**BOLETIN INFORMATIVO Nº4**

**MIFEPRISTONA: LA PÍLDORA RU-486**

Viviana Correa Salde y Nancy Solá

Centro de Información de Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba



La molécula, conocida como Mifepristona (DCI), es un antagonista de la progesterona, derivado 19-noresteroídico sintético, 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.

 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.

 Las acciones fisiológicas de la RU-486 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 una aborto espontáneo, con expulsión total del contenido del útero. Provoca una reducción de los niveles de gonadotrofina 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.

Aunque ha sido ensayada en varios países (China, Cuba, India), solamente está comercializada en Francia, Suecia y Gran Bretaña. No hay datos de comercialización libre en Argentina.

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; éstas son:

·        Aborto en el segundo trimestre del embarazo.

·        Maduración cervical.

·        Inducción del parto.

·        Leiomiona uterino.

·        Endometriosis.

·        Cáncer de mama.

·        Meningioma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA MIFEPRISTONA

ACCION Y MECANISMO

  Antiprogestágeno. Antagonista competitivo de la progesterona, actúa sobre el receptor progestagénico impidiendo la acción de la progesterona. En mujeres dosis iguales o superiores a 1 mg/kg, la mifepristona antagoniza los efectos endometriales y miometriales de la progesterona. Durante el embarazo se sensibiliza al miometrio frente a la acción inductora de contracciones de las prostaglandinas. Durante el primer trimestre, la mifepristona permite la dilatación y apertura del cuello uterino, así como facilita la dilatación del cervix. No hay datos disponibles que indiquen que disminuye la tasa de complicaciones a corto o largo plazo con el procedimiento de dilatación. En la terminación precoz del embarazo, la combinación de un análogo de prostaglandinas, utilizando en régimen secuencial después de mifepristona, incrementa la tasa de éxito hasta aproximadamente el 95% de los casos y acelera la expulsión del embrión/feto.

INDICACIONES

  - Terminación médica del embarazo intrauterino en curso. En uso secuencial con un análogo de prostaglandina, hasta el día 49 de amenorrea.

  - Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

  - Preparación para la acción de los análogos de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas (después del primer trimestre).

  - Inducción del parto en la muerte fetal in útero.

 POSOLOGIA

  - Terminación médica del embarazo intrauterino en curso: 600 mg de mifepristona (3 comprimidos) en dosis oral única, seguido de la administración de un análogo de prostaglandina 36 a 48 h más tarde: misoprostol 400 mcg (oral) o gemeprost 1 mg (vaginal).

  - Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre: 200 mg de mifepristona seguido de terminación quirúrgica del embarazo, 36 a 48 horas más tarde (pero no después del límite).

  - Preparación para la acción de los análogos de prostaglandinas en la terminación del embarazo por razones médicas: 600 mg de mifepristona en una dosis oral única, 36 a 48 horas antes de la administración programada de la prostaglandina, pauta que se repetirá con la frecuencia necesaria.

  - Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina: 600 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante dos días consecutivos.

  El parto debe inducirse por métodos habituales en caso de que no se haya iniciado a las 72 h siguientes la administración de mifepristona.

FARMACOCINÉTICA

 Mifepristona es administrada en forma oral. La disponibilidad de mifepristona después de 20mg es 69%. El nivel plasmático máximo se alcanza entre las 2-3 horas después de la administración. La unión a proteínas es aproximadamente 98%, principalmente a glicoproteína alfa-1-ácida (AAG). La Mifepristona atraviesa rápidamente la placenta. La vida media de la mifepristona es de aproximadamente de 20 horas debido a su alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y a la recirculación entero-hepático. La eliminación es bifásica.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

  Contraindicaciones absolutas para todas las indicaciones:

  - Hipersensibilidad a la mifepristona.

  - Insuficiencia suprarrenal crónica. En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona (1 mg de dexametasona antagoniza 400 mg de mifepristona).

