utilizan el tratamiento con la suficiente frecuencia después de los incidentes de mayor riesgo, como para que pueda tener un impacto sustancial a nivel poblacional. En el ensayo de San Francisco, el 45% de las mujeres en el grupo de suministro por adelantado que tuvieron relaciones sexuales sin protección durante el período de estudio, no utilizaron las PAEs.¹⁴⁵ Y en el ensayo de Nevada y Carolina del Norte, el 33% de las mujeres en el grupo de suministro por adelantado tuvieron relaciones sexuales sin protección al menos una vez sin utilizar las PAEs.¹⁵⁰ La única excepción se produjo entre las mujeres que utilizaban el método de amenorrea de la lactancia en Egipto.¹⁵³ Las mujeres en el grupo de suministro por adelantado tuvieron una menor tasa de embarazo (0.8% versus 5.0%, p=0.0002) en los primeros seis meses después del parto, pero la razón es que estas mujeres eran mucho más propensas a comenzar a utilizar un anticonceptivo regular; los autores sostienen que el uso de las PAEs permitió a las mujeres llegar a tiempo a una clínica para recibir anticoncepción regular.

Un estudio no encontró ningún efecto sobre las tasas de natalidad o de aborto en los EE. UU. como resultado de la disponibilidad sin receta médica de *Plan B* para las personas mayores de 18 años.¹⁶⁵ Un segundo estudio encontró una reducción modesta en las tasas de aborto después del cambio, entre las mujeres de 18 y 19 años de edad, pero ninguna reducción entre las mujeres de 20 a 24 años;¹⁶⁶ el resultado para las mujeres de 18 y 19 años de edad es poco convincente porque la magnitud de la caída de 2000-2001 a 2002-2006 (antes del cambio) es la misma que la del periodo 2002-2006 (antes del cambio) a 2007-2009 (después del cambio).

Lograr la venta libre de *Plan B*

No existen razones médicas que indiquen que las PAEs deben ser productos sujetos a receta médica.^{167,168} Las PAEs de LNG están disponibles sin receta médica en Noruega (2000), Suecia (2001), los Países Bajos (2004), la India (2005), Canadá (en algunas provincias, 2008) y en Bangladesh (2012). En los Estados Unidos, las PAEs de una sola dosis son de venta sin receta médica (2013). En muchos otros países, las PAEs pueden obtenerse directamente de una farmacia, sin receta médica. En Europa, la AE de UPA puede adquirirse sin receta médica desde el año 2015.

En los Estados Unidos, muchos grupos médicos, incluyendo la *American Medical Association* [Asociación de Profesionales de la Salud de los Estados Unidos], el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Asociación de Profesionales de la Salud Reproductiva, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad de Medicina del Adolescente apoyan la venta libre de *Plan B*.¹⁶⁹ Un comité consultivo de la FDA votó 23 a 4, en diciembre de 2003, para cambiar el estatus de *Plan B* de receta médica a venta libre, pero la FDA rechazó el cambio a producto de venta libre en mayo del año 2004, en un rechazo sin precedentes de las recomendaciones ampliamente positivas del comité consultivo. La Oficina de Responsabilidad Gubernamental independiente concluyó que el proceso de toma de decisión fue muy inusual y que la decisión había sido tomada con la participación atípica de los principales funcionarios de la agencia y bien podía ser que se hubiese tomado varios meses antes de que se anunciara oficialmente.¹⁷⁰ Barr Laboratories presentó una solicitud modificada en julio del año 2004 para que *Plan B* se convierta en un medicamento con receta médica para las mujeres <16 y de venta libre para las demás. La FDA tenía de plazo para responder hasta el 21 de enero de 2005. El 15 de julio de 2005, el señor Leavitt, Secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS) prometió que la FDA actuaría sobre la solicitud de Barr antes del 1 de septiembre de 2005, para así asegurar la votación de confirmación del Senado de Lester Crawford como Comisionado de la FDA. El 26 de agosto de 2005, la FDA anunció que *Plan B* era seguro para ser utilizado sin receta médica por las mujeres ≥17. Sin embargo, la FDA anunció un retraso indefinido para llegar a una decisión, citando tres preocupaciones: (1) ¿puede *Plan B* estar disponible al mismo tiempo con y sin receta médica, en función de la edad?; (2) ¿puede comercializarse un mismo medicamento en versión para venta con receta médica y para venta libre, en un mismo paquete?; y (3) ¿se puede imponer un límite de edad?. Asimismo, la FDA anunció un período de comentarios públicos de 60 días sobre las dos primeras cuestiones. La FDA no pudo dar criterios claros ni calendarios explícitos para una decisión final. Tres días más tarde, Susan Wood renunció a su cargo como Comisionada Auxiliar de Salud de la Mujer y Directora de la Salud de la Mujer de la Oficina de la FDA, afirmando que:

“La reciente decisión anunciada por el Comisario sobre la anticoncepción de

emergencia, que continúa limitando el acceso de las mujeres a un producto que permitiría reducir los embarazos no deseados y reducir los abortos, es contraria a mi compromiso fundamental de mejorar y promover la salud de las mujeres. He pasado los últimos 15 años trabajando para asegurar que la ciencia informe buenas decisiones de política sanitaria. Ya no puedo servir en este equipo cuando la evidencia científica y clínica, totalmente evaluada y recomendada para su aprobación por el personal profesional de aquí, ha sido revocada.”

Este retraso indefinido fue fuertemente criticado.¹⁷¹ Finalmente, el 24 de agosto de 2006, la FDA aprobó la venta libre de *Plan B* para mujeres y hombres mayores de 18 años. Este límite de edad no fue elegido en base a pruebas médicas de que las mujeres jóvenes no podrían utilizar las PAEs de manera segura o correctamente, sino, según Steven Galson de la FDA, porque esta edad era fácil para los farmacéuticos de recordar y hacer cumplir, ya que es el mismo límite de edad que para el tabaco y los productos substitutivos de nicotina.

En enero de 2005, el Centro de Derechos Reproductivos presentó una demanda en la corte federal en contra de la FDA, alegando que el fracaso de la agencia en aprobar el uso de *Plan B* de venta libre, inadmisiblemente negaba a las mujeres el acceso a AE. En marzo de 2009, el Juzgado del Distrito Oriental de Nueva York, en los EE. UU., en una decisión candente ordenó a la FDA reconsiderar su decisión. También ordenó a la FDA actuar en un plazo de 30 días para extender el acceso de venta libre a las personas de 17 años de edad. El juez Edward R. Korman fue sumamente contundente al afirmar que la FDA había “actuado de mala fe y en respuesta a presión política” y “había retrasado repetidamente y sin justificación la emisión de una decisión sobre *Plan B*”, y que la denegación por parte de la FDA del acceso sin receta a las personas de 17 años de edad “carece de toda credibilidad” y que se basó en aspectos de aplicación “fantasiosos y absolutamente infundados”.¹⁷² El 22 de abril de 2009, la FDA anunció que dejaría vía libre para que los fabricantes de *Plan B* lo pudieran poner a disposición sin receta médica para las usuarias de 17 años de edad. Y el 13 de julio de 2009, la FDA aprobó *Plan B One Step* como un medicamento de venta libre para las mujeres y hombres de 17 años o mayores. El 7 de febrero de 2011, Teva presentó a la FDA los datos de los estudio de uso real y de comprensión del prospecto entre mujeres <18. El 7 de diciembre de 2011, la FDA estaba dispuesta a aprobar la venta libre de *Plan B* sin restricción de edad en base a los estudios presentados por Teva. Sin embargo, esta acción fue anulada por la Secretaria de Salud y Servicios Humanos, Kathleen Sebelius. Entonces, Teva presentó una solicitud modificada para hacer que *Plan B One-Step* fuera de venta libre para los consumidores mayores de 15 años y permitir que estuviera disponible en la sección de planificación familiar de las farmacias, en vez de estar detrás del mostrador de la farmacia; la prueba de edad seguiría siendo necesaria al momento de pagar. El 30 de abril de 2013, la FDA aprobó esta solicitud modificada. Mientras tanto, el 4 de abril de 2013, el juez del distrito de los Estados Unidos, Edward R. Korman, ordenó a la FDA permitir la venta libre de las PAE LNG sin restricciones de edad. En feroz reprimenda a la administración de Obama, afirmó que “la acción de la Secretaria fue por motivos políticos, científicamente injustificada, y contraria a los precedentes del organismo”.¹⁷³ El 1 de mayo de 2013, el Departamento de Justicia anunció que iba a apelar su fallo, y posteriormente apeló y solicitó la suspensión de la orden hasta que el caso fuera visto. El 5 de junio de 2013, la Corte de la Segunda Sala de Apelaciones ordenó que la FDA debe cumplir con el fallo del Juez Korman de hacer que la formulación de AE con 2 píldoras de LNG

esté disponible sin restricciones, pero concedió una suspensión con respecto a la formulación de una sola píldora.¹⁷⁴ El 10 de junio, en una carta al Juez Korman, el Departamento de Justicia dijo que acataría su demanda de permitir la venta libre de *Plan B One-Step* sin restricciones de edad.¹⁷⁵ Dos días después, el Juez Korman aprobó el plan de la administración Obama de hacer que *Plan B One-Step* (solamente *Plan B One-Step*) fuese de venta libre sin restricción de edad.¹⁷⁶

En agosto de 2013, *Plan B One-Step* estaba ya disponible sin receta médica para hombres y mujeres, sin restricción de edad. En la mayoría de las farmacias se encuentra en el estante del pasillo de planificación familiar; algunas farmacias pueden optar por guardarla en un armario cerrado con llave. Asimismo, ahora se permite la venta en los estantes de los productos genéricos de una píldora (como *Take Action*, *My Way* y *Next Choice One Dose*). Hasta abril de 2016, una recomendación de uso requerida en los envases de los genéricos señala que el producto es para uso de mujeres de 17 años o más (aunque esta medida no fue concebida como una restricción exigible). La exclusividad de Teva sobre la venta libre para todas las edades expiró en abril de 2016, por lo tanto los fabricantes de genéricos ya no tienen que hacer esta mención en sus envases, aunque puede que algunos stocks antiguos permanezcan en los estantes durante meses. Hasta donde sabemos, ya no se venden las píldoras genéricas de dos dosis en los EE. UU. (pero se mantiene el límite de edad para la venta de toda píldora genérica de dos dosis que todavía esté en stock: las píldoras genéricas de dos dosis deben ser vendidas detrás del mostrador y se requiere una receta médica para las mujeres menores de 17 años).

