

## **Anticoncepción de emergencia: mecanismos de acción y efectos posfecundación**

### **Emergency Contraception: Mechanisms Of Action And Postfertilization Effects**

*Boris Julián Pinto Bustamante \**

*Raisa Gulfo Díaz \*\**

*Ingrith Lugo Botton \*\*\**

#### **Resumen**

Un tema recurrente de debate en el ámbito de la salud sexual y reproductiva desde hace varios años, ha sido la disputa entre quienes afirman que el método de anticoncepción de emergencia ejerce su función como un método anticonceptivo (impidiendo la fertilización del óvulo por el espermatozoide), o si su mecanismo de acción se basa en inducir un aborto, actuando, por ejemplo, sobre el endometrio e impidiendo que el óvulo ya fertilizado se pueda implantar correctamente. Otros se preguntan si existe algún riesgo de que, siendo su mecanismo inicial anticonceptivo, en un porcentaje de casos se puedan presentar efectos abortivos si se administra tras la ovulación. Frente a estos interrogantes, es imprescindible recurrir a la mejor evidencia científica, dado que esta respuesta, que conlleva posiciones morales contradictorias, requiere para su abordaje la consideración de presupuestos empíricos.

*Palabras clave:* anticoncepción de emergencia, levonorgestrel, aborto inducido, endometrio, inhibición de la ovulación.

#### **Abstract**

A repetitive discussion topic in the scope of sexual and reproductive health for several years has been the argument between those who assert that the emergency contraception method makes its function as a contraceptive method (preventing fertilization of the egg by sperm), or if its mechanism of action is based on inducing an abortion, acting, for example, on the endometrium and preventing the fertilized egg can implant successfully. Others wonder if there is a risk that, being an initial mechanism of contraception, in a percentage of cases may present abortions administered after ovulation. Faced with these questions, it is imperative to use the best scientific evidence, since this response, which involves conflicting moral positions, requires take into account empirical assumptions.

*Keywords:* emergency contraception, levonorgestrel, abortion induced, endometrium, ovulation inhibition.

#### **El Caso.**

Una joven de 15 años, consulta a un servicio de salud sexual y reproductiva. Solicita al médico le formule “la píldora del día después”, ya que tuvo

una relación sexual con su novio hace 16 horas, y el preservativo se rompió durante la relación.

El médico se pregunta si debe ofrecer la fórmula de anticoncepción de emergencia a la paciente, o si debería invocar su derecho a ejercer la objeción

---

\* Médico Cirujano, Universidad Nacional de Colombia. Especialista y Magister en Bioética de la Universidad El Bosque. Especialista Creación Narrativa Universidad Central. Candidato al doctorado en Bioética, Universidad El Bosque. Profesor Departamento de Bioética de la Universidad El Bosque. Profesor de Bioética y Ética Clínica, Facultad de Medicina Fundación Universitaria Sánitas. Miembro del Grupo de investigación, Bioética, Ciencias de la Vida, Departamento de Bioética Universidad El Bosque. Miembro del Grupo de investigación Gestión en Salud, Fundación Universitaria Sánitas. Correo electrónico: borisjpinto@gmail.com, pintoboris@unbosque.edu.co

\*\* Médico cirujano, Universidad El Bosque. Internado especial en Bioética, Departamento de Bioética Universidad El Bosque, raisagulfo@gmail.com

\*\*\* Estudiante facultad de medicina, XI semestre, Fundación Universitaria Sánitas, ingritlu\_16@hotmail.com

de conciencia en este caso, dada la controversia sobre el papel de la anticoncepción de emergencia como un método abortivo. Se pregunta también, si debe solicitar a la paciente que traiga a sus padres a la consulta.

## 1. Introducción

El debate en torno al mecanismo de acción del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia, sigue dividiendo a la comunidad científica y a las comunidades morales. En la actualidad, la controversia se manifiesta en debates y multiplicación de la información científica, lo que a su vez se traduce en la generación de perspectivas divergentes en torno al acceso a ciertos servicios en salud sexual y reproductiva, y a la confección de políticas en salud pública. Las discrepancias son evidentes entre estudiantes de secundaria, (Miller, 2011) estudiantes universitarios, (Mohoric Stare & De Costa, 2009), (Parey, et al., 2010) entre estudiantes que cursan carreras de salud, (Gómez, et al., 2008) entre profesionales de enfermería (Celik, Ekerbicer, Ergun, & Tekin, 2007) y farmaceutas (Borrego, Short, House, & Gupchup, 2006) en diferentes contextos culturales, entre profesionales de salud y ginecólogos en Latinoamérica, (Gómez & Gaitan, 2004) entre gineco-obstetras en Estados Unidos, (Lawrence, Rasinski, Yoon, & Curlin, 2010) entre mujeres latinas, (Romo, Berenson, & Wu, 2004) entre adolescentes provenientes de minorías afroamericanas en contextos urbanos, (Mollen, et al., 2008) y en diversos ámbitos étnicos y socioculturales en países como Canadá. (Shoveller, Chabot, Soon, & Levine, 2007).

Los entornos religiosos y culturales inciden de forma importante en las concepciones sobre familia, fertilidad y sexualidad, tal como lo sugiere un informe del año 2008, en el que se consultó a individuos y autoridades religiosas provenientes de diversas confesiones religiosas: Cristianismo, Islamismo, Hinduismo, Judaísmo, Budismo y tradiciones religiosas de la China. (Srikanthan & Reid, 2008) La oposición desde la iglesia católica, (UNICEF - United Nations International Children's Emergency Fund, 1996) desde algunos sectores de las comunidades cristianas protestantes,

y desde las principales comunidades religiosas monoteístas, se fundamenta particularmente en la consideración de los efectos post-ovulatorios de la anticoncepción de emergencia, en la pregunta por los efectos a nivel del endometrio y sobre el proceso de implantación del blastocisto. (Schenker, 2000)

La imprecisión en las descripciones relevantes sobre este tema (Pruitt & Dolan Mullen, 2005), así como el uso extendido de términos equívocos en los medios (y aun entre los profesionales), como "la píldora del día después", "la píldora post-coito", o el uso extendido referido al misoprostol como "la píldora del aborto", pueden distorsionar el uso correcto de algunas opciones, así como dificultar el acceso oportuno a los servicios de salud sexual y reproductiva. (Stanford, 2005) Un estudio conducido entre estudiantes universitarias en Etiopía, sugiere que la mayor parte de la información sobre la anticoncepción de emergencia proviene de los medios masivos de comunicación, así como de amigos y personas cercanas. En términos comparativos, es superior la provisión de información desde estas fuentes, que la obtenida en el currículum escolar o en instituciones de salud. (Tamire & Enqueselassie, 2007)

En el análisis de dilemas éticos en la práctica clínica, el modelo deliberativo sugiere la incorporación de perspectivas diferentes sobre problemas comunes en la búsqueda de cursos de acción que sean moralmente justificables. (Gracia, 2000) Dentro de los primeros pasos propuestos en cualquier abordaje metodológico está la recolección de los datos médicos, (Kaldjian, Weir, & Duffy, 2005) y la descripción precisa de los hechos relevantes. (Jonsen, Siegler, & Winslade, 2005) El propósito de este artículo de revisión es investigar la evidencia científica relevante sobre los mecanismos de acción del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia, y los efectos posfecundación del mismo, lo cual puede contribuir en una discusión más amplia sobre las implicaciones éticas de su recomendación general. La revisión en profundidad de los efectos posovulatorios de otros métodos anticonceptivos de emergencia (Yuzpe, acetato de ulipristal y Dispositivo intrauterino - DIU), excede los propósitos de esta revisión.

