



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Acetato de ulipristal como anticonceptivo oral de emergencia

NOTA TÉCNICA 2011-4

Revisión Sistemática

JUNIO 2011

Instituciones participantes

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública-UNAGESP del Centro Nacional de Salud Pública-Instituto Nacional de Salud del Perú

Autores

Edward Mezones-Holguín¹, Luis Fernando Donaires Toscano¹, Lely Solari Zerpa¹, Víctor Javier Suárez Moreno¹,

1.- UNAGESP. Instituto Nacional de Salud del Perú

Contribuciones Adicionales

Jessica Loyola, UNAGESP. Instituto Nacional de Salud del Perú

Financiación

Instituto Nacional de Salud del Perú. Centro Nacional de Salud Pública. Dirección Ejecutiva de Enfermedades no Transmisibles

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Revisión de méritos

Edward Mezones-Holguín participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito.

Luis Fernando Donaires Toscano participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito

Lely Solari Zerpa participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito

Víctor Javier Suárez Moreno participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito

Cita Recomendada

Mezones-Holguín, Edward ; Donaires Toscano, Luis Fernando ; Solari Zerpa, Lely ; Suárez Moreno, Víctor Javier. ***Acetato de ulipristal como anticonceptivo oral de emergencia.*** Lima: INS-UNAGESP, 2011. (INS, Serie de Notas Técnicas; 2011-4)

ÍNDICE DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVES	4
RESUMEN EJECUTIVO	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO	8
METODOLOGIA.....	8
RESULTADOS	10
EVALUACION.....	14
CONCLUSIONES.....	16
RECOMENDACIONES	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	17

MENSAJES CLAVES

La anticoncepción oral de emergencia (AOE) es un abordaje importante para el control de natalidad. Actualmente los medicamentos de mayor uso con las progestinas, dentro de ellos el levonorgestrel. Recientemente en Estados Unidos se ha aprobado la comercialización del Acetato de Ulipristal (AU) - un modulador de los receptores de la progesterona - para dicho fin.

Se encontró que la efectividad del AU es similar a la del levonorgestrel como AOE en las primeras 72 horas, asimismo, se sugiere de modo no concluyente, que la efectividad es mayor entre las 72 y 120 horas posteriores al coito sin protección.

No obstante, existe controversia sobre su uso, basada en el riesgo que este medicamento pueda actuar como abortivo.

Previo a su implementación como una estrategia de salud pública, es pertinente contar con evidencia adicional que aclare su mecanismo de acción, por lo que su uso actualmente bajo la legislación peruana no es recomendable.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La anticoncepción oral de emergencia (AOE) es una herramienta importante en los programas de control de la natalidad. Actualmente se comercializan diversos tipos de compuestos farmacológicos, siendo las progestinas, las de mayor uso. Recientemente el acetato de ulipristal (AU), un modulador de los receptores de progesterona, ha sido aprobado por la Dirección de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) para su uso en la AOE. Sin embargo, se requiere una valoración objetiva de su efectividad y seguridad.

OBJETIVO

Revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad del uso del acetato de ulipristal en la anticoncepción oral de emergencia.

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en Tripdatabase, Pubmed, Scielo, Registro de Ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos y de Perú, de acuerdo a la pirámide de sistematización de la evidencia propuesta por *Brian Haynes et al.*

RESULTADOS

Son dos los ensayos clínicos que comparan la efectividad del AU frente al levonorgestrel, los cuales reportan que no existe inferioridad del primero; y un estudio cuasi experimental que encuentra una reducción significativa de la tasa de embarazos con el AU (2,1%) frente a la tasa de embarazos esperada (5,5%). Existe una sinopsis basada en la evidencia y tres revisiones sistemáticas. Las cuales incluyen

CONCLUSIONES

La evidencia científica existente muestra que existe una efectividad no inferior del AU frente al levonogestrel como AOE, e incluso existen indicios – no concluyentes- que ésta podría ser superior pasadas las 72 horas del coito sin protección y hasta las 120 horas del mismo. No obstante, por tener una alta probabilidad de poseer mecanismos de acción postconceptuales, actualmente, existe controversia en lo referente a la potencial actividad de este medicamento como antigestacional.