Lograr la venta sin receta de los anticonceptivos de emergencia en los EE. UU. tuvo dos consecuencias adversas previsibles, aunque no intencionales. Una es la potencial pérdida de oportunidad para que los médicos brinden consejería a las pacientes sobre el uso de métodos anticonceptivos más eficaces y de largo plazo, cuando se presentan para solicitar AE.¹⁷⁷ Dado que las PAEs son menos eficaces que los métodos anticonceptivos hormonales regulares y que los DIU, el reto sigue siendo que los proveedores de salud encuentren maneras de alentar a las usuarias de las PAEs a iniciar o continuar un método regular más eficaz. Otra consecuencia es el aumento del precio, de alrededor de 25 US\$ por tratamiento hasta alrededor de 45 US\$, y la pérdida de cobertura del seguro, en muchos o la mayoría de los casos. Este aumento en el costo podría significar incluso que un menor número de mujeres usan anticonceptivos de emergencia cuando se encuentren en alto riesgo de embarazo no deseado. Sin embargo, nueva legislación en Maryland (conocida como la Ley de Equidad en Anticoncepción), aprobada en 2016 y a implementarse a partir de enero de 2018, obligará a que las aseguradoras cubran los medicamentos anticonceptivos de venta libre, incluida la AE; esperemos que este modelo se extienda a otras partes de los EE. UU.

Mejorar el acceso a anticonceptivos de emergencia

Las innovaciones en la prestación de servicios pueden ayudar a aumentar el acceso a los anticonceptivos de emergencia. En algunos estados (Alaska, California, Hawái, Maine, Massachusetts, New Hampshire, New Mexico, Vermont y el Estado de Washington¹⁷⁸⁻¹⁸⁰) los convenios de colaboración de práctica (*collaborative practice agreements*, en inglés) permiten al personal de farmacia dispensar directamente las píldoras anticonceptivas de emergencia sin receta médica. Dado que actualmente los productos de AE de LNG están disponibles sin receta médica, estos acuerdos ya no son necesarios para que las mujeres más jóvenes accedan a AE de LNG; sin embargo, estos convenios podrían ampliarse

para incluir la dispensación de *ella* (algunos ya lo hacen). Se puede comprar *ella* en Internet por 67 US\$ después de llenar un cuestionario de salud a través de la página web www.ella-kwikmed.com o en la web www.pjkruby.com. Desde la página web www.afterpill.com pude comprarse on-line la PAE de LNG *AfterPill*, aprobada por la FDA; en ésta los consumidores pueden adquirir un paquete por 20 US\$ más 5 US\$ de gastos de envío, o 3 paquetes por 60 US\$, más 5 US\$ por el envío.

Otra medida importante es cambiar la práctica de los proveedores de salud de manera que las mujeres atendidas por médicos de atención primaria y de salud reproductiva sean informadas sistemáticamente sobre los anticonceptivos de emergencia antes de que los necesiten, particularmente sobre los métodos más eficaces. Un estudio reciente encontró que sólo el 29% de los profesionales de salud de todas las especialidades que tratan a mujeres en edad reproductiva había oído hablar de la PAE de UPA, y sólo el 7% la había recomendado o dispensado. Entre los especialistas en salud reproductiva, el 52% conocía la PAE de UPA y el 14% la había dispensado.¹⁸¹ Otro reto para la AE de UPA es que las farmacias no siempre la tienen en stock de manera rutinaria; un estudio en Hawaí encontró que mientras que el 82.4% de las farmacias tenían en stock la PAE (LNG) de venta libre, sólo el 2.6% tenía la PAE de UPA disponible de manera inmediata.¹⁸²

Rentabilidad

Los estudios basados en modelos económicos han demostrado que los anticonceptivos de emergencia son casi siempre rentables. El uso de las PAE combinadas o de progestina sola reduce los gastos en atención médica mediante la prevención de embarazos no deseados, los cuales son muy costosos. La inserción de un DIU Cu no genera ahorros en los EE.UU. cuando se utiliza únicamente como anticonceptivo de emergencia. Sin embargo, a diferencia de las otras dos alternativas, la inserción de un DIU Cu puede proporcionar protección anticonceptiva continua hasta un máximo de 12 años; genera un ahorro si se sigue usando como método anticonceptivo regular durante tan poco como cuatro meses, después de su inserción de emergencia.¹⁸³ Las PAEs hormonales son rentables independientemente de si se proporcionan cuando se presenta la emergencia o se proporcionan con antelación, como medida preventiva rutinaria.¹⁸⁴⁻¹⁹¹ Hacer que los anticonceptivos de emergencia estén más ampliamente disponibles no solo ahorraría costos de atención médica, sino que también daría lugar a ahorros adicionales en costos sociales. Estos incluyen no sólo los costos monetarios de los embarazos no deseados y los nacimientos, sino también los considerables costos psicológicos del embarazo no deseado. Por otra parte, el costo promedio de la atención médica de los nacimientos no deseados es probable que sea mayor al costo promedio de todos los nacimientos.¹⁹²

Cabe tomar en cuenta pero, que todos estos estudios han asumido que las PAEs serían realmente utilizadas después de las relaciones sexuales sin protección. Pero, como hemos visto, ningún estudio publicado ha demostrado aún que aumentar el acceso a las PAEs reduzca las tasas de embarazo o aborto en una población, al menos en parte, porque incluso cuando se suministran las PAEs por adelantado, las mujeres no utilizan el tratamiento con la suficiente frecuencia después de los incidentes de mayor riesgo, para que resulte en un impacto sustancial a nivel poblacional. Por lo tanto, a nivel de población, el suministro por adelantado de PAEs no ha demostrado ser rentable. Si las PAEs son rentables cuando son proporcionadas después del sexo sin protección, depende de lo que suceda posteriormente. Si, como se asume explícitamente en los modelos económicos, un

embarazo evitado mediante el uso de las PAEs, es evitado para siempre o postergado por dos años, en ese caso, los resultados se mantienen. Sin embargo, dada la evidencia que arrojan los estudios de suministro por adelantado, que muestran que las mujeres no utilizan anticonceptivos de emergencia con suficiente frecuencia cuando están en situación de riesgo, esta suposición parece optimista. Una mujer que gracias a la PAE evita un embarazo, puede en breve verse expuesta a otro episodio riesgoso de coito desprotegido;¹⁹³ en ese caso, el efecto de la PAE se reduce a posponer un embarazo por un corto periodo de tiempo.

Conclusión

Los anticonceptivos de emergencia proporcionan a las mujeres una última oportunidad para prevenir el embarazo después de tener relaciones sexuales sin protección. Las mujeres deben poder gozar de esta última oportunidad, y deben eliminarse las barreras para disponer de AE. Sin embargo, es poco probable que ampliar el acceso tenga un impacto importante en la reducción de la tasa de embarazos no deseados, debido principalmente a que la incidencia de las relaciones sexuales sin protección es alta, las PAEs son sólo moderadamente eficaces y no son utilizadas con suficiente frecuencia.

Bibliografía

- ¹ Finer LB, Zolna MR. *Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities* [El embarazo no deseado en los Estados Unidos: incidencia y disparidades], 2006. *Contraception*. 2011; **84**:478-85.
- ² Mosher WD, Jones J. *Use of Contraception in the United States: 1982-2008* [Uso de anticonceptivos en los Estados Unidos: 1982-2008]. Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas Demográficas de Salud. 2010; 23(29). Disponible en: http://www.cdc.gov/NCHS/data/series/sr_23/sr23_029.pdf. Fecha de acceso: 27 de mayo de 2010.
- ³ Stewart F, Trussell J, Van Look PFA. *Emergency contraception [Anticoncepción de emergencia]*. En Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, Cates W, Guest F, Stewart F, Kowal D. *Contraceptive Technology: Edición No. 19 - Revisada*. Nueva York, NY: Ardent Media, 2007.
- ⁴ Glasier A. *Emergency postcoital contraception* [Anticonceptivo poscoital de emergencia]. *N Engl J Med*. 1997; **337**:1058-64.
- ⁵ Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Howells S, Russell CR, Kowal D. *Emergency Contraception: The Nation's Best Kept Secret* [Anticoncepción de emergencia: el secreto mejor guardado de la nación]. Decatur GA: Bridging the Gap Communications, 1995.
- ⁶ Ellertson C, Webb A, Blanchard K, Bigrigg A, Haskell S, Shochet T, Trussell J. *Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized, controlled trial*. [Modificar el régimen Yuzpe de anticoncepción de emergencia: un ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado] *Obstet Gynecol*. 2003; **101**:1160-7.
- ⁷ von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bártfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Oyunbileg A, Wu S, Cheng W, Lüdicke F, Pretnar-Darovec A, Kirkman R, Mittal S, Khomassuridze A, Apter D, Peregoudov A. *Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial* [Mifepristona en dosis baja y dos regímenes de levonorgestrel para anticoncepción de emergencia: un ensayo aleatorio multicéntrico de la OMS]. *Lancet*. 2002; **360**:1803-10.
- ⁸ Awojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. *Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians* [Evaluación comparativa de la eficacia y seguridad de dos regímenes de levonorgestrel para anticoncepción de emergencia en mujeres nigerianas]. *Contraception*. 2002; **66**:269-73.
- ⁹ Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X, Ng EHY, Ho PC. *A randomized trial to compare 24h versus 12h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception* [Ensayo aleatorio para comparar los régimen de doble dosis de levonorgestrel a 24h versus 12h para anticoncepción de emergencia]. *Hum Reprod*. 2004; **20**:307-11.
- ¹⁰ Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, Rosenberg M, Higgins J. *Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial* [Modulador del receptor de progesterona para anticoncepción de emergencia: un ensayo

controlado aleatorizado]. *Obstet Gynecol*. 2006; **108**:1089-97.