## 2. Algunas consideraciones generales sobre la anticoncepción de emergencia.

Empecemos definiendo a qué nos referimos con el término *anticoncepción de emergencia*: “La anticoncepción de emergencia (AE) es el uso de preparados hormonales o de dispositivos intrauterinos bioactivos (Dispositivo intrauterino), después de una relación sexual sin protección”. (Gómez, 2010) La anticoncepción de emergencia con preparados hormonales, se utiliza en la práctica médica en diferentes escenarios:

- En caso de violación (acceso carnal violento), hace parte de los protocolos de atención de emergencia a una paciente que ha sido abusada sexualmente, bien sea mediante el uso de la fuerza física, la intimidación, o el engaño, junto al uso de antibióticos (p.ejem ceftriaxona, ciprofloxacina, azitromicina, doxiciclina, metronidazol), antirretrovirales (según el riesgo), vacunas (vacuna para la hepatitis B, toxoide tetánico, según el riesgo), pruebas de laboratorio clínico, intervención psicológica y protección legal.
- En casos de mujeres que utilizan algún método anticonceptivo, pero su uso es incorrecto (ruptura de condón, olvido de la píldora o cualquier otro método de anticoncepción hormonal, o desplazamiento o expulsión de dispositivo intrauterino) (Gómez, 2010), o existen dudas sobre la efectividad del método.
- En casos de mujeres que no están usando ningún método anticonceptivo, o utilizan algún método “folclórico” de anticoncepción (Alka-Seltzer intravaginal, duchas con Coca-Cola, aspirina intravaginal), cuya efectividad anticonceptiva es claramente nula, y que consultan dentro de las primeras 72 horas posteriores a la relación sexual sin protección. Si la paciente consulta después de las 72 horas, pero dentro de las 120 horas (5 días) posteriores al relación sexual, se recomienda como método anticonceptivo de emergencia el Dispositivo intrauteri-

no DIU (Tcu380A), previa prueba que descarte embarazo en curso. (Gómez, 2010)

La anticoncepción de emergencia no es un método que pueda usarse de forma regular. Diversos estudios han sugerido que su uso regular aumenta la posibilidad de falla en comparación con los anticonceptivos modernos. (UNDP/UNFPA/WHO/World, 2005)

Los anticonceptivos hormonales (la píldora, desarrollada en los años sesenta, los métodos inyectables, el parche anticonceptivo, los anillos intravaginales, etc), suelen estar compuestos por dos sustancias, en preparaciones únicas o combinadas: estrógenos y progestágenos, similares a las hormonas producidas de forma natural por el ovario femenino. Algunas preparaciones tienen ambos componentes, otras están compuestas solamente de progestágenos. Suelen actuar a través de diferentes mecanismos, impidiendo la ovulación.

Actualmente, se recomienda como régimen de anticoncepción de emergencia, como primera elección, una dosis única de progestinas (levo-norgestrel, en dosis de 1,5 mg, en una sola dosis). También se ha sugerido el uso de mifepristone, (Taneepanichskul, 2009) o el método Yuzpe, si no se dispone de la primera alternativa. Anteriormente se recomendaron otros esquemas: altas dosis de etinil-estradiol, dietilestilbestrol, anovulatorios orales combinados con altas dosis de estrógenos, entre otros, los cuáles fueron desplazados debido a sus efectos adversos (náuseas, vómitos, en el caso del método Yuzpe), malformaciones genitales y adenocarcinoma de células claras de vagina en hijas de mujeres en quien la anticoncepción de emergencia había fallado (con el uso dietilestilbestrol) (Gómez, 2010) o debido a la evidencia de un mejor perfil de eficacia y seguridad con la utilización de levonorgestrel. (Von Hertzen, et al., 2002), (Ho & Kwan, 1993)

Otros esquemas se han propuesto recientemente, como el uso de acetato de uliprisatal, (Orihuela, 2010) gestrinona, y los inhibidores de la ciclooxigenasa (meloxicam). (Cremer & Masch, 2010)

## 3. Mecanismos de acción de

## levonorgestrel según la MBE.

En este punto es conveniente explicar el mecanismo de acción del levonorgestrel en diferentes niveles del proceso de fertilización:

- Alcalinización del medio uterino desde las 5 horas, lo que afecta la movilidad de los espermatozoides. (Gómez, 2010), (Kesseru, Larranaga, & Parada, 1973)
- Aumento de la viscosidad del moco cervical, lo que imposibilita el tránsito de los espermatozoides hasta el tracto genital superior. (Kesseru, Garmendia, Westphal, & Parada, 1974)
- Inhibición dosis-dependiente de la unión espermatozoide-óvulo. Sin embargo, hay reportes que sugieren que este efecto sólo se daría en concentraciones muy superiores a la dosis recomendada, y que estos efectos tendrían un impacto muy discreto en el mecanismo anticonceptivo del levonorgestrel. (Yeung, Chiu, Wang, Yao, & Ho, 2002)
- Inhibición directa de la reacción acrosomal del espermatozoide. (Gómez, 2010) Sin embargo, este mecanismo de acción no ha sido corroborado por otros estudios. (Do Nascimento, et al., 2007) Inhibición de la ovulación, si se administra la anticoncepción de emergencia en fase folicular (antes de la ruptura del folículo y la liberación del óvulo), bien sea suprimiendo el pico de LH (hormona luteinizante, cuya elevación antes de la ovulación es fundamental para la liberación del óvulo), la ruptura folicular o la luteinización. (Gómez, 2010), (Marionsa, Cekanb, & Bygdemana, 2004), (Croxatto, Ortiz, & Muller, 2003), (Durand M. , et al., 2001)
- Alteración del proceso de capacitación espermática.