RECOMENDACIONES

EL Acetato de Ulipristal se presenta como una alternativa de AOE interesante debido a su alta efectividad y seguridad comparables a las del levonogestrel. Sin embargo, se requiere evidencia adicional sobre sus mecanismos de acción, de manera especial sobre su posible actividad antigestacional antes de ser implementado a nivel de salud pública.

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo los embarazos no deseados son un problema importante en salud pública (1). Estos se asocian frecuentemente con abandono de las atenciones prenatales, bajo peso al nacer y baja frecuencia de lactancia materna (2).

En el Perú, el año 2000, las mujeres en unión tenían en promedio 1,1 hijos más de lo deseado. El 31% de los nacimientos ocurridos en los últimos cinco años fueron no deseados y el 69,9% de las mujeres no usan métodos anticonceptivos (3).

La anticoncepción oral de emergencia (AOE) se refiere a todos los métodos hormonales que se usan luego de una relación sexual no protegida o con protección sexual inadecuada, para evitar un embarazo no deseado, cuya administración deberá ser desde horas después hasta pocos días posteriores. El uso de la AOE puede reducir el riesgo de embarazo en un 89 a 99% (4).

Actualmente en los Estados Unidos y Europa existen más de 25 nombres comerciales de píldoras que pueden usarse como AOE. Cuatro productos están específicamente aprobados y comercializados para esta indicación: Ella® y ellaOne® - que contienen acetato de ulipristal y se vende sólo con prescripción médica -, Plan B One-Step®, Plan B® y Next Choice® - que sólo contienen la hormona progestina, y son de venta libre para mayores de 17 años (5).

El Ministerio de Salud (MINSA), en el marco de los lineamientos de los derechos de la salud sexual y reproductiva, ha puesto a disposición de la población varios métodos anticonceptivos. A partir del año 2001, el MINSA incorporó el uso de la AOE, en la Norma de Planificación Familiar, en concordancia con el objetivo de reducción de mortalidad materna del Plan Nacional Concertado de Salud (6). Es por tanto, importante contar con información sistematizada relevante y actualizada sobre todas las alternativas de AOE disponibles, a fin de evaluar cuáles de estas pueden ser utilizadas en nuestro medio.

OBJETIVO

Revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad del uso de acetato de ulipristal en la anticoncepción oral de emergencia.

METODOLOGIA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué evidencia existe acerca de la efectividad y seguridad del uso de acetato de ulipristal en la anticoncepción oral de emergencia?

FUENTES CONSULTADAS

- Translate Research into Practice (TRIP)
- National Library of Medicine (Medline)
- Scientific Electronic Library Online (Scielo)
- Registro de Ensayos Clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. National Institutes of Health (NIH)
- Registro de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional de Salud del Perú (INS)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se consideró la pirámide propuesta por Haynes *et al.* para la búsqueda sistemática en Internet desde la perspectiva de Medicina Basada en evidencia. Partiendo de Sistemas, para luego evaluar Resúmenes, Sinopsis, Síntesis (Revisiones Sistemáticas) y Artículos Originales (7,8).

I. TRANSLATING RESEARCH INTO PRACTICE (TRIP).

Este sistema reporta una búsqueda basada en artículos originales, revisiones sistemáticas y sinopsis (tanto de revisiones sistemáticas como de artículos originales) ordenados por relevancia.

Se realizó la búsqueda utilizando la siguiente combinación de términos:

- "Ulipristal" AND "emergency contraception" OR "CDB-2914".

II. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (PUBMED/MEDLINE)

Se realizó una búsqueda sensible que incluyó el uso de los términos MeSH y texto libre. Siguiendo lo postulado por Haynes (7,8), se inició la búsqueda evaluando las Guías de Práctica Clínica, para luego ver las revisiones sistemáticas y posteriormente artículos originales (ensayos clínicos).