¹¹ Fine P, Mathé H, Ginde S, Collins V, Morfesis J, Gainer E. *Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception* [Acetato de ulipristal ingerido entre 48 y 120 horas después del coito para anticoncepción de emergencia]. *Obstet Gynecol*. 2010; **115**:257-63.

¹² Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspart A, Ullmann A, Gainer E. *Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis* [Acetato de ulipristal versus levonorgestrel para anticoncepción de emergencia: un ensayo aleatorizado de no inferioridad y meta-análisis]. *Lancet*. 2010; **375**:555-62.

¹³ Li HWR, Lo SST, Ng EHY, Ho PC. *Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation* [Eficacia del acetato de ulipristal para anticoncepción de emergencia y su efecto en el posterior patrón de sangrado cuando se administra antes o después de la ovulación]. *Hum Reprod*. 2016; **31**:1200-07.

¹⁴ Cheng L, Che Y, Gülmезoglu AM. *Interventions for emergency contraception*. *Cochrane Database Sys Rev*. [Intervenciones para anticoncepción de emergencia. Revisión sistematizada de la base de datos Cochrane] 2012, Edición No. 8.

¹⁵ Hester KE, Harper MJK, Duffy DM. *Oral administration of the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam blocks ovulation in non-human primates when administered to simulate emergency contraception* [La administración oral de meloxicam, un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2), bloquea la ovulación en primates no humanos cuando se administra para simular el anticonceptivo de emergencia]. *Hum Reprod*. 2010; **25**:360-7.

¹⁶ Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB. *Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception* [Supresión de la ruptura folicular con meloxicam, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2: potencial para anticoncepción de emergencia]. *Hum Reprod*. 2010; **25**:368-73.

¹⁷ Edelman AB, Jensen JT, Doom C, Hennebold JD. *Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women* [Impacto de celecoxib, un inhibidor de la prostaglandina sintasa-2, en la ovulación y en los acontecimientos lúteos en las mujeres]. *Contraception*. 2013; **87**:352-7.

¹⁸ Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. *Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy* [Momento de implantación del embrión y pérdida del embarazo]. *N Engl J Med*. 1999; **340**:1796-9.

¹⁹ *Selected practice recommendations for contraceptive use* [Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos]. Segunda Edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.

²⁰ Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Fondo de Población de las Naciones Unidas, Organización Mundial de la Salud, Programa Especial del Banco Mundial para la Investigación, Desarrollo y Formación en Investigación sobre Reproducción Humana. *Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C* [Anticoncepción

reversible de acción prolongada. Doce años de experiencia con la TCu380A y TCu220c]. *Contraception*. 1997; **6**:341-52.

²¹ Farley TMM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen J-H, Meirik O. *Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective* [Dispositivos intrauterinos y enfermedad inflamatoria pélvica: una perspectiva internacional]. *Lancet*. 1992; **339**:785-8.

²² Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzmán-Rodríguez R. *Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women* [Uso de dispositivos intrauterinos de cobre y riesgo de infertilidad tubal entre mujeres nulíparas]. *N Engl J Med*. 2001; **345**:561-7.

²³ Turok DT, Sanders JN, Thompson IS, Royer PA, Eggebroten J, Gawron L. *Preference for and efficacy of oral levonorgestrel for emergency contraception with concomitant placement of a levonorgestrel IUD: a prospective cohort study* [Preferencia y eficacia de levonorgestrel oral para anticoncepción de emergencia con la colocación simultánea de un DIU de levonorgestrel: estudio prospectivo de cohorte]. *Contraception*. 2016; **93**:526-32.

²⁴ Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, Blye RP. *Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives* [Ethinil estradiol y estrógenos conjugados como anticonceptivos postcoitales]. *J Am Med Assoc*. 1980; **244**:1336-9.

²⁵ Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. *Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby* [Momento del coito en relación a la ovulación. Efectos sobre la probabilidad de concepción, supervivencia del embarazo, y sexo del bebé]. *N Engl J Med*. 1995; **333**:1517-21.

²⁶ Stirling A, Glasier A. *Estimating the efficacy of emergency contraception—How good are the data?* [Estimar la eficacia de la anticoncepción de emergencia – ¿Cómo de buenos son los datos?] *Contraception*. 2002; **66**:19-22.

²⁷ Espinos JJ, Rodriguez-Espinosa J, Senosiain R, Aura M, Vanrell C, Gispert M, Vega C, Calaf J. *The role of matching menstrual data with hormonal measurements in evaluating effectiveness of postcoital contraception* [El rol de hacer coincidir datos menstruales con mediciones hormonales en la evaluación de la eficacia de la anticoncepción poscoital]. *Contraception*. 1999; **60**:243-7.

²⁸ Espinos-Gomez JJ, Senosiain R, Mata A, Vanrell C, Bassas L, Calaf J. *What is the seminal exposition among women requiring emergency contraception? A prospective, observational comparative study* [¿Cuál es la exposición seminal en las mujeres que solicitan anticoncepción de emergencia? Un estudio comparativo prospectivo y observacional]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*. 2007; **131**:57-60.

²⁹ Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner MJ. *Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception* [Eficacia mínima del régimen de levonorgestrel de anticoncepción de emergencia]. *Contraception*. 2004; **69**:79-81.

³⁰ Ho PC, Kwan MS. *A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception* [Una comparación aleatoria prospectiva de levonorgestrel con el régimen Yuzpe en anticoncepción postcoital]. *Hum Reprod*. 1993; **8**:389-92.

- ³¹ Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. [Grupo de Trabajo sobre Métodos Post-ovulatorios de Regulación de la Fertilidad. Ensayo controlado aleatorio de levonorgestrel versus el método de Yuzpe de anticonceptivos orales combinados para anticoncepción de emergencia]. *Lancet*. 1998; **352**:428-33.
- ³² Dada OA, Godfrey EM, Gilda Piaggio G, von Hertzen H. *A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria* [Un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad para comparar dos regímenes de levonorgestrel para anticoncepción de emergencia en Nigeria]. *Contraception*. 2010; **82**:373-78.
- ³³ Farajkhoda T, Khoshbin A, Enjezab B, Bokaei M, Karimi Zarchi M. *Assessment of two emergency contraceptive regimens in Iran: levonorgestrel versus the Yuzpe* [Evaluación de dos regímenes de anticoncepción de emergencia en Irán: levonorgestrel versus Yuzpe]. *Niger J Clin Pract*. 2009; **12**:450-52.
- ³⁴ Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. *Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation* [Eficacia contraceptiva de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel administrada antes o después de la ovulación]. *Contraception*. 2011; **84**:486-92.
- ³⁵ Trussell J, Rodríguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception [Nuevas estimaciones de la eficacia del método de Yuzpe del anticonceptivo de emergencia]. *Contraception*. 1999; **59**:147-51.
- ³⁶ Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Bigrigg A, Webb A, Evans M, Ferden S, Leadbetter C. *Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills* [Estimar la eficacia de las píldoras anticonceptivas de emergencia]. *Contraception*. 2003; **67**:259- 65.
- ³⁷ Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faúndes A, Croxatto HB. *Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study* [¿Aumenta el meloxicam la incidencia de la anovulación inducida por la administración única de levonorgestrel en anticoncepción de emergencia? Estudio piloto]. *Hum Reprod*. 2007; **22**:434-9.
- ³⁸ Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception [Un ensayo aleatorio de mifepristona (10 mg) y levonorgestrel para anticoncepción de emergencia]. *Obstet Gynecol*. 2004; **104**:1307-13.
- ³⁹ Wu S, Wang C, Wang Y, Cheng W, Zuo S, Li H, Xu X, Wang R, Dong J. *A randomized, double- blind, multicenter study on comparing levonorgestrel and mifepristone for emergency contraception* [Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de comparación de levonorgestrel y mifepristona para anticoncepción de emergencia]. *J Reprod Med. (Sheng Zhi Yi Xue Za Zhi)* 1999; **8**(supl 1):43-46. (En inglés).
- ⁴⁰ Wu S, Dong J, Cong J, Wang C, VonHertzen H, Godfrey EM. *Gestrinone compared with mifepristone for emergency contraception: a randomized controlled trial* [Gestrinona comparada con mifepristona para anticoncepción de emergencia: un ensayo controlado aleatorizado]. *Obstet*

