

**9º Congreso** de la  
**Sociedad Española de Contracepción**  
**1ª Reunión Iberoamericana de Contracepción**



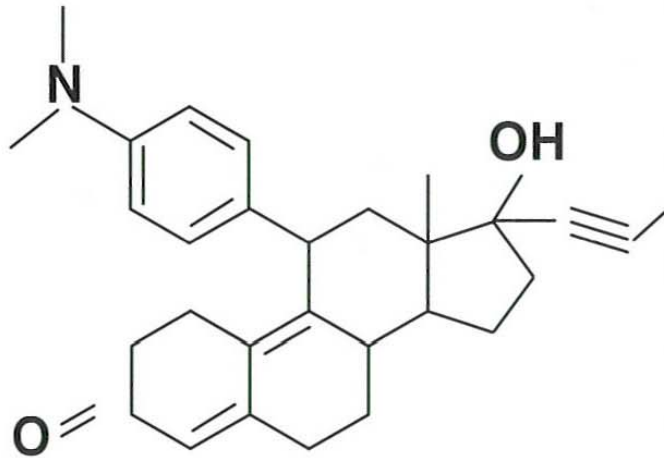
**Hospital Gineco-Obstétrico**  
**“Eusebio Hernández”**  
**La Habana, Cuba**



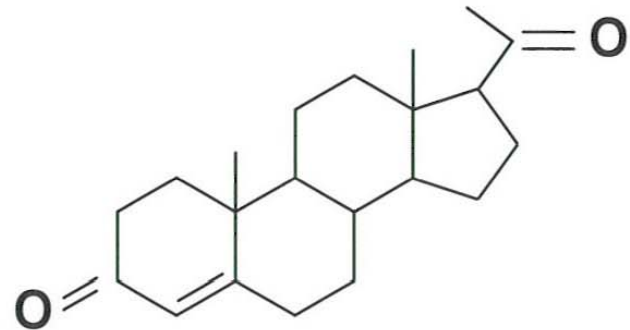
**Clínica “Mediterránea Médica”**  
**Valencia, Castelló, España**

# ANTIPROGESTAGENOS

**Mifepristona**



**Progesterona**



# MIFEPRISTONA EN CONTRACEPCION DE EMERGENCIA

- La mifepristona produce:
  - 1) retraso del desarrollo folicular,
  - 2) bloqueo y/o retraso de la ovulación
  - 3) alteración de la transformación secretora del endometrio
- Por estos efectos la mifepristona ha demostrado una gran eficacia en contracepción de emergencia
- Hay mas de 36 ensayos clínicos publicados que engloban a más de 17.000 mujeres que han utilizado mifepristona como contraceptivo de emergencia con resultados similares sino mejores a los obtenidos con el actual fármaco de referencia: levonorgestrel

# ESTUDIO OMS

Tamaño muestra	Grupos	Fallos	Embarazos prevenidos	Retraso regla > 7 días
1359	10 mg mifepristona	21 (1,5%)	81%	9%
1356	1,5 mg levonorgestel (1 dosis)	20 (1,5%)	82%	5%
1356	0,75 mg levonorgestrel (2 dosis)	24 (1,8%)	77%	5%
4136		p = 0,83		p < 0,0001

*Von Hertzen H, et al. for the WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 2002..*

# NUESTROS ESTUDIOS

- Un estudio nuestro realizado en Cuba incluyendo 635 mujeres con 10 mg. de mifepristona hasta 6 días después del coito desprotegido obtiene una tasa de fallos o embarazo del 1'1%.\*
- Nuestro actual estudio compara 10 vs 5 mg. de mifepristona obteniendo con 1.800 casos incluidos hasta la fecha porcentajes de fallo y/o embarazo del 0'8% y 0'9%, respectivamente.

\* *Carbonell et al. Europ J of Contracept (2007)*

# ANTICONCEPCION DIARIA CON MIFEPRISTONA

- El efecto de la mifepristona sobre el ciclo ovárico es **DOSIS y FASE** (folicular o lutea) dependiente.
- Dosis superiores  $\geq$  50 mg de mifepristona/24h/30 dias produce inhibición de la ovulación.
- Marions et al.\*, usando dosis de 0,5mg de mifepristona/24h/30 días no consigue inhibición de la ovulación.
- Cameron et Al.\*\* utilizando dosis de 2 mg de mifepristona inhiben la ovulación en 66% de los casos pero altera la transformación secretora del endometrio en el 100% de los casos.