El proceso de capacitación espermática es fundamental para que se dé el proceso de fertilización. (De Jonge, 2005) Tras un coito sin protección, el líquido seminal se deposita en la vagina. En este punto es importante la concomitancia de la relación sexual con la secreción cervical de máxi-

ma fertilidad, la cual se produce 2-3 días antes de la ovulación. Esta secreción de moco cervical (proveniente de las glándulas del cuello uterino), permite el ingreso de espermatozoides en el canal endocervical. Allí, en las criptas de las glándulas endocervicales y en el istmo tubárico, se inicia el proceso de capacitación. Sin este proceso de capacitación, "las células espermáticas eyaculadas en el tracto genital femenino, son inicialmente incompetentes para fertilizar el óvulo". (De Vries, Wiedmer, Sims, & Gadella, 2003)

Este proceso, que puede tardar en producirse entre 24 a 36 horas, y que se mantiene por 2 a 6 horas, consiste en una compleja reacción molecular, gracias a la cual, el espermatozoide puede experimentar la preparación para la reacción acrosomal, así como desarrolla una potente movilidad en su flagelo, fundamental para alcanzar el óvulo a nivel de la ampolla de la tuba ovárica. (Harrison, 1996) Posteriormente, los espermatozoides comienzan a migrar hasta el tracto genital superior. Algunos estudios han sugerido el papel del levonorgestrel sobre este proceso de capacitación espermática. (Díaz & Croxatto, 2003)

Estudios recientes han sugerido la acción del levonorgestrel sobre la concentración de Glicodelina A, (Durand, et al., 2005) una glicoproteína secretada por las glándulas del endometrio, que favorece un efecto inmunosupresor en el endometrio para permitir la implantación del blastocisto; sin embargo algunos estudios han sugerido que tras la administración de progestágenos (levonorgestrel), antes del pico de LH (Hormona luteinizante), se induce la elevación temprana de esta glicoproteína, la cual posee una importante actividad inhibitoria que impide la adhesión del espermatozoide con la zona pelúcida del óvulo. (Durand, et al., 2010)

De todos los mecanismos anteriormente enunciados, la mayor evidencia científica apunta a la inhibición de la ovulación como el principal mecanismo de acción, tanto en el caso del levonorgestrel, como en el caso de la mifepristona. (Gemzell-Danielsson & Marions, 2004)

Diversos estudios convergen en la elevada tasa de efectividad anticonceptiva cuando se toma la píldora en las primeras 24 horas después de la

relación sexual no protegida, (Von Hertzen & Van Look, 1999) y existe abundante evidencia que confirma el efecto anticonceptivo del levonorgestrel antes de la ovulación, (Croxatto, Ortiz, & Muller, 2003) ejerciendo su efecto inhibitorio particularmente antes del momento de mayor maduración folicular (cuando el folículo alcanza 18 mm de diámetro).

#### 4. Efectos posfecundación del levonorgestrel.

La gran pregunta que subsiste es qué sucede si se ingiere la píldora tras la ovulación. Este es el punto crítico de la discusión ética, sobre lo cual persisten diferentes interpretaciones y evidencias divergentes. Hay estudios que sugieren una acción sobre el endometrio, lo cual impediría la implantación del blastocisto. Otros estudios sugieren que no hay cambios endometriales que puedan impedir la implantación del blastocisto.

En este punto, es importante recurrir a estudios del mayor nivel de confianza. La literatura al respecto es abundante, pero según el paradigma contemporáneo de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), no todos los artículos publicados en bases de datos científicas pueden ser considerados para la toma de decisiones médicas. Es necesario ponderar el tipo de estudio (si es un ensayo clínico, si es experimental, si es una revisión bibliográfica), así como algunos aspectos metodológicos (tamaño de la muestra, limitaciones del estudio, etc), entre otras variables.

- Estudios recientes, experimentales, han sugerido que no hay cambios endometriales sobre los marcadores de receptividad endometrial tras la administración de 1.5 mg de levonorgestrel por vía oral o por vía vaginal. (Meng, Marions, Bystrom, & Danielsson, 2010)
- Otro estudio, aleatorizado, experimental, prospectivo, con presencia de ciego, de muy buen nivel de evidencia, ha sugerido que la administración de 1.5 mg de levonorgestrel por vía oral o por vía vaginal, durante el pico de LH (hormona luteinizante), no altera la ovulación o la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo,

así como no induce cambios en los receptores de progesterona o en los marcadores de receptividad endometrial. (Palomino, Kohen, & Devoto, 2010)

- Un importante estudio *in vitro*, demostró que tras la administración de levonorgestrel en dosis de 1.5 mg en una dosis, dentro de las 24 a 48 horas después de la relación sexual no protegida, no se encontraron cambios en la expresión endometrial de glicodelina-A (una proteína secretora, cuya expresión contribuye con la función del endometrio). (Do Nascimento, et al., 2007)
- Estudios *in vitro*, en modelos tridimensionales de células endometriales cultivadas, han demostrado que el mifepristone (RU-486), si se administra inmediatamente después de la ovulación, es altamente efectivo en la prevención de la implantación del embrión, (Lalithkumar, et al., 2007) lo cual concuerda con diversos estudios anteriores, (Gemzell-Danielsson, Swahn, Svalander, & Bygdeman, 1993) que confirman sus efectos sobre la arquitectura molecular del endometrio y del embrión. (Danielsson KG, Westlund, Johannisson, Seppälä, & Bygdeman, 1997)

El mifepristone ha sido recomendado como una alternativa en la anticoncepción de emergencia por algunos autores por sus efectos anovulatorios, (Wu, et al., 2010) pero debido a la constatación de su efectividad hasta después de los siete días tras una relación sexual no protegida, las evidencias en cuanto a su papel sobre el endometrio y la implantación del blastocisto, y su reconocida eficacia, junto al uso de prostaglandinas, como medicación abortiva, (Sarkar, 2011) su acceso está restringido en la mayoría de las jurisdicciones. A la fecha, sólo algunos países como China, (Wu, et al., 2010) Cuba, (Esteve, García, Breto, & Llorente, 2007) Taiwán (Taneepanichskul, 2009) y Rusia, (Trussell, Stewart, & Raymond, 2012.) han aprobado el uso de mifepristone como método de contraceptivo de emergencia.

Sin embargo, algunos estudios sugieren que la dosis de 10 mg de mifepristone sí podría tener un efecto anticonceptivo si se administra antes de la



ovulación (al actuar sobre el crecimiento folicular, retrasando la maduración y la ruptura folicular y el proceso ovulatorio), pero se requerirían dosis mayores para inducir cambios en el endometrio. (Marionsa, Cekanb, & Bygdemana, 2004)

Hallazgos similares no han sido demostrados de forma consistente con el uso de levonorgestrel en dosis de 1,5 mg, el cual es la alternativa ampliamente recomendada como anticoncepción de emergencia. (Lalithkumar, et al., 2007) Persiste la controversia en cuanto al probable efecto antiimplantatorio con el uso de acetato de ulipristal, el cual se ha recomendado recientemente en Europa y Estados Unidos como contraceptivo de emergencia, y que parece ofrecer la ventaja de aumentar la eficacia del método al actuar en la fase preovulatoria avanzada, lo cual le daría una ventaja sobre el uso de levonorgestrel. (Sarkar, 2011)