- ⁴¹ Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. *Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation* [Función pituitaria-ovaria después de la dosis estándar de levonorgestrel para anticoncepción de emergencia o de una dosis única de 0.75 mg administrada los días previos a la ovulación]. *Contraception*. 2004; **70**:442-50.
- ⁴² Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate preovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture [La administración preovulatoria inmediata de 30 mg de acetato de ulipristal retrasa significativamente la ruptura folicular]. *Hum Reprod*. 2010; **25**:2256-63.
- ⁴³ Cleland K, Zhu H, Goldstruck N, Cheng L, Trussell J. *The efficacy of IUDs for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience* [La eficacia de los DIU para anticoncepción de emergencia: una revisión sistemática de 35 años de experiencia]. *Hum Reprod*. 2012; **27**:1994- 2000.
- ⁴⁴ Kane LA, Sparrow MJ. *Postcoital contraception: a family planning study* [Anticoncepción poscoital: un estudio de planificación familiar]. *N Z Med J*. 1989; **102**:151-3.
- ⁴⁵ Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA. *Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen* [Momento de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel o régimen Yuzpe]. *Lancet*. 1999; **353**:721.
- ⁴⁶ Ashok PW, Stalder C, Wagaarachchi PT, Flett GM, Melvin L, Templeton A. *A randomised study comparing a low dose of mifepristone and the Yuzpe regimen for emergency contraception* [Un estudio aleatorizado que compara una dosis baja de mifepristona y el régimen Yuzpe para anticoncepción de emergencia]. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002; **109**:553-60.
- ⁴⁷ Trussell J, Ellertson C, Rodríguez G. *The Yuzpe regimen of emergency contraception: how long after the morning after?* [El régimen Yuzpe de anticoncepción de emergencia: ¿cuánto tiempo después de la mañana siguiente?] *Obstet Gynecol*. 1996; **88**:150-4.
- ⁴⁸ Rodrigues I, Grou F, Joly J. *Effectiveness of emergency contraception pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse* [Eficacia de las píldoras anticonceptivas de emergencia entre 72 y 120 horas después de la relación sexual sin protección]. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; **184**:531-7.
- ⁴⁹ Ellertson C, Evans M, Ferden S, Leadbetter C, Spears A, Johnstone K, Trussell J. *Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours* [Ampliar el límite de tiempo para iniciar el régimen Yuzpe de anticoncepción de emergencia a 120 horas]. *Obstet Gynecol*. 2003; **101**:1168-71.
- ⁵⁰ Yuzpe AA, Lancee WJ. *Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive* [Ethinilestradiol y dl-norgestrel como anticonceptivo postcoital]. *Fertil Steril*. 1977; **28**:932-6.
- ⁵¹ Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. *Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials* [Efecto en

las tasas de embarazo de la demora en administrar levonorgestrel para anticoncepción de emergencia: un análisis combinado de cuatro ensayos de la OMS]. *Contraception*. 2011; **84**:35-39.

- ⁵² Moreau C, Trussell J. *Results from pooled phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception* [Resultados de los estudios en fase III agrupados de acetato de ulipristal para anticoncepción de emergencia]. *Contraception*. 2012; **86**:673-80.
- ⁵³ Mikolajczyk RT, Stanford JB. *Levonorgestrel emergency contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action* [Anticoncepción de emergencia con levonorgestrel: un análisis conjunto de eficacia y mecanismo de acción]. *Fertil Steril*. 2007; **88**:565-71.
- ⁵⁴ Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, Gainer E, Ulmann A. *Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel* [¿Podemos identificar a las mujeres en riesgo de embarazo a pesar de haber utilizado anticoncepción de emergencia? Datos de ensayos aleatorizados de acetato de ulipristal y levonorgestrel]. *Contraception*. 2011; **84**:363-7.
- ⁵⁵ Kapp N, Abitbol JL, Mathé H, Scherrer B, Guillard H, Gainer E, Ulmann A. *Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception* [Efecto del peso corporal y el IMC en la eficacia de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel]. 2015; **91**(2):97-104.
- ⁵⁶ <http://www.medicines.ie/history/11933/SPC/Norlevo+1.5mg+tablet>. Fecha de acceso: 22 de julio de 2014.
- ⁵⁷ European Medicines Agency [Agencia Europea de Medicamentos]. *Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight* [Levonorgestrel y ulipristal siguen siendo anticonceptivos de emergencia adecuados para todas las mujeres, independientemente de su peso corporal]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002145.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Fecha de acceso: 24 de julio de 2014
- ⁵⁸ United States Food and Drug Administration. *FDA communication on levonorgestrel emergency contraceptive effectiveness and weight* [Comunicado de la FDA sobre peso y eficacia de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109775.htm>. Fecha de acceso: 24 de mayo de 2016.
- ⁵⁹ Edelman A, Cherala G, Blue S, Erikson D, Jensen J. *Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing* [Impacto de la obesidad en la farmacocinética de la anticoncepción de emergencia basada en levonorgestrel: dosificación única y doble]. *Contraception*. 2016; **94**:52-57.
- ⁶⁰ Swahn ML, Westlund P, Johannsson E, Bygdeman M. *Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle* [Efecto de los métodos anticonceptivos postcoitales sobre el endometrio y el ciclo menstrual]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; **75**:738-44.
- ⁶¹ Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. *Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception* [Modo de acción de la combinación de

- dl-norgestrel y etinilestradiol en anticoncepción poscoital]. *Fertil Steril.* 1979; **32**:297-302.
- ⁶² Rowlands S, Kubba AA, Guillebaud J, Bounds W. *A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents* [Un posible mecanismo de acción de la combinación de danazol y etinilestradiol/norgestrel utilizados como agentes anticonceptivos postcoitales]. *Contraception.* 1986; **33**:539-45.
- ⁶³ Croxatto HB, Fuentalba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faundes A. *Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function* [Efectos del régimen Yuzpe, administrado durante la fase folicular, sobre la función ovárica]. *Contraception.* 2002; **65**:121-8.
- ⁶⁴ Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. *The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol* [La bioquímica del endometrio humano después de dos regímenes de anticoncepción poscoital: una combinación de dl-norgestrel/etinilestradiol, o danazol]. *Fertil Steril.* 1986; **45**:512-6.
- ⁶⁵ Ling WY, Wrixon W, Zayid I, Acorn T, Popat R, Wilson E. *Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium* [Modo de acción de la combinación de dl-norgestrel y etinilestradiol en anticoncepción poscoital. II. Efecto de la administración posterior a la ovulación en la función ovárica y del endometrio]. *Fertil Steril.* 1983; **39**:292-7.
- ⁶⁶ Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. *Post coital contraception - a pilot study* [Anticoncepción postcoital - un estudio piloto]. *J Reprod Med.* 1974; **13**:53-8.
- ⁶⁷ Taskin O, Brown RW, Young DC, Poindexter AN, Wiehle RD. *High doses of oral contraceptives do not alter endometrial $\alpha 1$ and $\alpha v\beta 3$ integrins in the late implantation window* [Dosis altas de anticonceptivos orales no alteran las integrinas $\alpha 1$ y $\alpha v\beta 3$ del endometrio en la ventana de implantación tardía]. *Fertil Steril.* 1994; **61**:850-5.
- ⁶⁸ Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppälä M, Kurman RJ, Lessey BA. *Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity* [Efecto del régimen Yuzpe de anticoncepción de emergencia en los marcadores de receptividad endometrial]. *Hum Reprod.* 2000; **15**:2351-5.
- ⁶⁹ Ling WY, Wrixon W, Acorn T, Wilson E, Collins J. *Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis* [Modo de acción de la combinación de dl-norgestrel y etinilestradiol en anticoncepción poscoital. III. Efecto de la administración preovulatoria tras el inicio del aumento de la hormona luteinizante en la esteroidogénesis ovárica]. *Fertil Steril.* 1983; **40**:631-6.
- ⁷⁰ Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. *Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature* [Mecanismo de acción de los preparados hormonales utilizados para anticoncepción de emergencia: una revisión bibliográfica]. *Contraception.* 2001; **63**:111-21.
- ⁷¹ Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. *Mechanisms of action of emergency contraception. Steroids* [Mecanismos de acción de los anticonceptivos de emergencia. Los esteroides]. 2003; **68**:1095-8.

- ⁷² Trussell J, Raymond EG. *Statistical evidence concerning the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception* [Evidencia estadística referente al mecanismo de acción del régimen Yuzpe de anticoncepción de emergencia]. *Obstet Gynecol*. 1999; **93**:872-6.
- ⁷³ Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. *The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle* [Los efectos de la administración peri-ovulatoria de levonorgestrel en el ciclo menstrual]. *Contraception*. 2001; **63**:123-9.
- ⁷⁴ Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa L, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. *On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception* [Sobre los mecanismos de acción de la administración de levonorgestrel a corto plazo en anticoncepción de emergencia]. *Contraception*. 2001; **64**:227-34.
- ⁷⁵ Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell Danielsson K. *Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action* [Anticoncepción de emergencia con mifepristona y levonorgestrel: mecanismo de acción]. *Obstet Gynecol*. 2002; **100**:65-71.
- ⁷⁶ Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. *Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function* [Efecto de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel o mifepristona en la función ovárica]. *Contraception*. 2004; **69**:373-7.
- ⁷⁷ Okewole IA, Awojobi AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. *Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle* [Efecto de la administración única de levonorgestrel en el ciclo menstrual]. *Contraception*. 2007; **75**:372-7.
- ⁷⁸ Durand M, Sépala M, del Carmen Cravioto M, Koistinen H, Koistinen R, González-Macedo J, Larrea F. *Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeulin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle* [La administración en la fase folicular tardía de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia, cambia el patrón de secreción de la glicodelina en suero y endometrio durante la fase lútea del ciclo menstrual]. *Contraception*. 2005; **71**:451-7.
- ⁷⁹ do Nascimento JA, Seppala M, Perdigao A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. *In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeulin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration* [Evaluación in vivo de la reacción acrosómica del esperma humano y la expresión de glicodelina-A en el endometrio humano después de la administración de la píldora anticonceptiva de emergencia de levonorgestrel]. *Hum Reprod*. 2007; **22**:2190-5.
- ⁸⁰ Palomino WA, Kohen P, Devoto L. *A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity* [Una dosis única de levonorgestrel en la mitad del ciclo, similar a la de anticoncepción de emergencia, no altera la expresión del ligando de L-selectina o marcadores moleculares de receptividad endometrial]. *Fertil Steril*. 2010; **94**:1589-94.
- ⁸¹ Durand M, Koistinen R, Chirinos M, Rodríguez JL, Zambrano E, Seppälä M, Larrea F. *Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodeulin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception* [Evaluación hormonal y detección de glicodelina

intrauterina en la mitad del ciclo, en mujeres tratadas con levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia]. *Contraception*. 2010; **82**:526-33.