Se utilizaron la siguiente combinación de términos y operadores booleanos:

- A. Búsqueda a través de Pubmed clinical queries para revisiones sistemáticas:
("Ulipristal" [Supplementary Concept]) AND "Contraception, Postcoital"[Mesh] OR
"Ulipristal" OR "CDB-2914"
- B. ("Ulipristal" [Supplementary Concept]) AND "Contraception, Postcoital"[Mesh] OR
"Ulipristal" OR "CDB-2914"
 1. (A)Limits: Practice Guideline
 2. (B)Limits: Meta-Analysis
 3. (C)Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial

III. SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ON LINE (SCIELO)

"Ulipristal" OR "CDB-2914"

IV. REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD DE LOS ESTADOS UNIDOS (NIH, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

"Ulipristal" OR "CDB-2914"

V. REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DE PERÚ

"Ulipristal" OR "CDB-2914"

RESULTADOS

I. TRANSLATING RESEARCH INTO PRACTICE (TRIP).

Se encontraron dos Sinopsis basadas en la evidencia, una Revisión sistemática y dos ensayos clínicos aleatorizados controlados.

A. Sinopsis Basada en Evidencia:

Se encontraron dos sinopsis, una de ellas fue excluida porque evaluó el uso de antibióticos en la anticoncepción oral de emergencia. El Centro Regional de Medicamentos y Terapia del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (National Health Services- NHS), en septiembre del 2009, realizó una sinopsis de la literatura respecto a la eficacia y seguridad del AU, así como un componente relacionado a costos. Encontraron que la efectividad es similar a la del levonorgestrel en las primeras 72 horas e incluso llega a proteger hasta 120 horas, aunque la evidencia sustentadora no es óptima. Los efectos adversos descritos fueron similares a los encontrados con levonorgestrel. Sin embargo, hacen referencia al hecho de que no se conoce con exactitud el mecanismo que el AU pueda tener sobre el feto. Asimismo, hacen énfasis en que el costo es tres veces superior al genérico de levonorgestrel (9).

B. Revisiones Sistemáticas:

El Consorcio Escocés de Medicinas (Scottish Medicines Consortium) del Servicio Nacional de Salud de Escocia (Scotland - National Health Services), realizó una revisión sistemática para ver la efectividad y seguridad, reporta que no hay diferencias a esos niveles entre el AU y el levonorgestrel.

Lo interesante de la publicación radica en que incluye un análisis comparativo utilizando el enfoque de árbol de decisión, basado en la información del estudio clínico de *Glasier et al.* (10). En el análisis de costos incluyeron la consulta médica para la prescripción, y los costos de un embarazo no deseado según el NHS de Inglaterra (término del embarazo, abortos espontáneos y parto).

Los resultados indicaron que para el periodo de 0 a 120 horas después de coito sin protección, el costo añadido para evitar el embarazo no deseado fue de £ 390 (basado en el costo adicional de £ 3.59 por una reducción de la tasa de embarazo del 0,92%), y para el periodo de 0 a 72 horas fue de £ 579 (11).

C. Ensayos Clínicos

Creinin et al. llevó a cabo un estudio que comparó la efectividad del AU (n=775) frente al levonorgestrel (n=774), encontrando que tuvieron una efectividad similar. Las náuseas fueron más frecuentes en los usuarios de AU ($p < 0,03$), pero no reportaron diferencia en las frecuencias de otros efectos adversos. No obstante, no se incluye una comparación cuando es administrado después de las 72 horas del coito (12).

Además, se encontró un ensayo clínico de no inferioridad y metaanálisis comparando el acetato de ulipristal y el levonorgestrel para anticoncepción de emergencia realizado por *Glazier et al.* publicado en *The Lancet* en febrero del 2010. Comparan la efectividad del AU frente al levonorgestrel, no encontraron diferencias entre ambos. Describen que el AU es una alternativa importante al levonorgestrel en la AOE, sin embargo, existen algunas críticas basadas en el hecho que para demostrar diferencias se requiere un cálculo de tamaño muestral para evaluar equivalencia clínica, asimismo, que las pérdidas en seguimiento en ambos grupos fueron cercanas al 20%. Además, reportaron diferencias entre la tasa de embarazos después de las 72 horas del coito entre el levonorgestrel (3/106) y AU (0/97) ($p = 0.037$) como significativa. Aunque existen limitaciones, por tratarse de sólo el 10% de las mujeres reclutadas y no haber existido una secuencia de aleatorización específica para ello (10).

II. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (PUBMED/MEDLINE)

A. Guías de Práctica Clínica

No se encontró ninguna Guía de práctica clínica.

B. Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se encontraron tres revisiones sistemáticas. La primera publicada por la Colaboración Cochrane, se analizan varias intervenciones usadas como AOE, no obstante, el único estudio que evalúa el acetato de ulipristal fue el realizado por *Creinin et al.* (12); el cual está incluido en las dos revisiones siguientes (13).

El mismo equipo de *Glasier et al.* – que desarrolla un ensayo clínico – publica un meta-análisis acumulativo que incluye el ensayo que ellos llevaron a cabo más el ensayo clínico realizado por *Creinin et al.*, donde muestran que existe una reducción del riesgo de embarazo al usar AU frente levonorgestrel pero con un intervalo de confianza bastante cercano de incluir el 1 y un valor p cercano a 0,05 (OR 0.58, 0.33-0.99; p=0.046) (10,12).

La publicación más reciente es la desarrollada por *Snow SE, Melillo SN y Jarvis CI* (14), la cual incluye tres ensayos: *Creinin et al.* y *Glasier et al.* – ya incluidos en la revisión publicada el 2010 en *The Lancet* – pero además cuenta con el estudio de *Fine et al.*(15) donde se evalúa la seguridad y efectividad de AU por medio de un diseño cuasi-experimental abierto sin grupo control, el cual encuentra una reducción de la tasa real de embarazos basada en la tasa esperada.

C. Ensayos Clínicos

Se encontraron 12 resultados, de los cuales sólo tres fueron incluidos en la revisión ya que evaluaban seguridad y efectividad del AU. Los otros nueve, fueron excluidos debido a que estudiaban:

- *La efectividad del AU en tratamiento de fibromas uterinos*
- *El efecto sobre la ruptura folicular tras su administración pre-ovulatoria*
- *El Uso en el sangrado uterino anormal.*
- *Los efectos sobre el endometrio en la fase luteal temprana*
- *Efectividad en el tratamiento de leiomioma.*
- *Los cambios en el eje hipotálamica, pituitario y ovario y sobre el endometrio.*

- *El inicio de la molécula para indicaciones clínicas.*
- *La dosis-respuesta en la fase luteal en mujeres con ciclo menstrual normal.*
- *Efecto en la inhibición de la foliculogénesis y la diferenciación endometrial en mujeres con ciclo normal.*

Los ensayos clínicos encontrados son el de Glasier et al. y el de Creinin et al., ambos fueron localizados en la búsqueda hecha en Tripdatabase y que están descritos en la sección previa. Se encontró un estudio de Fine P et al.; el cual es un estudio cuasi-experimental –no cuenta con grupo control - en el cual se encuentra una disminución estadísticamente significativa de la tasa de embarazo con el uso de AU (2,1% IC 95% 1,4 a 3,1%) en relación a la tasa de embarazo esperado (5,5%). No tiene grupo control. No encuentran diferencias entre las personas que usaron AU en las primeras 72 horas y en las que lo usaron desde las 72 a las 120 horas (Sin embargo, la potencia estadística alcanzada no permite realizar dicha inferencia) (15).

III. SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ON LINE (SCIELO)

No se encontró ningún registro.

IV. REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD DE LOS ESTADOS UNIDOS (NIH, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

Se encontraron 122 referencias, sin embargo, al evaluar el uso del medicamento sólo como AOE, se halló el registro de cuatro estudios. Tres de ellos ya fueron reportados en la búsqueda tanto en tripdatabase como en Pubmed. (*Creinin et al.; Fine et al. y Glasier et al.*) El cuarto estudio se trata de una investigación quasi-experimental, que aun se encuentra en fase de reclutamiento.

V. REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DE PERÚ

No existió ningún registro.