\*Marions et al., *Hum Reprod* (1998)

\*\* Cameron et al., *Clinical Endocrinology* (1995)

# ESTUDIO EDIMBURGO – SHANGHAI

## (n=90)

- Brown et Al.\* , aleatorizan 50 mujeres en Edimburgo y 40 en Shanghai para recibir 2 o 5 mg de mifepristona/24h/4 meses.
- Se mide grosor endometrial y se toma biopsia endometrial antes, 2 y 4 meses después del tratamiento

### RESULTADOS:

- En Edimburgo se inhibe la ovulación en el 90 y 95% de los ciclos en los grupos de 2 y 5mg respectivamente. En Shanghai el 97,5 y 98,75%.
- En Edimburgo se produjo amenorrea en el 65 y 88% de los casos en los grupos de 2 y 5 mg respectivamente. En Shanghai el 90% en ambos grupos.
- El grosor endometrial “aumentó” significativamente en Edimburgo y “disminuyó” en Shanghai.
- Todas las biopsias fueron normales antes y después.
- La tasa de embarazos fue 0.

*\*Brown et Al. J Clin Endocrinol Metab (202)*

# ESTUDIO EDIMBURGO - SHANGHAI

## CONCLUSION:

- La mifepristona en bajas dosis inhibe la ovulación e induce amenorrea en la mayoría de las mujeres y tiene potencial para ser desarrollada como un nuevo contraceptivo regular diario libre de **estrógenos**.
- Existe la preocupación sobre el efecto de la mifepristona en el endometrio en tratamientos a largo plazo ya que existe el riesgo de aparición de hiperplasias simples endometriales que pudieran evolucionar a hiperplasias atípicas debido a un ambiente de predominio estrogénico producto del efecto progestagenico de la mifepristona.

# MIFEPRISTONA Y FIBROMA

- El crecimiento del fibroma es esteroide dependiente y se produce principalmente en la fase lutea del ciclo con la subida de la progesterona. La acción antiprogestagena de la mifepristona disminuye ese crecimiento.
- Existen 11 ensayos clínicos que demuestran la gran eficacia de la mifepristona en el tratamiento conservador del fibroma uterino.
- Eissenger et al.\* administrando a 65 pacientes 5 y 10 mg/24h/6-12 meses de mifepristona en cada grupo obtiene una mejoría sintomática notabilísima y una reducción del tamaño del fibroma del 50%.
- La mifepristona presenta ventajas sobre los análogos de la GnRh ya que excepto los sofocos y amenorrea que produce no presenta los efectos secundarios de los análogos: pérdida ósea, etc..

*\*Eisinger et al., Journal Minimally Invasive Gynecology (2005)*

# MIFEPRISTONA Y FIBROMA

- Esto hace que se pueda administrar durante periodos de tiempo mas largo y/o repetidos vislumbrándose la posibilidad de perfilar un tratamiento conservador para el fibroma uterino que evite la cirugía.
- En nuestro actual estudio en Cuba con 184 casos divididos en dos grupos de 5 y 10 mg/24h/3 meses de mifepristona obtenemos los mismos resultados en lo que respecta a eficacia clínica y disminución ecografica del tumor.

# MIFEPRISTONA 5mg. vs 10 mg/24h/3meses

Síntomas del fibroma	10 mg (n = 50)*	p	5 mg (n = 50)*	p
<b>Dolor pélvico</b>				
inicio	36 (72.0%)	<b>&lt; 0.001</b>	34 (68.0%)	<b>&lt; 0.001</b>
3 meses	10 (20.4%)		6 (12.0%)	
<b>Presión pélvica</b>				
inicio	17 (34.0%)	<b>&lt; 0.001</b>	12 (24.0%)	<b>&lt; 0.001</b>
3 meses	3 (6.1%)		20(4.0%)	
<b>Alteraciones urinarias</b>				
inicio	5 (10.0%)	<b>0.012</b>	12 (24.0%)	<b>&lt; 0.001</b>
3 meses	0 (0.0%)		1 (2.0%)	
<b>Hipermenorrea</b>				
inicio	33 (66.0%)	<b>&lt; 0.001</b>	39 (78.0%)	<b>&lt; 0.001</b>
3 meses	3 (6.1%)		2 (4.0%)	
<b>Metrorragia</b>				
inicio	9 (18.0%)	<b>0.004</b>	12 (24.0%)	<b>&lt; 0.001</b>
3 meses	1 (2.0%)		0 (0.0%)	