- ⁸² Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. *Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model* [La mifepristona, pero no el levonorgestrel, inhibe la fijación de blastocisto humano a un modelo de cultivo celular endometrial tridimensional in vitro]. *Human Reprod*. 2007; **22**:3031-7.
- ⁸³ Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. *Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model* [Efecto de levonorgestrel y mifepristona en los marcadores de receptividad endometrial en un modelo de cultivo celular endometrial humano tridimensional]. *Fertil Steril*. 2009; **91**:256-64.
- ⁸⁴ Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. *The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception* [Los efectos hormonales y periféricos de d-norgestrel en anticoncepción poscoital]. *Contraception*. 1974; **10**:411-24.
- ⁸⁵ Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. *The effects of levonorgestrel on various sperm functions* [Los efectos de levonorgestrel en diversas funciones del esperma]. *Contraception*. 2002; **66**:453-7.
- ⁸⁶ Davidoff F, Trussell J. *Plan B and the politics of doubt* [Plan B y la política de la duda]. *J Am Med Assoc*. 2006; **296**:1775-8.
- ⁸⁷ Müller AL, Llados CM, Croxatto HB. *Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat* [El tratamiento postcoital con levonorgestrel no interrumpe eventos post-fertilización en ratas]. *Contraception*. 2003; **67**:415-9.
- ⁸⁸ Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. *Postcoital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey Cebus apella* [La administración postcoital de levonorgestrel no interfiere con acontecimientos post-fertilización en el mono del nuevo mundo *Cebus apella*]. *Hum Reprod*. 2004; **19**:1352-6.
- ⁸⁹ Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser, IS. *Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation - a pilot study* [Eficacia de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel administrada antes o después de la ovulación - un estudio piloto]. *Contraception*. 2006; **74**:349-50.
- ⁹⁰ Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. *Emergency contraception - mechanisms of action* [Anticoncepción de emergencia - mecanismos de acción]. *Contraception*. 2013; **87**:300-8.
- ⁹¹ Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, Nieman LK. *Endometrial effects of a single early-luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914* [Efectos endometriales de una dosis única en fase lútea temprana del modulador selectivo del receptor de progesterona CDB-2914]. *Fertil Steril*. 2010; **93**:2035-41.
- ⁹² Berger C, Boggavarapu NR, Menezes J, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. *Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-*

culture system [Efectos del acetato de ulipristal en la implantación del embrión humano y la expresión génica de células endometriales en un sistema de co-cultivo in vitro]. *Hum Reprod.* 2015; **30**:800-11.

⁹³ Protection of Human Subjects [Protección de Sujetos Humanos], 45 C.F.R . Sect. 46.202 (2009).

⁹⁴ Hughes EC (ed), Comité de Terminología, Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, *Obstetric-Gynecologic Terminology [Terminología de Obstetricia y Ginecológica]*. Philadelphia PA: F.A. Davis Company, 1972.

⁹⁵ Statement on Contraceptive Methods [*Declaración sobre métodos anticonceptivos*]. Washington DC: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, julio 1998.

⁹⁶ Díaz S, Cárdenas H, Brandeis A, Miranda P, Salvatierra AM, Croxatto HB. *Relative contributions of anovulation and luteal phase defect to the reduced pregnancy rate of breastfeeding women* [Las contribuciones relativas de la anovulación y la insuficiencia luteínica en la reducción de la tasa de embarazo en mujeres que amamantan]. *Fertil Steril.* 1992; **58**:498-503.

⁹⁷ Lewis PR, Brown JB, Renfree MB, Short RV. *The resumption of ovulation and menstruation in a well-nourished population of women breastfeeding for an extended period of time* [La reanudación de la ovulación y la menstruación en una población de mujeres bien nutridas que amamantan durante un período prolongado de tiempo]. *Fertil Steril.* 1991; **55**:529-36.

⁹⁸ Brown JB, Harrisson P, Smith MA. *A study of returning fertility after childbirth and during lactation by measurement of urinary oestrogen and pregnanediol excretion and cervical mucus production* [Un estudio sobre el retorno de la fertilidad después del parto y durante la lactancia mediante la medición de estrógenos en orina, de pregnandiol en excreción y de producción de moco cervical]. *J Biosoc Science.* 1985; **9**(Supl):5-23.

⁹⁹ Gray RH, Campbell OM, Apelo R, Eslami SS, Zetur H, Ramos RM, Gehret JC, Labbok MH. *Risk of ovulation during lactation* [Riesgo de ovulación durante la lactancia]. *Lancet.* 1990; **335**:25-9.

¹⁰⁰ Centers for Disease Control and Prevention [Centros para el Control y Prevención de Enfermedades]. *U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use* [Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en los EE. UU.], 2010. *MMWR* 2010; **59**:1-85.

¹⁰¹ Webb A, Taberner D. *Clotting factors after emergency contraception* [Factores coagulantes después de anticoncepción de emergencia]. *Adv Contraception.* 1993; **9**:75-82.

¹⁰² Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. *Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception* [Grupo de Trabajo sobre Métodos Post-ovulatorios de Regulación de la Fertilidad. Eficacia y efectos secundarios del levonorgestrel postcoital inmediato usado de forma repetida para anticoncepción]. *Contraception.* 2000; **61**:303-8.

¹⁰³ Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf. Fecha de acceso: 17 de agosto de 2010.

¹⁰⁴ Jesam C, Cochon L, Salvatierra AM, Williams A, Kapp N, Levy-Gompel D, Brache V. *A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate* [Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico para evaluar la

farmacodinámica y la seguridad del uso repetido de 30 mg de acetato de ulipristal]. *Contraception*. 2016; **93**:310-16.

- ¹⁰⁵ Jatlaoui TC, Riley H, Curtis KM. *Safety data for levonorgestrel, ulipristal acetate and Yuzpe regimens for emergency contraception* [Datos de seguridad para los regímenes de levonorgestrel, acetato de ulipristal y Yuzpe para anticoncepción de emergencia]. *Contraception*. 2016; **93**:93-212.
- ¹⁰⁶ Trussell J, Ellertson C, Stewart F. *The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception* [La eficacia del método Yuzpe de anticoncepción de emergencia]. *Fam Plann Perspect*. 1996; **28**:58-64, 87.
- ¹⁰⁷ Raymond EG, Creinin MD, Barnhart KT, Lovvorn AE, Rountree W, Trussell J. *Meclizine for prevention of nausea associated with emergency contraceptive pills: a randomized trial* [Meclizina para la prevención de náuseas asociadas con las píldoras anticonceptivas de emergencia: un ensayo aleatorio]. *Obstetrics and Gynecology*. 2000; **95**:271-7.
- ¹⁰⁸ Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. *Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills* [Patrones de sangrado después del uso de las píldoras anticonceptivas de emergencia de levonorgestrel]. *Contraception*. 2006; **73**:376-81. Erratum. *Contraception*. 2006; **74**:349-50. Erratum. *Contraception*. 2007; **75**:476-7.
- ¹⁰⁹ Gainer E, Kenfack B, Mboudou E, Doh AS, Bouyer J. *Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception* [Patrones de sangrado menstrual después de anticoncepción de emergencia con levonorgestrel]. *Contraception*. 2006; **74**:118-24.
- ¹¹⁰ Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. *Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function* [Administración de levonorgestrel en anticoncepción de emergencia: patrón de sangrado y función pituitaria-ovaria]. *Contraception*. 2008; **77**: 328-32.
- ¹¹¹ Zhang L, Chen J, Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. *Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study* [Resultados en el embarazo luego del fallo del anticonceptivo de emergencia de levonorgestrel solo: un estudio de cohorte prospectivo]. *Hum Reprod*. 2009; **24**:1605-11.
- ¹¹² Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. *Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis* [Efectos genitales en el feto de la exposición a la hormona del sexo en el primer trimestre: un meta-análisis]. *Obstet Gynecol*. 1995; **85**:141-9.
- ¹¹³ Bracken MB. *Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies* [Anticoncepción oral y malformaciones congénitas en la descendencia: una revisión y meta-análisis de los estudios prospectivos]. *Obstet Gynecol*. 1990; **76**:552-7.
- ¹¹⁴ Simpson JL, Phillips OP. *Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations* [Espermicidas, anticonceptivos hormonales y malformaciones congénitas]. *Adv Contraception*. 1990; **6**:141-67.
- ¹¹⁵ Food and Drug Administration. *Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception* [Medicamentos con receta; ciertos anticonceptivos

orales combinados para uso como anticonceptivo poscoital de emergencia]. *Federal Regist.* 1997; **62**:8610- 2.

¹¹⁶ Trussell J, Hedley A, Raymond E. *Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs [letter]* [Embarazo ectópico tras el uso de PAEs de solo progestina (carta)]. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2003; **29**:249.

¹¹⁷ Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Haoping Z. *Ectopic pregnancy and emergency contraception: a systematic review* [Embarazo ectópico y anticoncepción de emergencia: una revisión sistemática]. *Obstet Gynecol.* 2010; **115**:1263-6.

