

ALGO MÁS SOBRE MIFEPRISTONA: LA PÍLDORA RU-486

RM. Simó Martínez, Doctora en Farmacia. Magister en Bioética
Hospital Central de Asturias

En los últimos años y a través más de los medios de comunicación que de las revistas especializadas, ha surgido una polémica entorno a la píldora RU; con defensores y detractores para todos los gustos: «es un medicamento y tiene más indicaciones que el aborto»; «no es más que un abortivo, no debería registrarse como medicamento»; y así desde el año 1988, fecha de su primer registro en Francia.

La notoriedad de esta sustancia abortiva es sin duda alguna la posibilidad de ser administrada oralmente, con lo que evita el ingreso hospitalario, necesario para otro tipo de abortos, quirúrgico o farmacológico con prostaglandinas o análogos (vía intravaginal o parenteral). Sin embargo, los efectos adversos y el riesgo de hemorragias, que hacen en ocasiones necesaria la transfusión sanguínea o la intervención quirúrgica, no permiten su distribución generalizada en el ámbito de la Atención Primaria, ni tampoco una administración que no esté vigilada por especialistas en tocoginecología y en Centros de Atención Especializada. Es por esto por lo que las autoridades sanitarias españolas la han normalizado para uso hospitalario.

Desde el primer momento se han emitido informes y oído voces en contra de su utilización; el laboratorio que inició el desarrollo de esta molécula (Roussel-Uclaf) cedió sus derechos ya hace años a favor de Hoechst. En el año 1994 Hoescht cede su patente en Estados Unidos a la organización, sin ánimo de lucro, denominada Population Council, que se encargará del registro y distribución del producto en USA. En el año 1997 también Hoescht decide ceder sus patentes y sus estocs a una compañía creada por uno de los científicos que diseñaron y ensayaron el producto en Francia, el Dr. Edouard Sakiz. Esta actitud fue en parte obligada por el boicot que habían decidido recomendar para sus productos las asociaciones antiabortistas de Estados Unidos. Desde entonces la Compañía EXELGIN (de «excelencia ginecológica») está llevando a cabo los registros en todos los países, excepto en Estados Unidos, y ha contratado grupos científicos que investiguen otros usos terapéuticos para la píldora RU-486.

La molécula, conocida como Mifepristona DCI, es un antagonista de la progesterona, derivado 19-nor-esteroídico sintético, con un anillo en C-11 y cadena lateral en C-17, con una gran afinidad por el receptor de la progesterona y el receptor glucocorticoide, impidiendo por este mecanismo de bloqueo la acción hormonal de la progesterona.

En general los estudios farmacocinéticos se han realizado tras la administración oral en voluntarias sanas. Se absorbe rápidamente, con un pico de absorción de aproximadamente 60 minutos. Cuando se administran 200 mg de mifepristona se obtienen valores en plasma de 2,5 micromoles por litro entre las 24 y 48 horas, siendo detectados hasta el día 10.

Tienen farmacocinética no lineal en el ámbito de dosis de 100 a 800 mg. Su vida media de eliminación después de una dosis de 25 mg osciló en 19 horas en mujeres no embarazadas y 19,7 horas en embarazadas; estos datos parecen que no se modifican tras la administración de 50 mg.

Las acciones fisiológicas de la RU486 dependen del estado del ciclo menstrual, del tiempo de administración y de las dosis.

Administrada durante la fase lútea, se induce la menstruación, liberando prostaglandinas en el endometrio.

Utilizada en una mujer embarazada de menos de ocho semanas, suele producirse un aborto espontáneo, con expulsión total del contenido del útero. Provoca una reducción de los niveles de gonadotropina coriónica humana que tiene como consecuencia la separación del embrión. Además, la supresión de la función ovárica produce un efecto luteolítico irreversible.

Por otra parte, por participar en la liberación de prostaglandinas endógenas, se incrementa la contractibilidad del endometrio y la dilatación del cérvix, facilitando la evacuación de todos los restos uterinos, además del embrión.

Como anticonceptivo varía su acción en función del momento del ciclo menstrual en que se administre; en cualquier caso, se produce una inducción de la menstruación o una hemorragia; utilizándose por estas características como anticonceptivo postcoital.

La utilización más frecuente es como abortiva en las primeras semanas del embarazo, variando mucho los porcentajes de aborto completo según sea de siete a nueve semanas o más, la edad gestacional.

Se han probado varios regímenes, sola o en combinación con prostaglandinas o análogos (gemeprost, sulprostona, misoprostol), no existiendo unanimidad sobre el más eficaz. De todas formas, en los últimos años ha quedado como recomendados los regímenes que incorporan mifepristona con misoprostol o mifepristona con gemeprost, ambos en administración oral.

En el mes de abril de 1998 se publica en Estados Unidos un ensayo muy preciso sobre la utilización de un régimen de mifepristona y misoprostol en más de dos mil mujeres con embarazos no superiores a nueve semanas. Los resultados en general han sido satisfactorios pero con diferencias significativas en función de la edad gestacional, lo que hace recomendable la indicación específica de embarazo reciente:

- a) De 827 mujeres con embarazos de 49 o menos días, se consiguió aborto completo en el 93%.
- b) En 678 mujeres con embarazo de 50 a 56 días, se consiguió aborto completo en el 83%.
- c) En 510 mujeres con edad gestacional entre 57 y 63 días, el porcentaje de abortos completos bajó a 77% ($p < 0,001$).