# MIFEPRISTONA Y ENDOMETRIOSIS

- Kettel et al, administra 100 mg/24h/3meses de mifepristona en un estudio de 6 casos obteniendo una mejoría del dolor (60%) pero no disminución de la extensión de las lesiones endometriósicas.\*
- En otro estudio administra 50mg/24h/6 meses y consigue la misma mejoría clínica y una disminución de las lesiones del 55% .\*\*
- Con 5 mg/24h/6 meses obtiene la misma mejoría clínica del dolor pero ningún cambio en las lesiones\*\*\*
- Creo que con estos resultados se deberían realizar más estudios en esta patología.

\* *Kettel et al. Human Reproduction. (1994)*

\*\* *Kettel et al. Fertility and Sterility. (1996)*

\*\*\* *Kettel et al. Am J Obstet Gynecol. (1998)*

# MIFEPRISTONA Y ABORTO

- En aborto farmacológico de 2º trimestre el uso de 200 mg. de mifepristona 36-48 horas antes de los habituales agentes inductores: prostaglandinas (misoprostol), oxitocina, etc. mejora muy notablemente los resultados.
- Un estudio con 426 casos de abortos de **19 a 24** semanas realizados con “mifepristona + misoprostol + oxitocina” obtiene tiempos medios de expulsión de solo 6’7 horas.\*
- En abortos quirúrgicos de **15 a 24** semanas realizados con técnica de Dilatación y Evacuación (D&E) el uso de 200 mg. de mifepristona antes del misoprostol como agente madurador del cuello consigue mayores dilataciones cervicales facilitando enormemente la realización de la misma .

\* *Carbonell et al. Contraception 2008 (en imprenta)*

# Mifepristona + misoprostol Vaginal vs Sublingual en abortos de 15 a 20 semanas antes D&E (900 casos)\*

<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>n</b>	<b>Media <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Rango</b>
<b>Total con mifepristona</b>	<b>441</b>	<b>12.5 <math>\pm</math> 2.8</b>	<b>12.3 – 12.8</b>	<b>6 - 20</b>
<b>Misoprostol sublingual</b>	<b>221</b>	<b>12.6 <math>\pm</math> 2.1</b>	<b>12.3 – 12.9</b>	<b>8 – 20</b>
<b>Misoprostol vaginal</b>	<b>220</b>	<b>12.4 <math>\pm</math> 3.3</b>	<b>12.0 – 12.9</b>	<b>6 – 20</b>
<b>Total sin mifepristona</b>	<b>436</b>	<b>8.5 <math>\pm</math> 3.2</b>	<b>8.2 – 8.8</b>	<b>3 - 20</b>
<b>Misoprostol sublingual</b>	<b>217</b>	<b>8.9 <math>\pm</math> 3.0</b>	<b>8.5 – 9.3</b>	<b>4 – 20</b>
<b>Misoprostol vaginal</b>	<b>219</b>	<b>8.1 <math>\pm</math> 3.3</b>	<b>7.7 – 8.5</b>	<b>3 – 20</b>

\* *Carbonell et al. Contraception 2007*

# MIFEPRISTONA EN ABORTO DE 1<sup>er</sup> TRIMESTRE

- La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado en 2007:
  - ampliar el uso de 200 mg mifepristona de 7 a 9 semanas de gestación con gemeprost en lugar de misoprostol.

En España ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento en 2008 el uso de **misoprostol** en las siguientes indicaciones gineco-obstetricas :

- 1) Inducción del trabajo de parto
- 2) Dilatación del cervix no grávido (histeroscopias, DIUs,)
- 3) Uso abortivo en:
  - 3.1 Abortos hasta 7 semanas de gestación **SOLO** por vía **vaginal** o asociado con 600 mg de mifepristona.
  - 3.2. Abortos farmacologicos de 2<sup>o</sup> trimestre.
  - 3.3 Dilatación y preparación del cervix antes de abortos de 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> trimestre.
  - 3.4 Inducción al parto en Muerte Fetal Intrauterina.
  - 3.5 Tratamiento del Aborto Espontáneo y Diferido.



Muchas gracias

Moltes Gracies

Eskerrik Asko

Muitas gracias