

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 29-Nº 3-2005

Dirección Internet: http://www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional_farmacia.htm

SUMARIO

- Novedades en anticoncepción hormonal.
- Uso de fentanilo en pacientes oncológicos terminales.
- Nuevos principios activos: Efalizumab, Solifenacina.
- Informaciones de interés: Medidas adoptadas en Farmacovigilancia.

Novedades en anticoncepción hormonal

López de Castro F^a
Lombardía Prieto J^b

RESUMEN

■ En los últimos años han aparecido gran número de novedades en anticoncepción hormonal. La drospirenona es un nuevo progestágeno sintético con actividad antimineralocorticoide que teóricamente contrarresta la tendencia a retener sodio y agua del etinilestradiol (EE) y evita la ganancia ponderal.

Entre las nuevas vías de administración de anticonceptivos combinados destacan los parches transdérmicos con norelgestromina y etinilestradiol que, al evitar el primer paso hepático, consigue una mayor biodisponibilidad, lo que permite dosis menores y menos efectos secundarios. Además, por su comodidad, favorece la adhesión al tratamiento. Otra vía novedosa es el anillo vaginal (con etinilestradiol y etonogestrel) con alta eficacia anticonceptiva y buen control del ciclo.

En cuanto a la anticoncepción con progestágenos solos, indicada en caso de contraindicación a estrógenos, disponemos ya de una píldora oral con desogestrel, un progestágeno de tercera generación con escasa acción androgénica; de un DIU con levonorgestrel y de implantes subdérmicos con etonogestrel o levonorgestrel, que proporcionan anticoncepción efectiva y duradera.

También es relativamente novedosa la pauta de anticoncepción de emergencia con levonorgestrel en dosis única de 1,5 mg o bien dos dosis de 0,75 mg con un intervalo de doce horas entre ambas.

PALABRAS CLAVE: Contracepción. Drospirenona. Implantes anticonceptivos. Anticoncepción postcoital.

Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 57-68.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la prevención de embarazos no deseados es considerada una de las principales medidas preventivas dentro de un sistema sanitario desarrollado. Ya en 1984, el Programa Euro/OMS de Sexualidad y

ABSTRACT

■ In the last years great number of innovations have appeared in hormonal contraception. Drospirenone is a new synthetic progestagen with activity antimineralocorticoid that theoretically offsets the trend to retain sodium and water of ethylenestradiol (EE) and to avoid the ponderal profit.

Between the new routes of administration of contraceptives we have the patches with norelgestromin and EE that, on having avoided the first hepatic step, obtains a major biological availability, which allows minor doses and fewer side effects. Besides, for its comfort, it favors the compliance with the treatment.

Another novel route is the vaginal ring (with EE and etonogestrel) with high contraceptive efficiency and good control of the cycle.

As for the contraception with progestagen-only, indicated in case of contraindication to oestrogens, we have already an oral pill with desogestrel, a third generation progestagen with scanty androgenic action; a intrauterine devices with levonorgestrel, and subdermal implants with etonogestrel or levonorgestrel, that provide effective and large contraception.

Also the guideline of emergency contraception with levonorgestrel in the only dose of 1,5 mg or two doses of 0,75 mg, with an interval of twelve hours between both, is relatively novel.

KEY WORDS: Contraception. Drospirenone. Contraceptive devices. Postcoital contraception.

Planificación Familiar incluyó entre sus objetivos la planificación familiar para incrementar la calidad de vida de las personas. De igual modo, la U.S. Preventive Services Task Force recomienda el consejo periódico sobre anticoncepción a todas las personas en riesgo de embarazo no deseado.

Aunque la cifra de embarazos no deseados es muy difícil de cuantificar, los datos existentes sobre interrupción voluntaria del embarazo (IVE), en aumento en

^a Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

^b Especialista en Ginecología y Obstetricia.
SESCAM. Toledo.

los últimos años, indican una evolución negativa en nuestro país. Así, a modo de ejemplo, basta mencionar que la tasa de IVE en menores de 19 años ha pasado del 3,89 por mil en 1993 al 9,28 en el 2002, estimándose unos 18.000 embarazos anuales en este grupo de edad. En general, se calcula que hay un 7,2% de mujeres en riesgo de embarazo no deseado.

En los últimos años hemos asistido a un gran número de novedades en anticoncepción, sobre todo en anticoncepción hormonal (AH). Estas novedades se concentran en nuevos progestágenos, dosis bajas o ultrabajas de estrógenos y nuevas formas de administración que facilitan el cumplimiento de la mujer y, en consecuencia, una mayor efectividad del método.

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS

Las principales novedades en este campo, además de las nuevas vías de administración que posteriormente comentaremos, han sido la reducción progresiva de la dosis de estrógenos y la aparición de nuevos progestágenos con un mejor perfil de efectos secundarios y beneficios adicionales.

• ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS DE BAJA DOSIS

Según la cantidad de estrógenos que contengan, los anticonceptivos orales combinados (ACOC) pueden ser de dosis *media* (con 40-50 µg de etinilestradiol -EE-), empleados sólo en situaciones puntuales o como anticoncepción de emergencia, *baja* (≤ 35 µg de EE) o *ultrabaja* (con 15 µg de EE). Estos dos últimos grupos son los más utilizados en la actualidad, por el menor riesgo de tromboembolismo. Los estrógenos provocan un aumento de los factores de coagulación y una disminución de antitrombina III, lo que conduce a un estado protrombótico, contrarrestado por un aumento de componentes fibrinolíticos; sin embargo, con los preparados actuales, estos cambios apenas exceden de los límites normales.