EVALUACION

Se encontró una sinopsis basada en la evidencia del año 2009 (9), donde se concluye que no existe diferencia entre el levonorgestrel y el AU en cuanto a eficacia y a efectos adversos, pero basándose en los resultados de sólo en el ensayo clínico de Creinin el año 2006 (12).

Se encontraron además tres revisiones sistemáticas sobre el tema, la más actualizada es la desarrollada por *Snow et al.* (14), que incluye los dos ensayos clínicos que comparan la eficacia del AU frente al levonorgestrel (10,12) y un estudio cuasi-experimental que evalúa la disminución de la tasa de embarazos frente a la tasa esperada. (15)

El primer ensayo, evaluó la eficacia de ambos medicamento cuando son consumidas dentro de las 72 horas subsiguientes al contacto sexual no protegido o de falla del anticonceptivo. El estudio fue diseñado para demostrar que la tasa de embarazo con acetato de ulipristal no es mayor que la de levonorgestrel. La evaluación de 1549 mujeres muestra como resultado que el acetato de ulipristal no es inferior que el levonorgestrel: tasa de embarazos con ulipristal 0,9% (IC 95% 0,2 a 1,6), con levonorgestrel 1,7% (IC 95% 0,8 a 2,6) (12).

El segundo ensayo también comparó los dos medicamentos, pero esta vez amplió el periodo de consumo del medicamento hasta las 120 horas posteriores del contacto sexual no protegido. El estudio incluyó 1696 mujeres que recibieron el medicamento dentro de las 72 horas. En este grupo no se demostró diferencias entre ambos medicamentos: tasa de embarazos con AU 1,8% (IC 95% 1.0 – 3.0), con levonorgestrel 2.6% (IC 95% 1.7 – 3.9). El grupo que recibió el medicamento entre las 72 y 120 horas fueron 203 mujeres y se observó que más embarazos fueron prevenidos con el acetato de ulipristal que con levonorgestrel ($p=0.037$); sin embargo, el número de personas evaluadas es muy pequeño como para tener un resultado concluyente, asimismo, las pérdidas de seguimiento en cada grupo fueron cercanas a 20% (10).

El otro estudio fue un diseño cuasi-experimental desarrollado por *Fine et al.*; donde reportaron una disminución estadísticamente significativa de la tasa de embarazo con el uso de AU (2,1% IC 95% 1,4 a 3,1%) comparado con la tasa de embarazo esperado (5,5%). No encontraron diferencias entre las personas que usaron AU en las primeras 72 horas, más sí, hubo reducción en las que lo usaron desde las 72 a las 120 horas; sin embargo, el tamaño de muestra requerido no permite realizar dicha inferencia y se generaría un sesgo de selección importante (15).

Las reacciones adversas reportadas con el uso del acetato de ulipristal son cefalea (17%), sensibilidad en las mamas (16%), náuseas (14.9%) y dolor abdominal (12.8%). Mareo fue reportado en una persona como efecto adverso serio. Cabe mencionar que levonorgestrel también presentó efectos adversos en estos ensayos: cefalea (23%), dolor abdominal (17.5%), fatiga (17.5%) y náusea (16.5%) (10, 12, 15)

En el presente año, en Estados Unidos de América; el AU puede ser adquirido a US\$77, incluyendo una prescripción on-line y el envío al día siguiente; en el caso de levonorgestrel, entre US\$ 35 a US\$ 60, dependiendo de la farmacia (15). En el Reino Unido, para octubre del 2009, el costo del AU era de £ 16,95 y £ 5,37 para levonorgestrel (9). Se realizó un análisis económico pero con una muestra insuficiente y basado solamente en un ensayo (11).

El AU es un AOE, modulador selectivo agonista/antagonista de la progesterona. Aunque no existe un mecanismo único de acción se ha establecido que para la AOE, el AU inhibe la ovulación y la fecundación, similar al levonorgestrel (14). Sin embargo, al tener una estructura similar al mifepristone - primer antagonista de los receptores de progesterona - se está discutiendo su potencial acción como abortivo, puesto que es altamente probable que otros mecanismos de acción sean postconceptuales, por lo que podría prevenir la implantación o causar fallas en la implantación del embrión fecundado; en ese sentido, viene discutiéndose si en realidad se trata de un anticonceptivo o de un antigestacional (17).