La terminación del embarazo produjo entre las cuatro horas después de la administración de misoprostol en el 49% de las mujeres y entre las 24 horas en un 75%.

Las dosis administradas fueron: en la primera visita (día 1) 600 mg de mifepristona oral; en la visita 2 (día 3) se administraban 400 microgramos oral, aunque se hubiera producido ya el aborto completo. Después de la toma de misoprostol, las mujeres se quedaban en observación cuatro horas en previsión de los efectos adversos. La hemorragia vaginal se apuntaba en un impreso diario. En estos días se hacía un seguimiento para verificar la expulsión total del contenido del útero. En la visita 3 (día 15) se daba por finalizado el seguimiento, salvo que se sospechara una incompleta evacuación o continuara el sangrado.

La hemorragia vaginal, consecuencia natural del aborto, constituyó un problema médico en un número apreciable de mujeres: en cuatro casos se necesitó transfusión sanguínea; en 25 mujeres se precisó hospitalización; en 56 situaciones se hizo precisa la intervención quirúrgica y 22 requirieron la administración de fluidos intravenosos. Este tipo de condiciones (hospitalización, intervención quirúrgica y administración de soluciones intravenosas) se dieron en un 2% del grupo de menos de 49 días de gestación y en un 4% en cada uno de los otros dos grupos ($p = 0,008$). La hemorragia requirió administración de oxitocina, metilergonovina o vasopresina en el 5% de las mujeres del grupo de < de 49 días; en el 7% del grupo de 50-56 días y en el 10% en el grupo de 57 a 63 días ($p < 0,001$).

Todas las mujeres comunicaron al menos un acontecimiento adverso durante el periodo del estudio de los cuatro más frecuentes: dolor abdominal (96-98%), náusea (61-72%), vómitos (26-41%) y diarrea (20-26%).

Aunque ha sido ensayada en varios países (China, Cuba, India), solamente está comercializada en Francia, Suecia y Gran Bretaña; en este momento está siendo sometida en Europa a un expediente de reconocimiento mutuo, lo que permitirá un registro multiestado previsiblemente en el plazo de algunos meses.

Se han realizado numerosas investigaciones clínicas tratando de encontrar indicaciones terapéuticas que ampliaran su utilidad y no quedara relegada exclusivamente a su uso como abortivo. Se han comunicado resultados en un buen número de publicaciones, pero, según los datos de los recopiladores no hay evidencias suficientemente probadas de su eficacia en los distintos usos terapéuticos ensayados, aunque el nivel de los resultados no es el mismo en todas las patologías estudiadas:

Aborto en el segundo trimestre del embarazo

Maduración cervical

Inducción del parto

Leiomioma uterino

Endometriosis

Cáncer de mama

Meningioma

Lo que resulta sorprendente con este producto es que haya sido objeto de interpelaciones parlamentarias a nivel estatal (La Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados aprobó por unanimidad, en noviembre de 1997, una proposición no de ley por la cual se instaba al Gobierno a establecer conversaciones con los laboratorios... en orden a posibilitar la comercialización en España de dicho fármaco) y au-

tonómico (en octubre de 1998 el Grupo Parlamentario de Izquierda Unida de Asturias eleva una proposición no de ley que es admitida a trámite por la Mesa de la Cámara sobre medidas que garanticen en Asturias que la píldora RU-486 esté disponible...) y que, sin embargo, no se haya solicitado para ser utilizado en ningún centro sanitario público, según datos del mes de diciembre de 1998 proporcionados por la Dirección General de Farmacia.

Desde el punto de vista ético, cabe la misma actitud que para el resto de las sustancias abortivas o del aborto quirúrgico; es decir, que el profesional que esté dispuesto, por considerar que va contra su conciencia, a no intervenir ni participar en la provocación de abortos, sea el método empleado cualquiera de los admitidos y en los supuestos despenalizados por el Código Penal, podrá ejercer el derecho a la objeción de conciencia, no debiendo sentirse coaccionado por ninguna situación y actuar precisamente como en conciencia siempre lo haya hecho. Mantener otra actitud profesional para evitar el uso de mifepristona —tratando de impedir, corporativamente, su registro y su uso hospitalario— no parece coherente con la normativa legal, ni con la vigilancia terapéutica, que debe pretender no trivializar ni generalizar la utilización de un producto con serios inconvenientes derivados de su propia acción fisiológica, impidiendo que llegue a producirse un uso indiscriminado o incontrolado, sin observación y vigilancia médicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavin D. Hoeschst will stop making abortion pill. The Wall Street Journal 1997; 225(99):A3.
2. Mahajan DK, London SN. Mifepristone (RU486): a review. Fertility and Sterility 1997;68:967-76.
3. Norman JE, Thong KJ, Rodger MW, Baird DT. Medical abortion in women of < 56 days amenorrhoea: a comparison between gemeprost alone and mifepristone and gemeprost. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:601-6.
4. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in The United States. N Engl J Med 1998; 338:1241-7.
5. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, Cabezas E, Bilian X, Sujuan G, Ming-Kun D, Krishna U, Eschen A, Ellertson CH. Safety, efficacy and acceptability of medical abortion in China, Cuba and India: A comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. Am J Obstet Gynecol 1997;176: 431-7.
6. Mahajan DK, London SN. Mifepristone (RU486): a review. Fertil Steril 1997;68:967-76.
7. Boletín Oficial Junta de Gobierno del Principado de Asturias. Serie B, Núm. 483, Pag. 4, de 26 de octubre de 1998.