Aunque algunos estudios han sugerido un efecto sobre el embrión o a nivel endometrial que impida la anidación del blastocisto, es importante anotar que algunos de estos reportes tienen más de 10 años y no han sido reproducidos, (Yuzpe, Thurlow, Ramzy, & Leyshon, 1974) así como otros estudios han sido realizados con otras moléculas y en dosis diferentes a la dosis recomendada actualmente (dl-norgestrel, etinil estradiol+norgestrel, etc). (Ling, Wrixon, Acorn, & Wilson, 1983), (Kubba, White, Guillebaud, & Elder, 1986), (Ling, Robichaud, Zayid, Wrixon, & MacLeod, 1979), (Rowlands, Kubba, Guillebaud, & Bounds, 1986)

Otros estudios sugieren mecanismos de acción diferentes a la inhibición de la ovulación o la supresión del pico de LH, pero no demuestran que su efecto sea claramente abortivo. (Hapangama, Glasier, & Baird, 2001) Algunos autores afirman que el efecto postovulación de la anticoncepción de emergencia se fundamenta en un efecto antiimplantatorio. Sin embargo, en algunos reportes la línea de argumentación adolece de algunas premisas dudosas. Por ejemplo, se afirma que, por cuanto se han identificado mecanismos antiimplantatorios en otros estudios con el régimen Yuzpe, (alteración de la histología endometrial, alteración en el patrón de expresión de las integrinas en el estroma endometrial, y adelgazamiento endometrial), estas conclusiones tienen

implicaciones para los compuestos utilizados actualmente, por cuanto su componente hormonal es similar. Se afirma también que la disminución de embarazos esperados en pacientes a las que se administró el régimen Yuzpe, o levonorgestrel (en dos dosis de 0,75 mg en un intervalo de 12 horas), se debe a un efecto antiimplantatorio. En este caso, se extrapolan datos provenientes de estudios realizados con una combinación hormonal específica a un regimen de solo progestinas. Una inferencia similar se ofrece en la segunda afirmación: si existe un efecto postfertilización, tal efecto debe ser antiimplantatorio. (Kahlenborn, Stanford, & Larimore, 2002)

Un estudio in vitro sobre marcadores histológicos y marcadores bioquímicos de receptividad endometrial, (Durand, Cravioto, Castell-Rodríguez, & Larrea, 2004) estudios experimentales en modelos animales (Muller, Lladós, & Croxatto, 2003), (por ejemplo en la mona Cebus Apella, cuyo ciclo hormonal y reproductivo es similar a la fisiología reproductiva de la mujer), (Ortiz, Ortiz, Fuentes, Parraquez, & Croxatto, 2004) así como estudios piloto conducidos en humanos, (Novikova, Weisberg, Stanczyk, Croxatto, & Fraser, 2007) han sugerido lo contrario. Tampoco puede afirmarse que el levonorgestrel tenga efectos teratogénos. (Committee On Adolescence, 2005)

Como afirma un informe sobre los mecanismos de acción del levonorgestrel, antes y después de la fertilización:

“Los primeros artículos que refieren alteraciones endometriales con la AE corresponden a las experiencias iniciales con el uso poscoital del esquema combinado. Sin embargo, dichos estudios muestran serias limitaciones metodológicas, entre ellas la ausencia de controles adecuados, el análisis ciego de los resultados y la obtención inadecuada de las biopsias endometriales. Estudios recientes y con diseños experimentales más apropiados no han podido demostrar efectos de la AE sobre la morfología y otros parámetros bioquímicos del endometrio que expliquen los efectos deletéreos sobre la implantación”. (Durand, Larrea, & Schiavon, 2009)

En este mismo artículo, se incluye una tabla que relaciona diferentes estudios sobre este particular, y los categoriza de acuerdo al tipo de estudio,

hallazgos y algunas consideraciones metodológicas:

| <b>EFFECTOS ENDOMETRIALES DE LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA</b> |                                                                                             |                                                                                   |                   |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <i>ESQUEMA</i>                                                   | <i>HALLAZGOS</i>                                                                            | <i>COMENTARIO</i>                                                                 | <i>REFERENCIA</i> |
| Combinado                                                        | Retardo de la maduración estroma glandular                                                  | Biopsias obtenidas en la menstruación                                             | Yuzpe y col       |
| Combinado                                                        | Asincronía del desarrollo estroma glandular                                                 | Biopsias obtenidas en la menstruación                                             | Ling y col.       |
| Combinado                                                        | Asincronía estroma glandular y aumento del edema estromal.                                  | Biopsias de la ventana de implantación                                            | Ling y col.       |
| Combinado                                                        | Reducción de los receptores endometriales de esteroides                                     | Biopsias obtenidas 24 h después de la AE                                          | Kubba y col.      |
| LNG                                                              | Sin efectos en la morfología endometrial                                                    | Biopsias de la ventana de implantación                                            | Landgren y col.   |
| Combinado                                                        | Expresión normal de integrinas                                                              | Biopsias de la ventana de implantación                                            | Taskin y col.     |
| Combinado                                                        | Expresión normal de diversos marcadores de receptividad                                     | Biopsias de la ventana de implantación                                            | Raymond y col.    |
| LNG                                                              | Sin efectos en la morfología endometrial                                                    | Biopsias de la ventana de implantación. Análisis de acuerdo con la fase del ciclo | Durand y col.     |
| LNG                                                              | Sin efectos de la morfometría, inmunohistoquímica y microscópica electrónica del endometrio | Biopsias de la ventana de implantación. Análisis de acuerdo con la fase del ciclo | Marions y col.    |
| LNG                                                              | Ausencia de pinópodos                                                                       | Dosis 4 – 6 veces mayores a la AE                                                 | Ugocsai y col.    |
| Combinado y LNG                                                  | Revisión de las publicaciones que sustentan efectos pos-fecundación                         | Excluye los estudios Durand y col y Marions y col.                                | Kahlenbom y col.  |
| LNG                                                              | Sin efectos de la morfometría, inmunohistoquímica del endometrio                            | Biopsias de la ventana de implantación. Análisis de acuerdo con la fase del ciclo | Durand y col.     |
| LNG                                                              | Estudio de efectividad que sustenta efectos pre-fecundación                                 | Evidencia que descarta mecanismos de acción en fase pos-ovulatoria.               | Novikova y col.   |

TABLA 1. (Durand, Larrea, & Schiavon, 2009)