Al reducir la dosis de estrógeno, los *efectos secundarios* (náuseas, vómitos, cefalea y mastalgia) son menos frecuentes, pero el sangrado intermenstrual y la ausencia de hemorragia por privación son más habituales. En general, la anticoncepción hormonal provoca un estado similar al aumento de la resistencia periférica a la insulina, con intolerancia hidrocarbonada, aumento de triglicéridos plasmáticos, disminución de

cHDL e hipertensión arterial. La disminución en la cantidad de estrógenos y la introducción de los progestágenos más modernos minimizan estos efectos.

Por otra parte, en EEUU se ha comercializado un preparado (Seasonale™) con una pauta extendida de 30 µg de EE y 0,15mg de levonorgestrel (LNG) para 91 días seguidos, lo que reduce los síntomas de privación hormonal y las menstruaciones a cuatro periodos al año.

• ACOC CON DROSPIRENONA

La drospirenona es un progestágeno sintético, similar a la progesterona natural, derivado de la espirolactona, con actividad antiandrogénica y antimineralcorticoide. Debido a su efecto diurético, teóricamente contrarresta la tendencia a retener sodio y agua del EE y evita la ganancia ponderal, lo que puede mejorar la adhesión al anticonceptivo. Otro importante efecto beneficioso añadido es el alivio del síndrome premenstrual.

El nuevo preparado contiene 30 µg de EE y 3 mg de drospirenona. Su eficacia anticonceptiva (99%) es igual a la de los ACOC de baja dosis y produce un mínimo impacto en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, similar al desogestrel, llegando a incrementar el ratio HDLc/LDLc. Su efecto sobre la tensión arterial es favorable, habiéndose descrito ligeros descensos de 1 a 4 mmHg. También se ha mostrado tan efectivo en el tratamiento del acné como el acetato de ciproterona y, al igual que otros progestágenos, ejerce una positiva influencia en el turn-over óseo.

Está *contraindicado* en mujeres con insuficiencia renal, hepática o suprarrenal. Puede producir hiperpotasemia si se emplea en insuficiencia renal o con fármacos ahorradores de potasio (IECA, ARA II, algunos diuréticos o AINEs), por lo que debe usarse con cautela en estas pacientes y monitorizar el potasio el primer mes. Los potenciales riesgos cardiovasculares y de tromboembolismo venoso no están suficientemente documentados, aunque los datos existentes hasta ahora sugieren que el riesgo es similar al de otros ACOC.

• PARCHES ANTICONCEPTIVOS TRANSDÉRMICOS

El parche contiene 6 mg de norelgestromina (metabolito activo del norgestimato, gestágeno de tercera generación) y 600 µg de EE, liberando diariamente 150 y 20 µg respectivamente. El sistema transdérmico evita

el primer paso hepático, por lo que la biodisponibilidad es mayor, lo que permite dosis menores y menos efectos secundarios. Además, minimiza los “picos y valles” de la administración cada 24 horas. Un estudio ha demostrado que el tamaño folicular y la incidencia de ovulación se reducen en usuarias del parche más que con ACOC.

Tiene una efectividad similar a la de los ACOC (índice de Pearl de 0,88 por 100 mujeres-año), con una mayor frecuencia de spotting y hemorragia durante los dos primeros meses, pero una adhesión al tratamiento mayor que con ACOC (88% vs 78%, aunque la validez de estos datos es cuestionable), principal ventaja del producto, en teoría. En el ensayo clínico de Audet, la odds ratio de cumplimiento (autoinformado) frente a los ACOC fue de 2,1; pero, a pesar de este mayor cumplimiento no se observó una mayor efectividad anticonceptiva.

Otras *reacciones adversas* más frecuentes con el parche que con los ACOC son las reacciones locales en el lugar de aplicación (20%), la tensión o dolor mamario (18,7%; tres veces más que con ACOC), la dismenorrea (13,3%), el retraso menstrual (un día más tarde que con ACOC) y la prolongación del periodo menstrual (5,6 días vs 4,7). También son frecuentes cefalea (22%) y náuseas (20,4%). La amenorrea es rara. No existen aún datos sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y neoplasias hormonodependientes, pero se supone similar al de los ACOC. La eficacia anticonceptiva es menor en mujeres con peso corporal > 90 kg.

Se aplica una vez por semana, durante tres semanas, más una de descanso, en la que aparece el sangrado. También puede prolongarse el uso durante seis semanas, enlazando dos ciclos, si se desea. Los parches son cuadrados, de color beige y de 4,5 cm de lado y menos de 1mm de espesor. La aplicación se debe hacer el primer día de la menstruación, sobre piel limpia, sana, seca y sin vello (glúteos, abdomen, parte superior externa del brazo o torso –la absorción es similar-, nunca en las mamas) presionando firmemente hasta la completa adhesión de los bordes. Si se aplica más allá del primer día, es conveniente usar refuerzo anticonceptivo la primera semana (métodos barrera). El siguiente cambio ha de hacerse a los siete días justos, en un lugar de la piel diferente; si pasan más de 48 horas se debe iniciar un nuevo ciclo de tres semanas y usar anticoncepción de refuerzo la primera semana. En caso de que se despegue (5% de los casos), ya sea total o parcialmente, si pasan más de 24 horas se debe actuar de igual forma. Los parches usados deben ser entregados en la oficina de farmacia, ya que contienen altas dosis de hormona.

La usuaria puede ducharse, nadar o hacer ejercicio sin problemas. No es recomendable cambiar de ubicación el parche sin necesidad. No se deben aplicar cremas o aceites cerca del parche.