¹¹⁸ Gainer E, Massai R, Lillo S, Reyes V, Forcelledo ML, Caviedes R, Villarroel C, Bouyer J. *Levonorgestrel pharmacokinetics in plasma and milk of lactating women who take 1.5 mg for emergency contraception* [Farmacocinética del levonorgestrel en plasma y leche de mujeres lactantes que toman 1.5 mg para anticoncepción de emergencia]. *Hum Reprod.* 2007; **22**:1578-84.

¹¹⁹ Polakow-Farkash S, Gilad O, Merlob P, Stahl B, Yogeve Y, Klinger G. *Levonorgestrel used for emergency contraception during lactation - A prospective observational cohort study on maternal and infant safety* [Levonorgestrel utilizado como anticonceptivo de emergencia durante la lactancia - Un estudio de cohorte prospectivo observacional sobre seguridad infantil y materna]. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; **26**:219-21.

¹²⁰ Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Use of Ulipristal Acetate (ellaOne®) in Breastfeeding Women. Update from the Clinical Effectiveness Unit* [Uso de acetato de ulipristal (ellaOne®) en mujeres que amamantan. Actualización de la Unidad de Efectividad Clínica]. Marzo de 2013.

¹²¹ Guerts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. *Summary of Drug Interactions with Oral Contraceptives* [Resumen de Interacciones de otros medicamentos con los anticonceptivos orales]. Carnforth, Inglaterra: Parthenon Publishing Group, Ltd., 1993.

¹²² Cameron ST, Berger C, Michie L, Klipping C, Gemzell-Danielsson K. *The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when 'quickstarting' a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study* [Los efectos sobre la actividad ovárica del acetato de ulipristal con el inicio concomitante e inmediato (Quickstart) de la píldora anticonceptiva oral combinada: un estudio aleatorizado, de brazos paralelos, doble ciego, prospectivo, controlado con placebo]. *Hum Reprod.* 2015; **30**:1566-72.

¹²³ Brache V, Cochon L, Duijkers IJM, et al. *A prospective, randomised pharmacodynamic study of quick-starting desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception* [Un estudio prospectivo, aleatorizado farmacodinámico del inicio concomitante e inmediato (Quickstart) con la píldora de solo progestina de desogestrel, después del uso de acetato de ulipristal para anticoncepción de emergencia]. *Hum Reprod.* 2015, imprenta. Imprenta. Epub 2015 23 de setiembre.

¹²⁴ Trussell J, Bull J, Koenig J, Bass M, Allina A, Gamble VN. *Call 1-888-NOT-2-LATE: promoting emergency contraception in the United States* [Llame al 1-888-NOT-2-LATE: promoción de la anticoncepción de emergencia en los Estados Unidos]. *J Am Med Wom Assoc.* 1998; **53** (Supl

2):247- 50.

- ¹²⁵Trussell J, Koenig J, Vaughan B, Stewart F. *Evaluation of a media campaign to increase knowledge about emergency contraception* [Evaluación de una campaña mediática para incrementar el conocimiento sobre la anticoncepción de emergencia]. *Contraception*. 2001; **63**:81-7
- ¹²⁶Patel A, Tilmon S, Bhogireddy V, Chor J, Patel D, Keith L. *Emergency contraception after sexual assault: changes in provision from 2004 to 2009* [Anticoncepción de emergencia después de un asalto sexual: cambios en el suministro de 2004 a 2009]. *J Reprod Med*. 2012; **57**:98-104.
- ¹²⁷Goyal M, Zhao H, Mollen C. *Exploring emergency contraception knowledge, prescription practices, and barriers to prescription for adolescents in the emergency department* [Análisis del conocimiento sobre anticoncepción de emergencia, prácticas de prescripción y barreras a la prescripción para adolescentes en el servicio de urgencias]. *Pediatrics*. 2009; **123**:765-70.
- ¹²⁸Kavanaugh ML, Saladino RA, Gold MA. *Emergency contraception services for adolescents: a National Survey of Children's Hospital Emergency Department Directors* [Servicios de anticoncepción de emergencia para adolescentes: Encuesta Nacional entre Directores de Servicios de Urgencias de Hospitales de Niños]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; **22**:111-9.
- ¹²⁹Goldenring JM, Allred G. *Post-rape care in hospital emergency rooms* [Atención post-violación en salas de emergencia]. *Am J Public Health*. 2001; **91**:1169-70.
- ¹³⁰Stewart FH, Trussell J. *Prevention of pregnancy resulting from rape: A neglected preventive health measure* [Prevención de los embarazos resultantes de violación: una medida sanitaria preventiva, olvidada]. *Am J Prev Med*. 2000; **19**:228-9.
- ¹³¹A *national protocol for sexual assault medical forensic examinations* [Un protocolo nacional para exámenes médicos forenses en casos de asalto sexual]. Washington DC: Ministerio de Justicia, 2004.
- ¹³²*National Standards to Prevent, Detect, and Respond to Prison Rape* [Estándares nacionales para prevenir, detectar y responder a la violación en prisiones]. Disponible en http://www.ojp.usdoj.gov/programs/pdfs/prea_final_rule.pdf. Fecha de acceso: 24 de mayo de 2012.
- ¹³³A *national protocol for sexual assault medical forensic examinations* [Un protocolo nacional para exámenes médicos forenses en caso de asalto sexual], Segunda Edición. Washington D.C.: Ministerio de Justicia, 2013.
- ¹³⁴Centro Fármacoeconómico del Ministerio de Defensa. Acta de la Sesión del Comité sobre Farmacias y Asuntos Terapéuticos del Ministerio de Defensa, celebrada el 8 de mayo de 2002. Disponible en http://www.tricare.mil/pharmacy/PT_Cmte/PT_C/May_02_PT_Minutes.pdf. Fecha de acceso: 16 de noviembre de 2009.
- ¹³⁵Maze R. *Emergency contraception still available* [La anticoncepción de emergencia todavía está disponible]. *Marine Corps Times*, 30 de abril de 2007. Disponible en www.marinecorpstimes.com/news/2007/04/military_emergency_contraceptives_070430w/. Fecha de acceso: 7 de junio de 2010.

- ¹³⁶ Centro Fármaco-económico del Ministerio de Defensa. Acta de la Sesión del Comité sobre Farmacias y Asuntos Terapéuticos del Ministerio de Defensa, celebrado en Noviembre de 2009. Disponible en http://www.tricare.mil/Pharmacy/PT_Cmte/2010/PT%20Minutes%20-Nov%202009%20-%20signed.pdf. Fecha de acceso: 7 junio de 2010.
- ¹³⁷ Marston C, Meltzer H, Majeed A. *Impact on contraceptive practice of making emergency hormonal contraception available over the counter in Great Britain: repeated cross sectional surveys* [Impacto en la práctica anticonceptiva de facilitar la disponibilidad de anticoncepción hormonal de emergencia sin receta médica en Gran Bretaña: estudios transversales repetidos]. *Br Med J*. 2005; **331**:271-3.
- ¹³⁸ Moreau C, Bajos N, Trussell J. *The impact of pharmacy access to emergency contraceptive pills in France* [Impacto del acceso en farmacia de las píldoras anticonceptivas de emergencia en Francia]. *Contraception*. 2006; **73**:602-8.
- ¹³⁹ Glasier A, Baird D. *The effects of self-administering emergency contraception* [Efectos de la auto-administración de anticoncepción de emergencia]. *N Engl J Med*. 1998; **339**:1-4.
- ¹⁴⁰ Raine T, Harper C, Leon K, Darney P. *Emergency contraception: advance provision in a young, high-risk clinic population* [Anticoncepción de emergencia: suministro por adelantado en una población joven de alto riesgo desde el punto de vista clínico]. *Obstet Gynecol*. 2000; **96**:1-7.
- ¹⁴¹ Hazari K. *Use of emergency contraception by women as a back-up method* [Uso de la anticoncepción de emergencia por mujeres como un método de respaldo]. *Health Popul*. 2000; **23**:115-22.
- ¹⁴² Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. *Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception - a randomized trial* [Suministro adelantado de la anticoncepción de emergencia: efecto sobre uso y anticoncepción habitual - un ensayo aleatorio]. *Obstet Gynecol*. 2003; **102**:8-16.
- ¹⁴³ Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. *The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors* [Efectos del suministro adelantado de la anticoncepción de emergencia en los comportamientos sexuales y anticonceptivos de mujeres adolescentes]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004; **17**:87-96.
- ¹⁴⁴ Lo SS, Fan SYS, Ho PC, Glasier AF. *Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behavior: a randomized controlled trial* [Efecto del suministro adelantado de anticoncepción de emergencia en el comportamiento anticonceptivo de mujeres: un ensayo controlado aleatorizado]. *Hum Reprod*. 2004; **19**:2404-10.
- ¹⁴⁵ Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, Darney PD. *Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial* [Acceso directo a la anticoncepción de emergencia a través de farmacias y efecto sobre embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual: un ensayo controlado aleatorizado]. *J Am Med Assoc*. 2005; **293**:54-62.
- ¹⁴⁶ Hu X, Cheng L, Hua X, Glasier A. *Advanced provision of emergency contraception to postnatal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial* [El suministro adelantado de anticoncepción de emergencia a mujeres después del parto en China

no marca ninguna diferencia en las tasas de aborto: un ensayo controlado aleatorizado]. *Contraception*. 2005; **72**:111-6.