Un estudio en ratones que buscaba evaluar el efecto del levonorgestrel administrado mediante implantes subdérmicos en dosis de 1,5 mg y 5 mg, durante la fase postcoital, reportó que en el grupo de implantes con una dosis de 1,5 mg no hubo eficacia anticonceptiva, mientras en el grupo de 5 mg se evidenció un efecto antiimplantatorio, particularmente si los implantes son insertados antes del día tres durante el período post-coital. (Shirley, Bundren, & McKinney, 1995) Sin embargo, estos hallazgos no pueden ser generalizados a la pregunta por la administración de 1,5 mg de levonorgestrel en una sola dosis por vía oral en humanos. Otros estudios han sugerido la alteración de algunos factores críticos para la receptividad endometrial tras la administración de levonorgestrel (en dos dosis de 0,75 mg por vía oral) como son la expresión de integrinas y receptores esteroideos, (Wang, Jie, & Jie, 1998) lo cual no ha sido reproducido por otros investigadores. (Durand M. , et al., 2001), (Marions, et al., 2002) Otros estudios sugieren el efecto del levonorgestrel sobre la expresión de las subunidades alfa 1 y alfa 2 de las integrinas endometriales, (Aznar - Lucea, 2006) mientras otros reportes con altas dosis y combinaciones diferentes de preparados hormonales no reportan cambios en los niveles observados de diferentes integrinas. (Taskin, Brown, Young, & Wiehle, 1994) Es necesario reconocer que los estudios realizados en torno a la pregunta por los posibles efectos antiimplantatorios del levonorgestrel, presentan, en general, limitaciones metodológicas, tanto aquellos que los afirman, como aquellos que los niegan, pues mucha de la información obtenida es indirecta, al no lograr, por ejemplo, realizar una biopsia endometrial tras la ovulación o tras la fecundación, por motivos éticos. Sin embargo, ello no puede desembocar en la inferencia de que cualquier efecto posovulatorio, es necesariamente abortivo. (Ventura-Juncá, et al., 2008)

En una revisión sistemática de la literatura científica en latinoamérica, se ofrece otra relación de estudios que investigan los efectos de la anticoncepción de emergencia sobre el endometrio y los procesos de implantación. Aunque la revisión reconoce las limitaciones y la heterogeneidad en las variables y metodologías de muchos de los estudios revisados, y recomienda la realiza-

ción de estudios con un mayor número de participantes, sugiere que “estos diferentes enfoques y metodologías proporcionan una importante variedad de evidencias que se complementan entre sí” (Suárez, et al., 2010). Su conclusión es que, tras la revisión crítica de la literatura, (estudios en animales, estudios in vitro, estudios con biopsias endometriales y estudios de eficacia clínica), el uso de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia a dosis convencionales, no afecta la receptividad endometrial y no afecta la etapa de implantación. (Suárez, et al., 2010)

## 5. Conclusiones.

Aunque actualmente persiste el debate sobre la posibilidad de un efecto del levonorgestrel sobre el endometrio y la implantación del blastocisto, (Mozzanega & Cosmi, 2011) la mayor evidencia científica, tanto en modelos animales, experimentos in vitro, y estudios clínicos, sugieren que el mecanismo de acción del levonorgestrel no implica efectos sobre el endometrio o el embrión que puedan ser considerados como efectos abortivos, así como tampoco hay evidencias de que pueda interferir a nivel de receptores de estrógenos y progestágenos en las trompas de Falopio. (Saraví, 2007) Otras evidencias estadísticas, como la escasa eficacia del levonorgestrel cuando se administra cerca a la ovulación, o después de ésta, la eficacia menor en coitos repetidos, la evidencia de una ventana de eficacia anticonceptiva de 72 horas, con una relación directa entre el tiempo transcurrido tras el coito y la efectividad del método que no se extiende hasta la fase de implantación, (la cual se da entre 8 a 11 días después de la ovulación), sugieren que no tiene un efecto demostrable pos-ovulación, que pueda interpretarse como un mecanismo abortivo. La hipótesis que sugiere que “cuando de la píldora del día siguiente se retira el estrógeno (etinilestradiol) y solamente se utiliza un progestágeno (levonorgestrel), se refuerza su acción antiimplantatoria y se debilita su acción anovulatoria”, (Aznar - Lucea, 2006) requiere sustentos empíricos.

Este trabajo no profundiza en la pregunta por el probable efecto antiimplantatorio de otros métodos empleados como anticonceptivo de emergencia. Sin embargo, podemos anotar que algunos



estudios sugieren un efecto adicional del DIU sobre el endometrio (además de la alteración de la función espermática por los iones de cobre), (Gemzell - Danielsson, Berger, & LPGL, 2013) así como otros reportes apoyan la posibilidad de un efecto adicional del ulipristal sobre los procesos de implantación del blastocisto, a través de diversos mecanismos. (Batur, 2012), (Miech, 2011), (Pharmacotther & Keenan, 2011) Estudios en modelos animales, han sugerido la pérdida fetal tras la administración de ulipristal durante el primer trimestre del embarazo, por lo cual, se debe solicitar una prueba que excluya embarazo antes de su administración. (Committee On Adolescence, 2012) Reiteramos que en el caso del levonorgestrel, tal efecto antiimplantatorio no exhibe evidencias empíricas incontrovertibles en el momento de esta revisión. (Gemzell - Danielsson, 2010)

## 6. El Caso

El caso propuesto ofrece algunas consideraciones:

- No en todos los países ni en todas las jurisdicciones, se exige la prescripción médica para el acceso a la anticoncepción de emergencia. (Trussell, Stewart, & Raymond, 2012.)<sup>1</sup>
- Si el profesional que atiende a la paciente M, considera que la dosis de levonorgestrel de 1.5 mg es posiblemente abortiva, debe sustentar su afirmación en la mejor evidencia científica disponible. Según la bibliografía revisada, no existe un soporte empírico (a la fecha), que soporte tal afirmación. Por supuesto, toda constatación científica es revisable, contingente y preliminar, y pue-

de cambiar en el curso del tiempo, pero la *lex artis*, la práctica de excelencia del oficio médico, según la literatura disponible en el momento de esta revisión, no sugiere de forma concluyente una evidencia que sustente efectos que impidan la implantación con el uso de 1.5 mg de levonorgestrel. (Gemzell Danielsson, 2010)

- El profesional, si alberga dudas, puede objetar en conciencia la formulación de la anticoncepción de emergencia, y su decisión debe ser respetada de forma integral por la institución en la que labore, así como debe ser garantizada su libertad de conciencia por la normatividad en vigor. Sin embargo, su decisión estaría francamente en contradicción con las recomendaciones internacionales, guías y consensos de expertos sobre el particular. (FIGO, 2011)
- Por otra parte, según la legislación vigente en diversas jurisdicciones (como en Colombia), debería remitir su paciente a otro profesional que pueda prescribir el medicamento.
- ¿El médico puede prescribir la fórmula de levonorgestrel a su paciente, tratándose de una adolescente?

Aunque este punto puede variar de país a país, se reconoce en una paciente de 15 años de edad el estatus de “menor maduro” (los límites de edad varían de acuerdo a las diferentes jurisdicciones. En muchos países se reconoce la edad de los 14 años como el límite a partir del cual se habla de menor adulto; en España, por ejemplo, se reconoce la *emancipación sanitaria* a los 16 años). La doctrina del menor maduro es una teoría jurídica que afirma que “los derechos de personalidad y otros derechos civiles, se pueden empezar a ejercer desde el mismo momento en que se tiene la capacidad para entenderlos”. (Ogando Díaz & García Pérez, 2007 ) Hoy por hoy, hay un consenso sobre el que tales derechos se pueden empezar a ejercer, *de forma relativa*, y para decisiones médicas específicas, (Miller G. , 2010) antes de los 18 años.