Para algunos autores no ofrece beneficios tangibles y puede ser menos seguro que los ACOC. Puede ser una buena opción para mujeres jóvenes, por su facilidad de uso, o para aquellas con problemas para recordar la toma diaria de los ACOC.

• ANILLO VAGINAL

Anillo flexible e incoloro de etilvinilacetato, con un diámetro de 54 mm y un grosor de 4 mm, disponible desde 2002 en España. Contiene 2,7 mg de EE (dosis diaria equivalente de 15 µg) y 11,7 mg de etonogestrel (0,12 mg/día), un gestágeno de tercera generación, que una vez liberados son absorbidos por la vagina. Como la vía de administración evita el paso hepático, hay mayor biodisponibilidad y una tasa de liberación más constante, lo que permite dosis menores y menos efectos secundarios, manteniendo una alta eficacia anticonceptiva y buen control del ciclo.

La inserción debe hacerse el día 1 del ciclo. Se coloca en la vagina (la propia usuaria puede hacerlo fácilmente, ya que la posición en la vagina no es crítica en cuanto a su efecto contraceptivo; no precisa que se cubra el cuello del útero) y se mantiene durante 3 semanas, luego se deja una semana de descanso (el sangrado por privación suele aparecer a los 2-3 días de la extracción) y se vuelve a utilizar otro anillo para un nuevo ciclo (es posible que no haya finalizado el sangrado). Puede seguir siendo eficaz durante 4 ó 5 semanas. Si se desea retrasar el periodo puede prescindirse de la semana de descanso y continuar con otro anillo.

La primera vez que se utilice es recomendable utilizar anticoncepción de refuerzo en la primera semana, al igual que cuando se retrasa más de 7 días la inserción de un nuevo anillo. En caso de que se salga de la vagina, si es por menos de tres horas no pierde su eficacia anticonceptiva, se debe reintroducir previo lavado con agua fría o templada; si el tiempo es mayor, usar refuerzo anticonceptivo una semana.

Su efectividad puede ser superior al 99% y con escasos efectos secundarios. En los ensayos realizados se han obtenido índices de Pearl entre 0,65 y 1,18. Tiene un grado de cumplimiento del 85-90%. Aunque es muy bien tolerado a nivel local (no suele molestar en la vagina, ni siquiera durante las relaciones sexuales)

puede extraerse para el coito sin que pierda eficacia, siempre que se recoleque antes de 3 horas.

Algunos autores mencionan una incidencia de sangrado irregular (2,5 a 6,4% de los casos) menor que con los ACOC, aunque no todos están de acuerdo. Se ha reportado una menor incidencia de dismenorrea. Es muy frecuente el aumento del flujo vaginal, hasta en el 63% de usuarias. Tiene la potencialidad de provocar leucorrea (5,3%), vaginitis (5%) y cierto olor desagradable. Dada la baja acción androgénica del etonogestrel, el anillo vaginal tiene un mínimo efecto sobre el metabolismo lipídico. El resto de efectos secundarios es similar a los ACOC.

No es adecuado para mujeres con prolapso uterino, cisto y/o proctoceles o estreñimiento pertinaz. Las *contraindicaciones* son las mismas que las existentes para los ACOC. No se dispone de información específica sobre el riesgo de tumores o de tromboembolismo venoso con el anillo vaginal, por ello se asume que es similar al de los ACOC. En caso de embarazo debe extraerse.

Está en estudio un anillo vaginal con EE y Nestorone de un año de duración.

ANTICONCEPCIÓN CON PROGESTÁGENOS SÓLOS

Existen cuatro posibilidades de administración: oral, DIU con LNG, inyectable o implante subdérmico. En algunos países sudamericanos está comercializado un anillo vaginal con progestágenos sólo, para uso en madres lactantes.

Este tipo de anticoncepción está especialmente indicada en caso de existir *contraindicación* para los estrógenos. Hay menos alteraciones metabólicas, el riesgo cardiovascular es menor que con ACOC y los efectos sobre la coagulación son mínimos, si no ausentes, según los datos disponibles. Debido a que no existe una deprivación hormonal, la respuesta del endometrio es variable e impredecible, pudiendo no haber ciclo identificable sino un patrón de sangrado errático, con hemorragias muy frecuentes o infrecuentes, e incluso amenorrea, con la consiguiente preocupación por la posibilidad de embarazo. Aunque se ha constatado una menor pérdida hemática global que en las menstruaciones normales, esta irregularidad es con frecuencia motivo de preocupación y abandono del método (en casi el 25%).

Está *contraindicada* de forma absoluta en caso de cáncer de mama, embarazo o sangrado de causa desco-

nocida; y de forma relativa (más riesgo que beneficio) en lactancia de menos de 6 semanas, trastorno tromboembólico activo, cardiopatía isquémica, infarto cerebral, migraña con aura y hepatopatías graves (tumor, cirrosis severa, hepatitis aguda). Debe cesar el tratamiento en caso de inmovilización prolongada. En general se trata de métodos muy efectivos y con buena relación coste efectividad.