- ¹⁴⁷ Belzer M, Sanchez K, Olson J, Jacobs AM, Tucker D. *Advance supply of emergency contraception: a randomized trial in adolescent mothers* [Suministro adelantado de anticoncepción de emergencia: un ensayo aleatorizado en madres adolescentes]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005; **18**:347-54.
- ¹⁴⁸ Trussell J, Raymond E, Stewart FH. Re: *advance supply of emergency contraception (Letter to the editor)* [Re: suministro adelantado de anticoncepción de emergencia (Carta al Editor)]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006; **19**:251.
- ¹⁴⁹ Walsh TL, Frezieres RG. *Patterns of emergency contraception use by age and ethnicity from a randomized trial comparing advance provision and information only* [Patrones de uso de la anticoncepción de emergencia según edad y etnicidad, de un ensayo aleatorio que compara la provisión por adelantado y únicamente información]. *Contraception*. 2006; **74**:110-7.
- ¹⁵⁰ Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van Der Pol B. *Impact of increased access to emergency contraceptive pills: a randomized controlled trial* [Impacto de un mayor acceso a las píldoras anticonceptivas de emergencia: un ensayo controlado aleatorizado]. *Obstet Gynecol*. 2006; **108**:1098-106.
- ¹⁵¹ Ekstrand M, Larsson M, Darj E, Tydén T. *Advance provision of emergency contraceptive pills reduces treatment delay: a randomised controlled trial among Swedish teenage girls* [El suministro por adelantado de las píldoras anticonceptivas de emergencia reduce el retraso en el tratamiento: un ensayo controlado aleatorio entre adolescentes suecas]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; **87**:354-9.
- ¹⁵² Schwarz EB, Gerbert B, Gonzales R. *Computer-assisted provision of emergency contraception: a randomized controlled trial* [Suministro asistido por computadora de anticoncepción de emergencia: un ensayo controlado aleatorizado]. *J Gen Intern Med*. 2008; **23**:794-9.
- ¹⁵³ Shaaban OM, Hassen SG, Nour SA, Kames MA, Yones EM. *Emergency contraceptive pills as a backup for lactational amenorrhea method (LAM) of contraception: a randomized controlled trial* [Las píldoras anticonceptivas de emergencia como respaldo para el método anticonceptivo de amenorrea de la lactancia (MELA): un ensayo controlado aleatorizado]. *Contraception*. 2013; **87**:363-9.
- ¹⁵⁴ Ekstrand M, Tydén T, Darj E, Larsson M. *Twelve-month follow-up of advance provision of emergency contraception among teenage girls in Sweden - a randomized controlled trial* [Doce meses de seguimiento del suministro por adelantado de anticoncepción de emergencia entre adolescentes en Suecia - un ensayo controlado aleatorizado]. *Ups J Med Sci*. 2013; **118**:271-5.
- ¹⁵⁵ Graham A, Moore L, Sharp D, Diamond I. *Improving teenagers' knowledge of emergency contraception: cluster randomized controlled trial of a teacher led intervention* [Mejorar el conocimiento sobre anticoncepción de emergencia de adolescentes: ensayo controlado aleatorizado de una intervención dirigida por un maestro]. *Br Med J*. 2002; **234**:1179-84.
- ¹⁵⁶ Raymond EG, Weaver MA. *Effect of an emergency contraceptive pill intervention on pregnancy risk behavior* [Efecto de una intervención con la píldora anticonceptiva de emergencia en el

- comportamiento de riesgo de embarazo]. *Contraception*. 2008; **77**:333-6.
- ¹⁵⁷ Weaver MA, Raymond EG, Baecher L. *Attitude and behavior effects in a randomized trial of increased access to emergency contraception* [Efectos en la actitud y el comportamiento en un ensayo aleatorizado de mayor acceso a anticoncepción de emergencia.]. *Obstet Gynecol*. 2009; **113**:107-16.
- ¹⁵⁸ Baecher L, Weaver MA, Raymond EG. *Increased access to emergency contraception: why it may fail*. [Mayor acceso a anticoncepción de emergencia: por qué puede fallar.] *Hum Reprod*. 2009; **24**:815-9.
- ¹⁵⁹ Atkins D. *Association between increased availability of emergency contraceptive pills and the sexual and contraceptive behaviors of women* [Asociación entre el aumento de la disponibilidad de pastillas de anticoncepción de emergencia y los comportamientos sexuales y anticonceptivos de las mujeres]. *Journal of Public Health Policy*. 2014. (Epub antes de su publicación).
- ¹⁶⁰ Atkins D, Bradford WD. *Association between increased emergency contraception availability and risky sexual practices* [Asociación entre el aumento de la disponibilidad de la anticoncepción de emergencia y las prácticas sexuales de riesgo]. (17 de mayo de 2014). Disponible en SSRN: <http://ssrn.com/abstract=2438270>.
- ¹⁶¹ Atkins D, Bradford WD. *The effect of changes in state and federal policy for non-prescription access to emergency contraception on youth contraceptive use: a difference-in-difference analysis across New England states* [El efecto de los cambios en las políticas estatales y federales para el acceso sin receta a anticoncepción de emergencia en el uso de anticonceptivos de jóvenes: un análisis de diferencias en diferencias entre los estados de Nueva Inglaterra]. *Contemporary Economic Policy*, en la imprenta.
- ¹⁶² Raymond EG, Trussell J, Polis C. *Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review* [Efecto poblacional de un mayor acceso a la pastilla de anticoncepción de emergencia: una revisión sistemática]. *Obstet Gynecol*. 2007; **109**:181-8.
- ¹⁶³ Polis CB, Grimes DA, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC,. *Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review)* [Suministro por adelantado de anticoncepción de emergencia para prevenir el embarazo (revisión completa)]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Emisión 3.
- ¹⁶⁴ Glasier A, Fairhurst K, Wyke S, Ziebland S, Seaman P, Walker J, Lakha F. *Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates* [El suministro adelantado de anticoncepción de emergencia no reduce las tasas de aborto]. *Contraception*. 2004; **69**:361-6.
- ¹⁶⁵ Gross T, Lafourche J, Low C. *What happens the morning after? The costs and benefits of expanding access to emergency contraception* [¿Qué ocurre la mañana siguiente? Los costos y beneficios de la ampliación del acceso a anticoncepción de emergencia]. *J Policy Anal Manage*. 2014; **33**:70-93.
- ¹⁶⁶ Cintia I, Johansen MS. *The effect of Plan B on teen abortions: evidence from the 2006 FDA ruling* [El efecto de Plan B en abortos adolescentes: evidencia de la decisión de la FDA 2006]. *Contemp Econ Policy*. 2015; **33**:418-433.

- ¹⁶⁷ Ellertson C, Trussell J, Stewart F, Winikoff B. *Should emergency contraceptive pills be available without prescription?* [¿Debería las píldoras anticonceptivas de emergencia estar disponibles sin receta?]. *J Am Med Wom Assoc.* 1998; **53**(Supl 2):226-9, 232.
- ¹⁶⁸ Grimes DA, Raymond EG, Scott Jones B. *Emergency contraception over-the-counter: the medical and legal imperatives* [Anticoncepción de emergencia sin receta: los imperativos médicos y legales]. *Obstet Gynecol.* 2001; **98**:151-5.
- ¹⁶⁹ Association of Reproductive Health Professionals. *ARHP Sign-on letter: Switch status of emergency contraceptive from Rx to OTC* [Asociación de Profesionales de la Salud Reproductiva. Carta para recabar firmas de ARHP: Cambien el status de la anticoncepción de emergencia para que no sea necesaria la receta médica]. Disponible en http://arhp.org/uploadDocs/ec_signon.pdf. Fecha de acceso: 15 junio de 2010.
- ¹⁷⁰ *Decision process to deny initial application for over-the-counter marketing of the emergency contraceptive drug Plan B was unusual. Washington DC* [El proceso de decisión para denegar la solicitud inicial de venta sin receta del medicamento de anticoncepción de emergencia Plan B, fue inusual. Washington D.C.]: Oficina de Responsabilidad Gubernamental, 2004. Disponible en <http://purl.access.gpo.gov/GPO/LPS66189>. Fecha de acceso: 7 junio de 2010.
- ¹⁷¹ Wood AJJ, Drazen JM, Greene MF. *A sad day for science at the FDA* [Un día triste para la ciencia en la FDA]. *N Engl J Med.* 2005; **353**:1197-8.
- ¹⁷² Decisión disponible en: <http://www.nylj.com/nylawyer/adcifs/decisions/032409korman.pdf>.
- ¹⁷³ Decisión disponible en: <https://www.nycourts.gov/sites/default/files/opinions/Tummino%20SJ%20memo.pdf>
- ¹⁷⁴ Decisión disponible en: <https://www.nycourts.gov/sites/default/files/opinions/12cv763MemoOrder5102013.pdf>
- ¹⁷⁵ Carta disponible en: <http://www.scribd.com/doc/147020358/Letter-to-Korman-Re-Compliance-After-Denial-of-Stay-Rev-Final-Copy>
- ¹⁷⁶ Memorando disponible en: <http://www.justiceonline.org/docs/court-memorandum-tummino.pdf>
- ¹⁷⁷ Trussell J, Guthrie KA. *Talking straight about emergency contraception* [Hablando claramente sobre anticoncepción de emergencia]. *J Fam Plan Reprod Health Care.* 2007; **33**:139-42.
- ¹⁷⁸ Wells ES, Hutchings J, Gardiner JS, Winkler JL, Fuller DS, Downing D, Shafer R. *Using pharmacies in Washington State to expand access to emergency contraception* [El uso de las farmacias en el estado de Washington para ampliar el acceso a anticoncepción de emergencia]. *Fam Plann Perspect.* 1998; **30**:288-90.
- ¹⁷⁹ Gardner JS, Hutchings J, Fuller TS, Downing D. *Increasing access to emergency contraception through community pharmacies: lessons from Washington State* [Ampliar el acceso a anticoncepción de emergencia a través de farmacias comunitarias: lecciones del estado de Washington]. *Fam Plann Perspect.* 2001; **33**:172-5.
- ¹⁸⁰ Marciante KD, Gardner JS, Veenstra DL, Sullivan SD. *Modeling the cost and outcomes of*

pharmacist-prescribed emergency contraception [Modelar el costo y los resultados del anticonceptivo de emergencia prescrito por farmacéuticos]. *Am J Public Health*. 2001; **91**: 1443-5.