Se reconoce en el menor adulto a un sujeto titular de derechos, cuyos intereses y derechos, en caso

1 El Levonorgestrel como ACE está disponible como medicamento de venta libre (OTC) en Noruega (2000), Suecia (2001), Holanda (2004), India (2005), y Canadá (2008). En muchos otros países, la ACE puede ser obtenida directamente de un farmaceuta sin una prescripción médica: Antigua, Aruba, Australia, Austria, Bahamas, Bielorrusia, Bélgica, Belice, Benín, Bulgaria, Burkina Faso, Camerún, China, Congo, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Polinesia Francesa, Gabón, Ghana, Guinea-Conakry, Islandia, Irán, Israel, Costa de Marfil, Jamaica, Letonia, Lesoto, Lituania, Luxemburgo, Malí, Mauritania, Mauricio, Nueva Zelanda, Nigeria, Portugal, Rumania, Senegal, Eslovaquia, Eslovenia, Sur África, España, Sri Lanka, St. Lucía, Surinam, Suiza, Tayikistán, Tailandia, Togo, Túnez, el Reino Unido, Uzbekistán, and Vietnam.

de conflictos, prevalecen sobre los derechos de cualquier otro actor en la sociedad. Aunque las consideraciones sobre el alcance de tales derechos sigue siendo tema de debate, en la mayoría de jurisdicciones existe el consenso de que a esta paciente se le podría prescribir el medicamento sin el concurso de un representante legal que otorgue el consentimiento. Tal consideración no es extrapolable a todos los escenarios o a situaciones de urgencia; en pediatría y en la atención de adolescentes se ha promovido la figura del “cuidado centrado en la familia” (Nelson & Nelson, 1995) como el mejor abordaje para la toma de decisiones en pacientes menores de edad; en algunas jurisdicciones se han definido escenarios específicos donde prevalece el derecho a la autonomía, la privacidad, la información y la confidencialidad del menor maduro, particularmente en servicios de salud sexual y reproductiva.

En la experiencia clínica, exigir a la paciente adolescente que asista a la consulta con un familiar mayor de edad puede dilatar el momento de la toma del medicamento, disminuyendo drásticamente la ventana de efectividad anticonceptiva, e incrementando la posibilidad de un embarazo no deseado en una adolescente. Si se trata de un caso de violación o de relación por debajo del umbral de consentimiento sexual (según la jurisdicción), se puede administrar el anticonceptivo de emergencia, al tiempo que se pone en conocimiento el caso ante las autoridades competentes y se notifica a la familia.

- El prescribir la anticoncepción de emergencia, ¿incrementa el riesgo de promiscuidad, conductas sexuales de riesgo y embarazos no deseados?

Algunos reportes sugieren que no existe evidencia de que el acceso a la anticoncepción de emergencia incremente las prácticas sexuales de riesgo o los embarazos no deseados entre adolescentes. (Adamji & Swartwout, 2010), (Harper, Weiss, Speidel, & Raine - Bennett, 2008) Otros datos apoyan su efectividad como método anticonceptivo en la reducción y prevención de embarazos no deseados. (Committee On Adolescence, 2005) Sin embargo, otros reportes sugieren que las expectativas iniciales en cuanto a la disminución de abortos y embarazos no deseados tras la generalización

del uso de anticonceptivos de emergencia, no se han cumplido a cabalidad, e incluso, han fracasado. (Glasier, 2006), (Raymond & Trussell, 2007). Por tal razón, es necesario reforzar las estrategias de educación en cuanto a la naturaleza y el uso adecuado de la anticoncepción de emergencia, (Committee On Adolescence, 2012) así como promover el abordaje de la problemática del embarazo no deseado, particularmente entre adolescentes, desde una perspectiva integral y no enfocada, exclusivamente, en la promoción del libre acceso a los métodos anticonceptivos. (Ventura-Juncá, et al., 2008)

## Bibliografía:

- ADAMJI, J., & SWARTWOUT, K. (2010). Advance provision of emergency contraception for adolescents. *The Journal of School Nursing*, 26(6), 443-449.
- AZNAR - LUCEA, J. (2006, Septiembre - Diciembre). Contracepción de emergencia. *Cuadernos de Bioética*, XVII (061), 305-326.
- BATUR, P. (2012). Emergency contraception: separating fact from fiction. *Cleve Clin J Med.*, 79(11), 771-776.
- BORREGO, M., SHORT, J., HOUSE, N., GUPCHUP, G., NAIK, R., & CUELLAR, D. (2006). New Mexico pharmacists' knowledge, attitudes, and beliefs toward prescribing oral emergency contraception. *J Am Pharm Assoc.*, 46(1), 33-43.
- CELIK, M., EKERBICER, H., ERGUN, U., & TEKIN, N. (2007). Emergency contraception: knowledge and attitudes of Turkish nursing and midwifery students. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 12(1), 63 -69.
- COMMITTEE ON ADOLESCENCE. (2005). Emergency Contraception. *Pediatrics*, 116(4), 1026 -1035.
- COMMITTEE ON ADOLESCENCE. (2012, December). Policy Statement on Emergency Contraception. *Pediatrics*, 130(6), 1174-1182.
- CREMER, M., & MASCH, R. (2010). Emergency contraception: past, present and future. *Minerva Ginecol*, 62(4), 361-371.
- CROXATTO, H. B., DEVOTO, L., DURAND, M., EZCURRA, E., LARREA, F., NAGLE, C., VON HERTZEN, H. (2001). Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception*, 63(3), 111 –121.