• PÍLDORA DE PROGESTÁGENOS SOLOS

Las píldoras con progestágenos solos son algo menos efectivas que los ACOC (índice de Pearl de 0,5 vs 0,1 por 100 mujeres-año). Además de inhibir la ovulación, espesan el moco cervical, retrasan el transporte del óvulo y dificultan la anidación mediante cambios en el endometrio. El único preparado comercializado en España contiene 75 µg de desogestrel, un progestágeno de tercera generación con escasa acción androgénica. Viene en un envase calendario con 28 comprimidos de administración continua (no debe dejarse período de descanso). Se debe iniciar en el día 1º del ciclo; si se retrasa más de un día, es necesario otro método de refuerzo durante 7 días. La pauta es estricta, las píldoras deben ser tomadas todos los días a la misma hora; si hay un retraso mayor de 12 horas en tomarla o se vomita, es necesario usar un método contraceptivo adicional durante 7 días. Inhibe la ovulación en el 97% de los ciclos. En los ensayos clínicos realizados se ha encontrado un índice de Pearl global de 0,41%, en contraste con el 1,55% del LNG sólo. No hay ensayos clínicos que comparen su eficacia con ACOC directamente.

Los principales *efectos secundarios* son: sangrado intermenstrual (a la larga llega a afectar a casi el 50% de los casos, aunque suele desaparecer en algunos meses), trastornos del ciclo (mayor sangrado, irregularidad, amenorrea), cefalea (6,8%), acné (<5%), alteraciones del estado de ánimo, disminución de la libido, náuseas, ganancia de peso, mastodinia y, más raramente, desarrollo de quistes ováricos funcionales, cloasma, alopecia, dismenorrea o vaginitis. Como efectos beneficiosos, pueden disminuir el sangrado menstrual y la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). El riesgo de cáncer de mama parece ser similar al existente con ACOC, aunque la evidencia es menos concluyente. El efecto sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado es mínimo.

En general, pueden ser una buena opción para madres lactantes (los estrógenos disminuyen la cantidad y calidad de la leche, mientras los progestágenos no

la alteran) o mujeres en las que están desaconsejados los estrógenos. Las usuarias deben ser claramente informadas de las irregularidades menstruales que causan.

En los países en los que existen otros preparados con progestágeno sólo, se le achaca a éste su elevado precio. En el nuestro, al ser el único preparado disponible, no ha lugar a esa comparación.

• DIU CON LEVONORGESTREL

Un tipo especial de DIU, comercializado en España como especialidad de diagnóstico hospitalario, es el que contiene un reservorio con 52 mg de LNG que se va liberando lentamente, con una tasa media diaria de 20 µg. Su acción fundamental es sobre el endometrio, produciendo una atrofia decidual que evita la implantación, a la vez que reduce el sangrado menstrual. También espesa el moco cervical. No impide la ovulación ni la síntesis de estrógenos. Su efectividad (0,71% es la tasa de fallos acumulada en 5 años) es mayor que la del DIU de cobre de baja carga y similar a la del DIU de alta carga o la ligadura de trompas, con la ventaja de ser reversible. Debe ser insertado en los primeros 7 días del ciclo y reemplazado cada 5 años al menos.

Por la acción local del gestágeno, disminuye la dismenorrea (el endometrio inactivo produce menos prostaglandinas) y la hipermenorrea, frecuentemente observada en usuarias de DIU. Puede llegar a reducir el sangrado menstrual en un 90%. Tal es así, que tiene aprobada como indicación la menorragia idiopática en la mayoría de los países (ha demostrado más eficacia que el tratamiento cíclico con gestágenos). En los últimos años de edad reproductiva puede ofrecer una transición adecuada y libre de hemorragia hasta la menopausia. Es un DIU adecuado para casos de sangrado excesivo con DIU de cobre o mujeres anticoaguladas (valorar el motivo de la anticoagulación).

Durante los primeros 3-6 meses de uso puede haber un aumento transitorio en la frecuencia de irregularidades menstruales, spotting o sangrado; pero a los doce meses la mayoría de las mujeres tienen un día de sangrado mensual (en las que persisten las irregularidades debe retirarse el DIU y estudiar la causa). Suele aparecer amenorrea, por inhibición local del endometrio, en el 6-20% de los casos, más frecuentemente que con DIU de cobre y motivo frecuente de cese del método. Los efectos secundarios hormonales (acné, mastodinia, cefalea, náuseas, hirsutismo, ganancia de peso) aparecen raramente, ya que el nivel de LNG en sangre es muy

bajo. Presenta un pequeño riesgo de EIP, en los 20 días siguientes a la inserción, de perforación uterina (0,1%) y de embarazo ectópico en caso de fallo del método (<2% vs 12-16% con otros DIU). También se han detectado quistes ováricos funcionales. No es útil como anti-conceptivo de emergencia.

Puede ser una alternativa interesante para mujeres con hipermenorrea y/o dismenorrea en las que la amenorrea no suponga un rechazo por la incertidumbre del embarazo o en mujeres próximas a la menopausia. En otros países su uso es muy limitado (menos del 1%), aunque la aceptación es muy buena. El retorno a la fertilidad es rápido y la ovulación suele aparecer a las 2 semanas de la extracción.

• IMPLANTES HORMONALES DE PROGESTÁGENO SÓLO

El primer preparado de estas características se comercializó en España en el año 2002, como especialidad de diagnóstico hospitalario. Se trata de unas pequeñas cápsulas de silastic con 68 mg de etonogestrel que se implantan en el brazo de la mujer. El producto se suministra precargado en un aplicador estéril y desechable, para uso único. Apenas es perceptible (4 cm x 2 mm, como unas pequeñas venas) y pueden ser retirados en cualquier momento (aunque, en ocasiones, con cierta dificultad). La varilla del implante libera el etonogestrel en un índice controlado, con una tasa diaria de 60-70 µg a los tres meses, 44 al año y 30 a los dos años. El implante subdérmico proporciona acción anticonceptiva por un máximo de tres años (se debe retirar después de éste periodo).