  - Asma grave no controlada.

  En la indicación: terminación médica del embarazo intrauterino en curso está contraindicada en:

  - Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas. Embarazo de 50 o más días de amenorrea.

  - Sospecha de embarazo intrauterino.

  En la indicación: ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de terminación quirúrgica del embarazo:

  - Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas.

  - Embarazo de 84 o más días de amenorrea (de conformidad con las disposiciones legales).

  - Sospecha de embarazo extrauterino.

  En las indicaciones en que sea necesario recurrir a otros fármacos (prostaglandinas), se deben tener en cuenta las contraindicaciones del fármaco elegido.

  Precauciones:

  - Por ausencia de estudios específicos, no se recomienda en pacientes con: insuficiencia renal o hepática y malnutrición.

  1.- En la terminación médica del embarazo en curso informar a la mujer de la necesidad de:

  Combinar el tratamiento con la administración de prostaglandinas en la segunda visita.

  Repetir la visita a los 10-14 días tras la administración de mifepristona para comprobar la expulsión completa.

  La posibilidad de fracaso del método, que obligaría a la terminación del embarazo por otro método.

  La expulsión podría producirse antes de la administración de la prostaglandina (3% de casos). Esto no excluye la visita de control destinada a comprobar la expulsión completa y el vaciamiento del útero.

  Riesgos relacionados con el método:

  - Fracasos: Hay fracaso en el 1.3-7.5% de los casos.

  - Hemorragia: Probable hemorragia vaginal prolongada (hasta 12 días tras el tratamiento) que puede ser copiosa. La hemorragia aparece en la mayoría de los casos, pero en ninguna circunstancia es prueba de expulsión completa. La paciente permanecerá cerca del centro de prescripción hasta que no se haya comprobado la expulsión completa.

ADVERTENCIA: Debe efectuarse una visita de seguimiento a los 10-14 días posteriores a la administración de mifepristona, para verificar mediante medios apropiados (ecografía, determinación de Beta-hCG, etc.) que la expulsión ha sido completa, y que ha remitido la hemorragia vaginal. En caso de hemorragia persistente (incluso leve) después de la visita control, deberá comprobarse que desaparece en pocos días. Si se sospecha un embarazo en curso, puede ser preciso realizar otra ecografía para evaluar la viabilidad.

  La persistencia de hemorragia a partir de este momento, podría significar un aborto incompleto o un embarazo extrauterino inadvertido, por lo que deberá considerarse el tratamiento adecuado.

  - Trastornos hemostáticos con hipocoagulabilidad o anemia: Evaluar la conveniencia del método médico o el quirúrgico dado que hasta un 1.4% pueden tener hemorragia copiosa que obligue a un legrado hemostático durante el método médico de terminación del embarazo.

  2.-Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo:

  Para que la eficacia del método sea completa la administración debe seguirse 36 a 48 horas más tarde, pero no después, de terminación quirúrgica.

  Riesgos relacionados con el método:

  - Hemorragia: La hemorragia puede ser copiosa tras la administración del medicamento. La paciente deberá ser informada del riesgo (mínimo) de aborto antes de la intervención quirúrgica.

  Precauciones en todos las indicaciones:

  En los ensayos clínicos se produjeron embarazos entre la expulsión del embrión y la reaparición de la siguiente menstruación. Se recomienda evitar la concepción durante el siguiente ciclo menstrual. Se aconsejan métodos anticonceptivos eficaces después de la administración de mifepristona, lo más precozmente.

  - Corticoterapia: debido a la actividad antiglucocorticoidea de la mifepristona, ésta puede disminuir la eficacia de la corticoterapia a largo plazo, incluyendo los corticoides inhalados en asmáticos, durante los 3 o 4 días siguientes a la

  administración de mifespristona, por lo que se aconseja un ajuste de la dosis.