- CROXATTO, H., ORTIZ, M., & MULLER, A. (2003). Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids*, 68(10-13), 1095-1098.
- DANIELSSON KG, S. M., WESTLUND, P., JOHANNISSON, E., SEPPÄLÄ, M., & BYGDEMAN, M. (1997). Effect of low daily doses of mifepristone on ovarian function and endometrial development. *Human Reproduction*, 12(1), 124-131.
- DE JONGE, C. (2005, APRIL 7). Biological basis for human capacitation. *Human Reproduction Update*, 11(3), 205-214.
- DE VRIES, K., WIEDMER, T., SIMS, P., & GADELLA, B. (2003). Caspase Independent Exposure of Aminophospholipids and Tyrosine Phosphorylation in Bicarbonate Responsive Human Sperm Cells. *Biology of reproduction*, 68, 2122-2134.
- DÍAZ, S., & CROXATO, H. B. (2003). *Ginecología* (3a edición ed.). (A. P. Sanchez, Ed.) Santiago, Chile: Mediterráneo.
- DO NASCIMENTO, J. A., SEPPALA, M., PERDIGAO, A., ESPEJO-ARCE, X., MUNUCE, M. J., HAUTALA, L., BAHAMONDES, L. (2007). In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodein-A in human endometrium after, levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction*, 22(8), 2190-2195.
- DURAND, M., CRAVIOTO, M., CASTELL-RODRÍGUEZ, A., & LARREA, F. (2004). Expresión endometrial de genes y proteínas reguladas por progesterona posterior a la administración aguda de levonorgestrel. *Rev Invest Clin*, 56(4), 550.
- DURAND, M., CRAVIOTO, M., RAYMOND, E. G., DURAN SANCHEZ, O., DE LA LUZ CRUZ HINOJOSA, M., CASTELL RODRIGUEZ, A., LARREA, F. (2001). On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*, 64(4), 227- 234.
- DURAND, M., KOISTINEN, R., CHIRINOS, M., RODRÍGUEZ, J. L., SEPPÄLÄ, M., & LARREA, F. (2010). Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodein in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. *Contraception*, 82(6), 256.
- DURAND, M., LARREA, F., & SCHIAVON, R. (2009). Mecanismos de acción de la anticoncepción hormonal de emergencia: efectos del levonorgestrel anteriores y posteriores a la fecundación. *Salud pública de México*, 51(3), 257.
- DURAND, M., SEPPALA, M., CRAVIOTO, M. D., KOISTINEN, H., KOISTINEN, R., GONZALEZ-MACEDO, J., & LARREA, F. (2005). Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodein in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception*, 71, 451-457.
- ESTEVE, J., GARCÍA, R., BRETO, A., & LLORENTE, M. (2007). Emergency contraception in Cuba with 10 mg of mifepristone . *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 12(2), 162-167.
- FIGO. (2011). *Mechanism of Action: How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy?* Obtenido de International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO).: [http://www.figo.org/files/figo-corp/MOA\\_FINAL\\_2011\\_ENG.pdf](http://www.figo.org/files/figo-corp/MOA_FINAL_2011_ENG.pdf)
- GEMZELL - DANIELSSON, K. (2010). Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*, 82(5), 404-409.
- GEMZELL - DANIELSSON, K., BERGER, C., & LPGL. (2013). Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception*, 87(3), 300 -308.
- GEMZELL-DANIELSSON, K., & MARIONS, L. (2004). Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update, Oxford Journals*, 10(4), 341-348.
- GEMZELL-DANIELSSON, K., SWAHN, M., SVALANDER, P., & BYGDEMAN, M. (1993). Early luteal phase treatment with mifepristone (RU 486) for fertility regulation. *Human Reproduction*, 8(6), 870-873.
- GLASIER, A. (2006). Emergency contraception, Is it worth all the fuss? *BMJ.*, 333(7568), 560-561.
- GÓMEZ, P. I. (2010). *Anticoncepción, pasado, presente y futuro*. Bogotá, Colombia: Editorial Universidad Nacional de Colombia.
- GÓMEZ, P. I., & GAITAN, H. G. (2004). Dispositivo intrauterino (DIU) como anticonceptivo de emergencia: conocimientos, actitudes y prácticas en proveedores de salud latinoamericanos: Encuesta. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 55(4), 261 -266.
- GÓMEZ, P. I., ARGUELLO, K., CÁCERES, C., GUTIERREZ, E., RODRIGUEZ, A., ROJAS, L., & TORRES, M. (2008). Anticoncepción de emergencia hormonal: conocimientos, actitudes y prácticas en estudiantes universitarias. Estudio de corte transversal. *Revista Colombiana de Enfermería*, 5(5), 9-14.
- GRACIA, D. (2000). La deliberación moral. El papel de las metodologías en Ética Clínica. *Jornada de debates sobre comités asistenciales de Ética. Comités de Ética Asistencial*. (págs. 21 -41).

- Madrid: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica .
- HAPANGAMA, D., GLASIER, A. F., & BAIRD, D. T. (2001). The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle . *Contraception*, 63(3), 123-129.
- HARPER, C. C., WEISS, D. C., SPEIDEL, J. J., & RAINE - BENNETT, T. (2008). Over-the-counter access to emergency contraception for teens. *Contraception*, 77, 230–233.
- HARRISON, R. (1996). Capacitation mechanisms, and the role of capacitation as seen in eutherian mammals. *Reproduction, Fertility and Development*, 8(4), 581-594.
- HO, P., & KWAN, M. (1993). A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod*, 8(3), 389-392.
- JONSEN, A., SIEGLER, M., & WINSLADE, W. J. (2005). *Ética clínica: aproximación práctica a la toma de decisiones éticas en la medicina clínica* . Barceola: Ariel.
- KAHLENBORN, C., STANFORD, J. B., & LARIMORE, A. W. (2002). Postfertilization Effect of Hormonal Emergency contraception . *Contraception*, 36(3), 465-470.
- KALDJIAN, L. C., WEIR, R. F., & DUFFY, T. P. (2005). A Clinician's Approach to Clinical Ethical Reasoning. *J Gen Intern Med*, 20(3), 306 -311.
- KESSERU, E., GARMENDIA, F., WESTPHAL, F., & PARADA, J. (1974). The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception*, 10, 411 –424.
- KESSERU, E., LARRANAGA, A., & PARADA, J. (1973). Postcoital contraception with dl-norgestrel. *Contraception* , 7, 367.
- KUBBA, A., WHITE, J., GUILLEBAUD, J., & ELDER, M. (1986). The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril*, 45(4), 512–516.
- LALITKUMAR, P., LALITKUMAR, S., MENG, C. X., STAVREUS-EVERS, A., HAMBILIKI, F., BENTIN-LEY, U., & GEMZELL-DANIELSSON, K. (2007). Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction*, 22(11), 3031–3037.
- LAWRENCE, R., RASINSKI, K., YOON, J., & CURLIN, F. (2010). Obstetrician-gynecologist physicians' beliefs about emergency contraception: a national survey. *Contraception*, 82(4), 324-330.
- LING, W., ROBICHAUD, A., ZAYID, I., WRIXON, W., & MACLEOD, S. (1979). Mode of action of DL-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril*, 32, 297–302.
- LING, W., WRIXON, W., ACORN, T., & WILSON, E. C. (1983). 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. *Fertil Steril*, 40(5), 631–636.
- MARIONS, L., HULTENBY, K., LINDELL, I., SUN, X., STABI, B., & GEMZELL - DANIELSSON, K. (2002). Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*, 100(1), 65-71.
- MARIONSA, L., CEKANB, S. Z., & BYGDEMANA, M. (2004). Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception*, 69, 373–377.
- MENG, C., MARIONS, L., BYSTROM, B., & DANIELSSON, K. (2010). Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod*, 25(4), 874-883.
- MIECH, R. (2011). Immunopharmacology of ulipristal as an emergency contraceptive. *Int J Womens Health*, 3, 391–397.
- MILLER, G. (2010). *Pediatric Bioethics*. New York: Cambridge University Press.
- MILLER, L. M. (2011). College student knowledge and attitudes toward emergency contraception. *Contraception*, 83(1), 68-73.
- MOHORIC STARE, D., & DE COSTA, C. (2009). Knowledge of emergency contraception amongst tertiary students in far North Queensland. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 49(3), 307-311.
- MOLLEN, C., BARG, F., HAYES, K., GOTCSIK, M., BLADES, N., & SCHWARZ, D. (2008). Assessing attitudes about emergency contraception among urban, minority adolescent girls: an in-depth interview study. *Pediatrics*, 122 (2), 395-401 .
- MOZZANEGA, B., & COSMI, E. (2011). How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations. *Gynecological Endocrinology*, 27(6), 439-442.
- MULLER, A., LLADOS, C., & CROXATTO, H. (2003). Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* , 67, 415– 419.