La inserción, con anestesia local, es muy sencilla (apenas 2-3 minutos) y se hace en los primeros 5 días del ciclo, empezando ya a ser eficaz a las 24 horas. Debe ser realizada por un médico debidamente adiestrado. Si se retrasa el implante más allá del 5º día, usar refuerzo anticonceptivo durante una semana. Son muy eficaces (0% de fallos en un estudio con 200 mujeres en dos años), aunque sólo son regularmente tolerados (sus principales inconvenientes son las irregularidades menstruales, la amenorrea y el spotting), por lo que la tasa de discontinuación es muy elevada (25-30% anual), lo que obliga a un asesoramiento correcto antes de indicarlo. Se ha descrito mayor tasa de fallos en obesas, en las que se recomienda reemplazar antes de los tres años el implante.

Como posibles *efectos secundarios*: molestias locales pasajeras, inflamación o infección de la zona, flebi-

tis, tromboflebitis, sangrado frecuente (42% a los 3 meses) o prolongado (10-20%), retraso menstrual o amenorrea (23% a los 12 meses, 30-40% a los tres años), mastodinia, dismenorrea, náuseas, acné, alopecia, cefalea, hiperglucemia, descenso del cHDL, aumento de peso (2,5 kg de promedio en 5 años de uso, atribuible al aumento del apetito y a la ganancia ponderal que se produce con la edad), pérdida de la libido, depresión. No hay evidencia hasta este momento de que exista un mayor riesgo de hiperplasia o carcinoma endometrial, displasia o carcinoma de cérvix.

Se recomienda un control a la semana de la inserción para verificar la correcta ubicación y una visita de seguimiento anual. Algunas guías recomiendan control tensional antes de la inserción y a los tres meses de la misma. Al contrario de lo que ocurre con los progestágenos inyectables, al finalizar el tratamiento, el retorno a la fertilidad es rápido, produciéndose la ovulación en tres semanas en el 95% de los casos.

A pesar de su coste elevado, su gran efectividad contraceptiva y el hecho de proporcionar anticoncepción para 3-5 años les hace ser más eficientes que los ACOC, siempre que se mantenga su uso a largo plazo. Puede ser una buena opción en mujeres incumplidoras o en las que deseen anticoncepción de larga duración. Pueden usarse en lactantes (la OMS recomienda iniciar su uso a las seis semanas del parto) y en mujeres fumadoras e hipertensas.

Existe otro preparado, comercializado en España en 2004, formado por dos cilindros flexibles que liberan LNG. Es algo más complejo de insertar y retirar, pero es útil durante 4 ó 5 años, igual de efectivo (0,2% de fallos anual) y cuesta lo mismo, lo que podría hacerle más eficiente a largo plazo.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON LEVONORGESTREL

La pauta de progestágenos solos es más eficaz que la clásica de Yuzpe y tiene una menor incidencia de efectos secundarios. Su efecto no está completamente aclarado, pero parece basarse, principalmente, en la inhibición o retraso de la ovulación y, secundariamente, en dificultar la fertilización, el transporte y la implantación. Al igual que la pauta de Yuzpe, no interrumpe un embarazo ya establecido (blastocisto implantado).

La pauta recomendada actualmente es de una dosis única de 1,5 mg de LNG lo antes posible, no después de 48-72 horas, o bien dos dosis de 0,75 mg con un interva-

lo de doce horas entre ambas. La tasa de embarazos se sitúa alrededor del 1,5%; es menor cuanto menos tiempo haya transcurrido (el mayor efecto se sitúa entre las 6 y 10 horas y no son tan efectivos pasadas las 24 horas).

Los *efectos secundarios* son menos frecuentes que en la pauta de Yuzpe. La incidencia de náuseas es del 15-25% y la de vómitos del 1-5%. Metrorragia (en el 16% de los casos puede haber un pequeño sangrado), mastodinia (20-25%), amenorrea, cefalea o mareos son otros posibles efectos. En torno a un 5% de los casos hay un retraso menstrual superior a una semana. Últimamente ha cundido cierta alarma por la elevada tasa de embarazos ectópicos, en caso de fallo del método, que ha detectado el sistema de farmacovigilancia inglés (6% frente al habitual del 2%), pero un análisis epidemiológico posterior ha puesto en duda la fiabilidad de esos datos, no detectados en los grandes ensayos clínicos realizados previamente.

Los preparados específicos para anticoncepción de emergencia con LNG (Norlevo[®], Postinor[®]) no recomiendan su uso en embarazo, hipersensibilidad a la sustancia y sangrado genital anómalo no diagnosticado. Tampoco se recomienda en insuficiencia hepática grave. Puede darse en mujeres con migraña o antecedentes de tromboembolismo.

ELECCIÓN DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO HORMONAL

En la elección del método son tan importantes los criterios médicos como las preferencias de los usuarios. El consejo médico anticonceptivo dependerá de las características personales de la mujer y de las peculiaridades del método. Dentro de las primeras están la edad, la actividad sexual, su plan reproductivo, los hábitos y antecedentes patológicos (tabaquismo, diabetes, hipertensión, hepatopatías, cefaleas, etc.) y, sobre todo, la información y la actitud de la usuaria hacia los anticonceptivos (cumplimiento, aceptación de cambios menstruales, etc). Los mayores determinantes de la aceptación son la eficacia, el control del ciclo y los efectos secundarios.