- ¹⁸¹ Batur P, Cleland K, McNamara M, Wu J, Pickle S, EC Survey Group. *Emergency contraception: A multispecialty survey of clinician knowledge and practices* [Anticoncepción de emergencia: una encuesta de varias especialidades de conocimientos y prácticas clínicas]. *Contraception* 2016; **93**:145-52.
- ¹⁸² Bullock H, Steele S, Kurata N, et al. *Pharmacy access to ulipristal acetate in Hawaii: Is a prescription enough?* [Acceso a acetato de ulipristal vía farmacia en Hawaí. ¿La receta es suficiente?] *Contraception* 2015; **92**:388-9.
- ¹⁸³ Trussell J, Leveque JA, Koenig JD, London R, Borden S, Henneberry J, LaGuardia KD, Stewart F, Wilson TG, Wysocki S, Strauss M. *The economic value of contraception: a comparison of 15 methods* [El valor económico de la anticoncepción: una comparación de 15 métodos]. *Am J Public Health*. 1995; **85**:494-503.
- ¹⁸⁴ Trussell J, Koenig J, Ellertson C, Stewart F. *Preventing unintended pregnancy: the cost- effectiveness of three methods of emergency contraception* [Prevención del embarazo no deseado: costo-efectividad de tres métodos de anticoncepción de emergencia]. *Am J Public Health*. 1997; **87**:932-7.
- ¹⁸⁵ Trussell J, Koenig J, Stewart F, Darroch JE. *Medical care cost savings from adolescent contraceptive use* [Ahorros en los costos de atención médica del uso de anticonceptivos en adolescentes]. *Fam Plann Perspect*. 1997; **29**:248-55, 295.
- ¹⁸⁶ Trussell J, Wiebe E, Shochet T, Guilbert É. *Cost savings from emergency contraceptive pills in Canada* [Ahorro de costes de las píldoras anticonceptivas de emergencia en Canadá]. *Obstet Gynecol*. 2001; **97**:789-93.
- ¹⁸⁷ Trussell J, Shochet T. *Cost-effectiveness of emergency contraceptive pills in the public sector in the USA* [Costo-efectividad de las píldoras anticonceptivas de emergencia en el sector público en los EE. UU.]. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2003; **3**:433-40.
- ¹⁸⁸ Trussell J, Calabretto H. *Cost savings from use of emergency contraceptive pills in Australia* [Ahorros en los costos por el uso de las píldoras anticonceptivas de emergencia en Australia]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; **45**:308-11.
- ¹⁸⁹ Foster DG, Rostovtseva DP, Brindis CD, Biggs MA, Hulett D, Darney PD. *Cost savings from the provision of specific methods of contraception in a publicly funded program* [El ahorro que supone el suministro de métodos específicos de anticoncepción en un programa financiado con fondos públicos]. *Am J Public Health*. 2009; **99**:446-51.
- ¹⁹⁰ Foster DG, Raine TR, Brindis C, Rostovtseva DP, Darney PD. *Should providers give women advance provision of emergency contraceptive pills? A cost-effectiveness analysis* [Deberían los proveedores dar a las mujeres un suministro adelantado de píldoras anticonceptivas de emergencia? Un análisis de costo-efectividad]. *Womens Health Issues*. 2010; **20**:242-7.
- ¹⁹¹ Bayer LL, Edelman AB, Caughey AB, Rodriguez MI. *The price of emergency contraception in the*

United States: what is the cost-effectiveness of ulipristal acetate versus single-dose levonorgestrel? [El precio de la anticoncepción de emergencia en los Estados Unidos: ¿cuál es la costo-eficacia del acetato de ulipristal frente al levonorgestrel de dosis única?] *Contraception*, 2013; **87**:385-90.

- ¹⁹² Brown SS, Eisenberg L (eds). *The Best Intentions: Unintended Pregnancy and the Well-Being of Children and Families* [Las mejores intenciones: embarazos no deseados y el bienestar de niños y familias]. Washington DC: National Academy Press, 1995.
- ¹⁹³ Moreau C, Trussell J, Bajos N. *The determinants and circumstances of use of emergency contraceptive pills in France in the context of direct pharmacy access* [Factores determinantes y circunstancias del uso de las píldoras anticonceptivas de emergencia en Francia en el marco del acceso directo en farmacia]. *Contraception*. 2006; **74**:476-82.

Tabla 1. Píldoras que pueden ser utilizadas como anticonceptivos de emergencia en los Estados Unidos^a

Marca	Compañía	Píldoras por dosis ^b	Etinilestradiol por dosis (μg)	Levonorgestrel por dosis (mg) ^c
Píldoras de antiprogestina: ingerir una píldora				
ella ^d	Actavis	1 píldora blanca	0	0
Píldoras de progestina sola: ingerir una dosis^b				
Plan B One-Step	Teva	1 píldora blanca	0	1.5
Píldoras genéricas de dosis única (incluyendo My Way, Next Choice One Dose, Take Action y AfterPill)	Varios	1 píldora	0	1.5
Píldoras combinadas de estrógeno y progestina: ingerir dos dosis en un intervalo de 12 horas				
Altavera	Sandoz	4 píldoras de color durazno	120	0.60
Amethia	Actavis	4 píldoras blancas	120	0.60
Amethia Lo	Actavis	5 píldoras blancas	100	0.50
Amethyst	Actavis	6 píldoras blancas	120	0.54
Aubra	Afaxis	5 píldoras blancas	100	0.50
Aviane	Teva	5 píldoras anaranjadas	100	0.50
Camrese	Teva	4 píldoras de color azul verdoso claro	120	0.60
CamreseLo	Teva	5 píldoras anaranjadas	120	0.50
Chateal	Afaxis	4 píldoras blancas	120	0.60
Cryselle	Teva	4 píldoras blancas	120	0.60
Enpresse	Teva	4 píldoras anaranjadas	120	0.50
Introvale	Sandoz	4 píldoras de color durazno	120	0.60
Jolessa	Teva	4 píldoras rosadas	120	0.60
Lessina	Teva	5 píldoras rosadas	100	0.50
Levora	Actavis	4 píldoras blancas	120	0.60
Lo/Ovral	Akrimax	4 píldoras blancas	120	0.60
LoSeasonique	Teva	5 píldoras anaranjadas	100	0.50
Low-Ogestrel	Actavis	4 píldoras blancas	120	0.60
Lutera	Actavis	5 píldoras blancas	100	0.50
Lybrel	Wyeth	6 píldoras amarillas	120	0.54
Nordette	Teva	4 píldoras de color naranja claro	120	0.60

Ogestrel	Actavis	2 píldoras blancas	100	0.50
Portia	Teva	4 píldoras rosadas	120	0.60
Quasense	Actavis	4 píldoras blancas	120	0.60
Seasonale	Teva	4 píldoras rosadas	120	0.60
Seasonique	Teva	4 píldoras de color azul - verde claro	120	0.60
Sronyx	Actavis	5 píldoras blancas	100	0.50
Trivora	Actavis	4 píldoras rosadas	120	0.50

Notas:

^a Las píldoras anticonceptivas orales mencionadas anteriormente han sido declaradas seguras y eficaces para uso como pastillas de anticoncepción de emergencia (PAE) por la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Los productos de anticoncepción de emergencia (AE) de una sola píldora (como *Plan B One-Step*, *Next Choice One Dose*, *My Way* y *Take Action*) son de venta libre sin restricciones. Sólo *ella* se vende con receta médica sin importar la edad. Fuera de los Estados Unidos, más de 100 productos son empaquetados, etiquetados y comercializados específicamente como anticonceptivos de emergencia. Las PAEs de levonorgestrel sola son de venta libre (ya sea *over-the-counter* o *behind-the-counter*, pero sin necesidad de obtener una receta médica) en 60 países. Para ver un directorio mundial de píldoras que se pueden utilizar como anticonceptivo de emergencia, visite <http://ec.princeton.edu/worldwide/default.asp#country>.

^b Los prospectos de productos de AE de LNG de una sola píldora (incluyendo *Plan B One-Step*, *Next Choice One Dose*, *My Way* y *Take Action*) indican ingerir la píldora dentro de las 72 horas después de las relaciones sexuales sin protección. La investigación ha demostrado que aún son efectivas cuando se usan dentro de las 96 horas después de las relaciones sexuales sin protección. El prospecto de *Levonorgestrel Tablets* indica ingerir una píldora dentro de las 72 horas después de la relación sexual sin protección y otra píldora 12 horas después. La investigación ha demostrado que ambas píldoras pueden ser ingeridas al mismo tiempo, sin disminuir la eficacia y sin aumentar los efectos secundarios, y que son efectivas cuando se utilizan dentro de las 96 horas después de la relación sexual sin protección.

^c La progestina en *Cryselle*, *Lo/Ovral*, *Low-Ogestrel* y *Ogestrel* es norgestrel, que contiene dos isómeros, de los cuales sólo uno (el levonorgestrel) es bioactivo; la cantidad de norgestrel en cada tableta es el doble de la cantidad de levonorgestrel.

^d *ella* contiene 30 mg de acetato de ulipristal.