- NELSON, H. L., & NELSON, J. L. (1995). *The Patient in the Family: An Ethics of Medicine and Families*. New York: Routledge.
- NOVIKOVAA, N., WEISBERGA, E., STANCZYKC, F. Z., CROXATTOD, H., & FRASER, I. S. (2007). Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation — a pilot study. *Contraception*, 75(2), 112– 118.
- OGANDO DÍAZ, B., & GARCÍA PÉREZ, C. (2007). Consentimiento informado y capacidad para decidir del menor maduro. *Pediatr Integral*, XI (10), 877-883.
- ORIHUELA, P. A. (Enero de 2010). Ulipristal: a progesterone receptor antagonist as an emergency contraceptive. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 5(1), 13-17.
- ORTIZ, M., ORTIZ, R., FUENTES, M., PARRAUQUEZ, V., & CROXATTO, H. (2004). Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the New-World monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod*, 19(6), 1352– 1356.
- PALOMINO, W. A., KOHEN, P. B., & DEVOTO, L. (2010). 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. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1589-1594.
- PAREY, B., ADDISON, L., MARK, J., MAURICE, B., TRIPATHI, V., WAHID, S., SAHAI, A. (2010). Knowledge, attitude and practice of emergency contraceptive pills among tertiary level students in Trinidad: a cross-sectional survey. *West Indian Med J*, 59(6), 650 -655.
- PHARMACOTTER, A., & KEENAN, J. (2011). Ulipristal acetate: contraceptive or contragestive? 45(6), 813–815.
- PRUITT, S., & DOLAN MULLEN, P. (2005). Contraception or abortion? Inaccurate descriptions of emergency contraception in newspaper articles. *Contraception*, 71(1), 14-21.
- RAYMOND, E. G., & TRUSSELL, J. (2007). Population Effect of Increased Access to Emergency Contraceptive Pills. *Obstet Gynecol*, 109(1), 181-188.
- ROMO, L. F., BERENSON, A. B., & WU, Z. (2004). The role of misconceptions on Latino women's acceptance of emergency contraceptive pills. *Contraception*, 69(3), 227 -235 .
- ROWLANDS, S., KUBBA, A., GUILLEBAUD, J., & BOUNDS, W. (1986). A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. *Contraception*, 33, 539– 545.
- SARAVÍ, F. (2007). Emergency contraception with levonorgestrel. *Medicina (B Aires)*, 67(5), 481-490.
- SARKAR, N. (2011). The state-of-the-art of emergency contraception with the cutting edge drug. *German Medical Science*, 9(doc 16), 2, 5.
- SCHENKER, J. (2000). Women's reproductive health: monotheistic religious perspectives. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 70(1), 77-86.
- SHIRLEY, B., BUNDREN, J., & MCKINNEY, S. (1995). Levonorgestrel as a postcoital contraceptive. *Contraception*, 52(5), 277–281.
- SHOVELLER, J., CHABOT, C., SOON, J., & LEVINE, M. (2007). Identifying barriers to emergency contraception use among young women from various sociocultural groups in British Columbia, Canada. *Perspectives on Sexual Reproductive Health*, 39(1), 13-20.
- SRIKANTHAN, A., & REID, R. (2008). Religious and cultural influences on contraception. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 30(2), 129 -137.
- STANFORD, J. B. (2005). "Description of Emergency Contraception in the Media. *Contraception* , 72(5), 394-395.
- SUÁREZ, V. J., ZAVALA, R., URETA, J. M., HIJAR, G., LUCERO, J., & PACHAS, P. (2010). Efecto del levonorgestrel como anticonceptivo oral de emergencia en la ovulación, el endometrio y los espermatozoides. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 27(2), 222 -230.
- TAMIRE, W., & ENQUESELASSIE, F. (2007). Knowledge, attitude, and practice on emergency contraceptives among female university students in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop.J.Health Dev*, 21(2), 111-116.
- TANEEPANICHSKUL, S. (2009). Emergency contraception with mifepristone 10 mg in Thai women. *J Med Assoc Thai*, 92(8), 999-1002.
- TASKIN, O., BROWN, R., YOUNG, D. P., & WIEHLE, R. (1994). High doses of oral contraceptives do not alter endometrial alpha 1 and alpha v beta 3 integrins in the late implantation window. *Fertil Steril*, 61(5), 850-855.
- TRUSSELL, J., STEWART, F., & RAYMOND, E. (2012). *Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy*. Retrieved from The emergency contraception web site: <http://ec.princeton.edu/questions/ec-review.pdf>



- UNDP/UNFPA/WHO/World Bank: Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. (2005). World Health Organization. *Levonorgestrel for emergency contraception*. Retrieved from World Health Organization.
- UNICEF - United Nations International Children's Emergency Fund, V. s. (1996). citing concerns over family planning. *Reproductive Freedom News*, 5(19), 7.
- VENTURA-JUNCÁ, P., WILLIAMSON, C., GREBE, G., SANCHEZ, I., OYARZUN, E., TABOADA, P., & BARROS, C. (2008). Informe para el Tribunal Constitucional sobre los aspectos científicos y éticos del uso del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia. *Ars Médica: Revista de estudios médicos humanísticos*, 17(17). Retrieved from Universidad Católica de Chile, ARS Médica : <http://escuela.med.puc.cl/publ/ArsMedica/ArsMedica17/Informe.html>
- VON HERTZEN, H., & VAN LOOK, P. (1999). Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation; Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*, 353(9154), 697-702.
- VON HERTZEN, H., PIAGGIO, G., DING, J., CHEN, J., SONG, S., BÁRTFAI, G., PEREGOUDOV, A. (2002, December 7). Low dose mifepristone and two regimen of Levonorgestrel for emergency contraception: a Who multicentre randomized trial. *Lancet*, 360(9348), 1803-1810.
- WANG, J. D., JIE, W., & JIE, C. E. (1998). Effects of emergency contraceptive mifepristone and levonorgestrel on the endometrium at the time of implantation. *International Conference on Reproductive Health*, (pág. A83). Mumbai, India.
- WU, S., DONG, J., CONG, J., WANG, C., VONHERTZEN, H., & GODFREY, E. (2010). Gestrinone compared with mifepristone for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 115(4), 740-744.
- YEUNG, W., CHIU, P., WANG, C., YAO, Y., & HO, P. (2002). The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception*, 66(6), 453-457.
- YUZPE, A., THURLOW, H., RAMZY, I., & LEYSHON, J. (1974). Post coital contraception—a pilot study. *J Reprod Med*, 13(2), 53–58.