Del método en sí habrá que tener en consideración su mayor o menor inocuidad, su eficacia (ver tabla I), el coste y los beneficios no contraceptivos. Un estudio de cohortes ha encontrado similar tasa de mortalidad en usuarias y no usuarias de contraceptivos orales, lo que sugiere que los beneficios y los riesgos se contrarrestan. Respecto al coste, los métodos más eficientes son el DIU, la vasectomía, los implantes y los anticonceptivos inyectables.

TABLA I
EFFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS*

MÉTODO	PORCENTAJE DE MUJERES CON EMBARAZO NO DESEADO A LO LARGO DEL PRIMER AÑO DE USO		PORCENTAJE DE MUJERES QUE CONTINÚAN UTILIZANDO EL MÉTODO AL CABO DE UN AÑO
	Uso habitual	Uso perfecto	
Ningún método	85	85	
Espermicidas	29	18	42
Marcha atrás	27	4	43
Abstinencia periódica	25	1 – 9 (según método)	51
Capuchón cervical (diferenciando múltiparas / nulíparas)	32 / 16	26 / 9	46 / 57
Esponja (diferenciando múltiparas / nulíparas)	32 / 16	20 / 9	46 / 57
Diafragma	16	6	57
Preservativo femenino	21	5	49
Preservativo masculino	15	2	53
Anticonceptivos orales (combinados y de progestágeno sólo)	8	0,3	68
Parche anticonceptivo	8	0,3	68
Anillo vaginal	8	0,3	68
Inyectable	3	0,3	56
DIU de cobre	0,8	0,6	78
DIU con levonorgestrel	0,1	0,1	81
Implantes	0,05	0,05	84
Ligadura tubárica	0,5	0,5	100
Vasectomía	0,15	0,10	100

* = Modificada de Trussell J. Contraceptive failure in The United States. *Contraception* 2004;70:89-96.

Obviamente, la elección del anticonceptivo ha de ser individualizada, en base a todos los criterios comentados antes¹. No obstante, hoy por hoy y en lo referente a los métodos hormonales, el “anticonceptivo de primera elección” sigue siendo un *ACOC con gestágeno de segunda generación* (por el menor riesgo de trombosis venosa) y *dosis baja de estrógenos* (hasta 30 µg la incidencia de efectos secundarios es

menor y el incremento del riesgo cardiovascular es escaso). Los *ACOC* con 20 µg o menos no parecen tener muchas ventajas sobre el resto y pueden controlar peor el ciclo en algunas mujeres. Tampoco hay indicios convincentes de que los preparados multifásicos ofrezcan ventajas sobre los monofásicos, por lo que son preferibles estos últimos por la mayor experiencia en su uso. Los anticonceptivos con progestágeno solo son peor tolerados y tienen en general menor efectividad que los *ACOC*; aunque deben considerarse en primer lugar en mujeres lactantes, con antecedentes de tromboembolismo o migraña con aura, fumadoras mayores de 35 años u obesas

¹ En caso de existir alguna enfermedad o situación especial es recomendable consultar los criterios de elección en el uso de anticonceptivos establecidos por la O.M.S. (www.who.int/reproductive-health/publications/MEC_3/index.htm).

TABLA II
CONTRACEPTIVOS HORMONALES AUTORIZADOS EN ESPAÑA (MARZO 2005)

VÍA	TIPO	ESTRÓGENO	PROGESTÁGENO	ESPECIALIDAD (*)	P.V.P. (€)	
Oral	Monofásico Gestágeno 2ª G.	Etinilestradiol 50 µg	Levonorgestrel 250 µg	Neogynona® 21 comp. (3x21) Ovoplex® 21 comp. (3x21)	6.7 (8.3) 6.38 (19.15)	
	Monofásico Gestágeno 2ª G.	Etinilestradiol 30 µg	Levonorgestrel 150 µg	Microgynon® 21 comp. Ovoplex 30/150® 21 g.	5.49 1.7 (**)	
	Monofásico Gestágeno 2ª G.	Etinilestradiol 20 µg	Levonorgestrel 100 µg	Loette® 21 comp. (3x21)	10.55 (31.65)	
	Monofásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 40 µg	Norgestimato 250 µg	Cilest® 21 comp.	No comercializado	
	Monofásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 20 µg	Desogestrel 150 µg	Suavuret® 21 comp. (3x21)	8.95 (23.79)	
	Monofásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 30 µg	Desogestrel 150 µg	Microdiol® 21 comp.	6.99	
	Monofásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 30 µg	Gestodeno 75 µg	Gynovin® 21 comp. (3x21) Minulet® 21 comp. (3x21)	7.98 (23.61) 7.90 (23.69)	
	Monofásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 20 µg	Gestodeno 75 µg	Harmonet® 21 comp. (3x21) Meliane® 21 comp. (3x21) Meliane® Diario 28 comp. (3x28)	9.89 (29.68) 9.97 (27.0) 9.97 (27.0)	
	Monofásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 15 µg	Gestodeno 60 µg	Melodene 15® 28 comp. Minesse 15/60® 28 comp. (3x21)	9.97 9.89 (29.68)	
	Monofásico Drosiprenona	Etinilestradiol 30 µg	Drosiprenona 3 mg	Yasmin® 21 comp. (3x21) Yira® 21 comp.	9.97 (28.5) No comercializado	
	Bifásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 40 µg Etinilestradiol 30 µg	Desogestrel 25 µg Desogestrel 125 µg	Gracial® 22 comp. (3x22)	9.97 (28.45)	
	Trifásico Gestágeno 2ª G.	Etinilestradiol 30 µg Etinilestradiol 40 µg Etinilestradiol 30 µg	Levonorgestrel 50 µg Levonorgestrel 75 µg Levonorgestrel 125 µg	Triagynon® 21 comp. Triclor® 21 comp.	6.99 6.46	
	Trifásico Gestágeno 3ª G.	Etinilestradiol 30 µg Etinilestradiol 40 µg Etinilestradiol 30 µg	Gestodeno 50 µg Gestodeno 70 µg Gestodeno 100 µg	Triminulet® 21 comp. Trigynovin® 21 comp. (3x21)	7.90 (23.69) 7.98 (19.99)	
	IM	Ethanato de Estradiol 10 mg Etinilestradiol 20 µg / día Etinilestradiol 15 µg / día	Acetofénido de Algestona 150 mg	Topasel® 1 ó 3 ampollas (1 ml)	3.16 (6.31) (**)	
			Norelgestromina 150 µg / día Etonogestrel 0,12 mg/día	Evra® 3 ó 9 parches Nuvaring® 1 anillo vaginal	14.5 (43.5) 12.8	
	SOLO TAGENO Y PROGESTÍGENO	Oral	-	Desogestrel 75 µg	Cerazet® 28 comp. (3x28)	5.8 (15.4) (**)
		IM	-	Acet. Medroxiprogesterona 150 mg	Depo Provera® 1 vial	2.53 (**)
	Subcutáneo	-	-	Etonogestrel	Implanon® 1 implante	162.09 (****)
				Levonorgestrel	Jadelle® 2 implantes	161.80 (****)
	DIU	-	-	Levonorgestrel 52 mg	Mirena® DIU	167.98 (****)