  - AINEs: teóricamente pueden disminuir la eficacia de la mifepristona. Usar preferentemente otro tipo de analgésicos. Evitar aspirina y AINEs al menos de 8 a 12 días después de haber usado la mifepristona.

  - Como medida precautoria ante el riesgo de accidentes cardiovasculares serios asociados al uso de sulprostona (en desusos en la actualidad), no se recomienda el método médico en mujeres mayores de 35 años que fumen más de 10 cigarrillos/día. Desde que se utilizan gemeprost o misoprostol no se han observados los accidentes referidos.

EFECTOS ADVERSOS

  - Genitourinarias: hemorragias copiosas (5%), de las cuales pueden requerir legrado hemostático el 1.4% de los casos. Espasmos uterinos (10-45%), en las horas siguientes a la administración. Rotura uterina (rara vez) tras la administración de prostaglandinas durante la inducción de la terminación del embarazo del 2º trimestre o la inducción del parto por muerte fetal in útero a lo largo del 3º trimestre. Este efecto adverso fue más frecuente en multíparas o en mujeres con cicatriz por cesárea.

  - Gastrointestinales: Espasmos abdominales, náuseas, vómitos. Además debido a la prostaglandina: diarrea (frecuente), hipotensión (0.25%).

  - Dermatológicas/alérgicas: erupción cutánea (0.2%), casos aislados de urticaria, eritrodermia, eritema nodoso, y necrolisis epidérmica.

Otros: casos excepcionales de cefalea, malestar, síntomas vagales (sofocos, vértigos, escalofríos) y fiebre.

EMBARAZO

El efecto abortivo de la mifepristona ha impedido a las dosis terapéuticas evaluar los posibles efectos teratogénicos en el feto. Los estudios realizados en animales de experimentación utilizando dosis subabortivas han evidenciado malformaciones en conejos, pero no en ratas o ratones. No hay suficiente experiencia en humanos. En consecuencia, debe informarse a las mujeres que debido al riesgo de fracaso del método médico de terminación del embarazo y del riesgo desconocido para el feto, es imperativa una visita de control (véase precauciones). Si se diagnostica un embarazo en curso viable, y la paciente desea continuar con su embarazo, los datos disponibles son muy limitados para asegurar una correcta terminación del embarazo.

 Algunos estudios en conejos sugieren el uso de mifepristona como causas de malformación fetal. Además en una mujer, el uso de esta sustancia fue posiblemente relacionada a malformaciones del feto incluyendo sirenomegalia (monstruosidad caracterizada por la fusión de las piernas).

MADRES LACTANTES

Se desconoce si la mifepristona se excreta con la leche materna. Uso contraindicado durante la lactancia.

COMENTARIOS:

La información brindada es limitada debido a que su uso es restringido, por lo tanto serán necesarios más estudios de post-comercialización (Farmacovigilancia).

 BIBLIOGRAFÍA

1.   Algo más sobre Mifepristona: la píldora RU-486. Farm. Hosp. 1999; 26: 70-72.

2.   Abortion pill withdrawn in Germany after financial losses. E-DRUG. BMJ 2000;321:1041 (28 October). e-drug@usa.healthnet.org.

3.   Mifepristone (RU-486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. The New England Journal of Medicine. 1992; 327: 1041-1044.

4.   Termination of pregnancy at 9-13 weeks´ amenorrhoea with mifepristone and misoprostol. The Lancet. Vol 352 August 15,1998;542-543.

5.   Contraceptive use of antiprogestin. Review. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 103-107.

6.   British National Formulary. British Medical Association. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2000.

7.   The Complete Drug Reference. Martindale. 32th Edition. 1999.

8.   Manual Farmacéutico. Nº 483. Agosto 2000.

9.   BASE DE DATOS: CLINICAL PHARMACOLOGY 2000. [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/) (Acceso restringido).Búsqueda realizada 03/11/00.

10. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España http://www.cof.es/bot/ Consulta realizada el 03/11/00.