Además, es preciso mencionar que en los ensayos clínicos llevados a cabo, los participantes fueron evaluados previamente para descartar gestación, aquellas mujeres embarazadas fueron excluidas de la investigación (10,12, 15). Es función a ello, se recomienda que antes de usar el AU debe de evaluarse la presencia de embarazo, lo cual tiene importantes implicaciones si se está considerando su uso a nivel programático.

CONCLUSIONES

La evidencia científica existente muestra que existe una efectividad no inferior del AU frente al levonogestrel como AOE, e incluso existen indicios – no concluyentes- que ésta podría ser superior pasadas las 72 horas del coito sin protección y hasta las 120 horas del mismo. La única evaluación económica encontrada no es adecuada para poder llegar a conclusiones respecto al costo-efectividad del AU. No obstante, por tener una alta probabilidad de poseer mecanismos de acción postconceptuales, actualmente, existe controversia en lo referente a la potencial actividad de este medicamento como antigestacional.

RECOMENDACIONES

El Acetato de Ulipristal se presenta como una alternativa de AOE interesante debido a su alta efectividad y seguridad comparables a las del levonogestrel. Sin embargo, se requiere evidencia adicional sobre sus mecanismos de acción, de manera especial sobre su posible actividad antigestacional antes de su potencial implementación a nivel de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pitts SAB, Emans SJ. **Controversies in contraception.** Curr Opin Pediatr 2008; 20(4):383-9.
2. Farris KB, Ashwood D, McIntosh J, et al. **Preventing unintended pregnancy: pharmacists' roles in practice and policy via partnerships.** J Am Pharm Assoc 2010; 50(5):604-12.
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). **Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES).** Lima, INEI; 2005.
4. Conard LA, Gold MA. **Emergency contraception.** Adolesc Med Clin 2005; 16(3):585-602.
5. Universidad de Princeton. **Tipos de Anticoncepción de Emergencia.** Disponible en: <http://ec.princeton.edu/questions/es/dose.html>
6. Perú, Ministerio de Salud. **Norma Técnica de Planificación Familiar (N.T. N° 032-MINSA/DGSP-V.01).** Lima: MINSA; 2005.
7. Haynes RB. **Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based health care decisions.** ACP J Club. 2006; 145(3):A8.
8. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. **ACP Journal Club. Editorial: Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model.** Ann Intern Med. 2009 Sep 15; 151(6):JC3-2, JC3-3.
9. National Health Services. Regional Drug and Therapeutics Centre. **New Drug Evaluation: Ulipristal (Ella one ®).** London, 2009. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_97_Ulipristal_a.pdf
10. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. **Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis.** Lancet. 2010; 375(9714):555-62.
11. Scotland - National Health Services, Scottish Medicines Consortium. **Ulipristal acetate, 30 mg (Ellaone ®).** Documento técnico: 599/10. Dublin, 2010. Disponible en:
- 12.

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ulipristal EllaOne FINAL January 2010 for website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ulipristal_EllaOne_FINAL_January_2010_for_website.pdf)

13. Creinin MD et al. **Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial.** *Obstet Gynecol.* 2006 Nov;108(5):1089-97.
14. Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. **Interventions for emergency contraception.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD001324.
15. Snow SE, Melillo SN y Jarvis CI. **Ulipristal acetate for emergency contraception.** *Ann Pharmacother.* 2011; 45(6):780-6.
16. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. **Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception.** *Obstet Gynecol.* 2010; 115(2 Pt 1):257-63.
17. Gemzell-Danielsson K. **Prospective Observational Single Arm Open-Label Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of ellaOne® (Ulipristal Acetate) for Emergency Contraception in Postmenarcheal Adolescent Girls and Adult Women.** [Ensayo Clínico Registrado en el National Institutes of Health] Registro: NCT01107106. Disponible: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107106>.
18. Keenan JA. **Ulipristal acetate: contraceptive or contragestive?** *Ann Pharmacother.* 2011; 45(6):813-5.