(*) Cuando existen presentaciones de 3 envases se presentan entre paréntesis. (**) Financiados por el SNS. (****) Especialidad de Diagnóstico hospitalario.

G = generación

(IMC>30). Si se trata de mujeres mal cumplidoras puede valorarse la opción de parches, anillo vaginal o inyectables. Si se desea anticoncepción reversible a largo plazo, las mejores opciones son el DIU con LNG o los implantes.

No obstante, el mejor método anticonceptivo para cada mujer es aquel con el que ella se sienta más cómoda y se adapte mejor a su estilo de vida. En definitiva, es ella quien debe decidir, una vez informada de las ventajas y desventajas de cada método.

BIBLIOGRAFÍA

GENERAL

- Anon. Anticonceptivos: ¿qué hay de nuevo? *Infac* 2004; 12(8):35-40.
- Arribas Mir L. Panorama anticonceptivo 2002. *Aten Primaria* 2002; 29(6):359-365.
- Batur P, Elder J, Mayer M. Update on contraception: benefits and risk of the new formulations. *Clev Clin J Med* 2003;70(8):681-696.
- Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25-year followup of cohort of 46.000 women from RCGP' oral contraception study. *BMJ* 1999;318:96-100.
- Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T et al; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(3):219-296.
- Bonacho Paniagua I. Anticoncepción. *Fisterra Guías Clínicas* 2004;4(52). Disponible en URL [08/02/2005]: <http://www.fisterra.com/guias2/anticoncepcion.asp>.
- Freeman S. Nondaily hormonal contraception: considerations in contraceptive choice and patients counseling. *J Am Ac Nurse Pract* 2004; 16(6):226-238.
- Herndon EJ, Ziemann M. New contraceptive options. *Am Fam Physician* 2004;69(4):853-860.
- Kemmerman JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1-9.
- Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Gülmezoglu AM. Progestágenos en los anticonceptivos orales combinados para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 N.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1).
- Prodigy Guidance. Disponible en URL [5-4-05] <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Contraception>
- Ramírez Hidalgo A, Avecilla Palau A. Novedades en anticoncepción. *FMC* 2004;11(6):314-331.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous

thromboembolism and hormonal contraception. Guideline n.º 40. October 2004.

- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004;70:89-96.
- Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Contraceptivos orales bifásicos versus monofásicos para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1).

ESPECÍFICA

DROSPIRENONA

- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(2):124-134.
- Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 Suppl 3:27-34.
- Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, Buicu C, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69(4):271-278.
- Gaspard U, Scheen A, Endrikat J, Buicu C, Lefebvre P, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003;67(6):423-429.
- Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf* 2004;27(13):1001-1018.
- Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):53-60.
- Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerale-

corticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217(1-2):255-261.

- Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000;61(2):105-111.
- Thorneycroft IH. Yasmin: the reason why. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 Suppl 3:13-18.
- Van Vloten WA, Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(6):435-441.

PARCHE CONTRACEPTIVO

- Archer DF, Cullins V, Creasy GW, Fisher AC. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra) on contraceptive efficacy. *Contraception* 2004;69(3):189-195.
- Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shanggold G, Fischer AC et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs oral contraceptive. *JAMA* 2001; 285:2347-2354.
- Anon. Ethinylestradiol + norelgestromin: new preparation. Transdermal contraception: no tangible progress. *Prescrire Int* 2004;13(72):123-126.
- Anon. Evra - a patch on oral contraception? *Drug Ther Bull* 2003;41(12):89-91.
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. New Product Review (September 2003). Norelgestromin/ethinyl oestradiol transdermal contraceptive system (Evra). *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30(1):43-45.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003552.
- Pierson RA, Archer DF, Moreau M, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. *Fertil Steril* 2003; 80(1):34-42.
- Sibai BM, Odland V, Meador ML, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002;77(2 Suppl 2):S19-26.
- Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW; ORTHO EVRA/EVRA Study Group. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001;98:799-805.
- Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002;77(2 Suppl 2):S13-18.

ANILLO VAGINAL

- Dieben TO, Roumen FJ, Alter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):585-593.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003552.
- Johansson ED, Sitruk-Ware R. New delivery systems in contraception: vaginal rings. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4 Suppl):S54-59.
- Mulden TMT, Dieben TOM. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001;75:865-870.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH, Dieben TO. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005;71(3):176-182.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, de Melo NR, Benedetto C, Verhoeven CH, Dieben TO. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005;20(2):557-562.
- Roumen FJ, Apder D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001;16(3):469-475.
- Szarewski A. High acceptability and satisfaction with NuvaRing use. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 (Suppl 2):S31-36.
- Tuppurainen M, Klimscheffskij R, Venhola M, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception* 2004;69(5):389-394.
- Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004; 104:555-563.

PÍLDORA DE PROGESTÁGENO SÓLO (MINIPÍLDORA)

- American Academy of Family Physician. Progestin-Only Contraceptives. Disponible en URL [19-03-05]: <http://familydoctor.org/handouts/632.html>
- Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:163-173.

- Collaborative Study Group on the Desogestrel – containing progestogen – only pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:169-178.
- Dunson TR, McLaurin VL, Grubb GS, Rosman AW. A multicenter clinical trial of a progestin-only oral contraceptive in lactating women. *Contraception* 1993;47(1):23-35.
- Erkkola R, Landgren BM. Role of progestins in contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(3):207-216.
- Ficha técnica de Cerazetá. Disponible en URL: <http://www.organon.es/products/areaprivada/contracepcion/cerazet.asp> [consultado el 15-03-2005].
- Graham S, Fraser IS. The progestagen-only mini-pill. *Contraception* 1982;26(4):373-389.
- Handerman LD, Nelson AL. Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(6):1250-1256.
- Anon. Is Cerazette the minipill of choice? *Drug Ther Bull* 2003;41(9):68-69.
- Kovacs G. Progestogen-only pills and bleeding disturbances. *Hum Reprod* 1996;Oct;11 Suppl 2:20-23.
- Sivin I. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Saf* 2003;26(5):303-335.
- Sivin I, Alvarez F, Mishell DR, Darney P, Wan L, Brache V et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants. A 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998; 58(5):275-282.
- Varney SJ, Guest JF. Relative cost-effectiveness of Depo-Provera, Implanon and Mirena in reversible long-term hormonal contraception in UK. *Pharmacoeconomics* 2004;22(17):1141-1151.
- Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding patterns of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 1999; 60(1):1-8.
- Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A long-term study of the efficacy and acceptability of a single-rod hormonal contraceptive implant (Implanon) in healthy women in China. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4(2):85-93.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO CON LEVONORGESTREL

IMPLANTE SUBCUTÁNEO

- Arribas Mir L, Duarte Vallejo S, Saavedra Ruiz AM. Indicación de un método anticonceptivo a una adolescente: implante subcutáneo de gestágeno. *Aten Primaria* 2004;34(9):499-502.
- French RS, Cowan FM, Mansour DJA, Morris S, Procter T, Hughes D, et al. Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus others forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2000; 4(7):1-107.
- Kirkman RJ, Bromham DR, O'Connor TP, Sahota JE. Prospective multicentre study comparing levonorgestrel implants with a combined contraceptive pill: final results. *Br J Fam Plann* 1999;25(2):36-40.
- Mascarenhas L. Insertion and removal of Implanón: practical considerations. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(suppl 2):29-34.
- Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, Newton J. A 2-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham, UK. *Hum Reprod* 1998;13(11):3057-3060.
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance (April 2004). The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30(2):99-108.
- French RS, Cowan FM, Mansour D, Higgins JP, Robinson A, Procter T, Morris S, Guillebaud J. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *BJOG* 2000; 107(10):1218-1225.
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001776.
- Guillebaud J. The levonorgestrel intrauterine system: a clinical perspective from the UK. *Am N Y Acad Sci* 2003;997:185-192.
- Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(2):120-128.
- Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- McGavigan CJ, Cameron IT. The Mirena levonorgestrel system. *Drug Today (Barc)* 2003; 39(12):973-984.

- Prodigy Guidance. Progestogen-only intra-uterine system. Disponible [consultado el 07-03-05] en URL: <http://www.prodigy.nhs.uk>
- Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716-721.
- Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69(5):407-412.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON LEVONORGESTREL

- Arowojolu AO, Okewole IA. Vaginal bleeding following the use of a single dose of 1.5mg levonorgestrel (LNG) for emergency contraception. *West Afr J Med* 2004;23(3):191-193.
- Cheng L, Gülmezoglu A, Oel C, Piaggio G, Ezcurra E, Look P. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001324.
- Harrison-Woolrych M, Wooley J. Progestogen-only emergency contraception and ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003; 29:5-6.
- Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Hum Reprod* 2002;17(6):1472-1476.
- Meirik O. Single dose mifepristone, single dose levonorgestrel and 2-dose levonorgestrel are all equally safe and effective as emergency contraception. *Evidence-Based Healthcare* 2003; 7(2).
- Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA, on behalf of the Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.
- Turner AN, Ellertson C. How safe is emergency contraception? *Drug Safety* 2002; 25(10):695-706.
- Vinson DR. Emergency contraception and risk of ectopic pregnancy: Is there need for extra vigilance? *Ann Emerg Med* 2003; 42(2): 306-307.
- Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G et al. WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9348):1803-1810.
- Weismiller DG. Emergency contraception. *American Family Physician* 2004; 70(4):707-714.