

Eficacia de la mifepristona como contraceptivo de emergencia al comparar dosis de 5 y 10 miligramos

Mifepristone Efficacy for Emergency Contraception When Comparing 5 and 10 Milligrams Doses

MSc. Dr. Ramón García Mirás, MSc. Lic. Adriana González Sánchez,
Dra. Lorna García Mirás, Dr. Jorge Jesús Llibre Guerra, Dr. Manuel de Jesús
Delgado González, MSc. Dra. Aurelia María Peñalver Cruz

Hospital Universitario Ginecobstétrico "Profesor Eusebio Hernández Pérez".
La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los embarazos no deseados y los abortos en condiciones de riesgo para la mujer son en la actualidad un grave problema de salud a nivel mundial. La anticoncepción de emergencia puede contribuir a superar esta situación tan negativa, y por tanto a disminuir la mortalidad materna debido a esta causa.

Objetivos: comparar la eficacia y seguridad como contracepción de emergencia de una dosis de 5 mg de mifepristona versus una dosis de 10 mg de mifepristona.

Métodos: estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo en el Hospital Docente "Eusebio Hernández" de La Habana en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2011 y el 1ro. de septiembre de 2012 donde se seleccionó una muestra de 300 mujeres distribuidas al azar en dos grupos que recibieron una dosis de 5 mg de mifepristona y el otro 10 mg de mifepristona, ambas administradas hasta 6 días (144 horas) como contracepción de emergencia. El estudio fue realizado a doble ciegas.

Resultados: hubo predominio de las mujeres con 28 años como promedio, 75 % refirió no utilizar anticonceptivos como razón para solicitar la anticoncepción de emergencia y 99 % reportó el uso previo de un método de anticoncepción. Se reportó 1,2 % de embarazos tanto en el grupo que utilizó 5 mg de mifepristona como en el de 10 mg de mifepristona.

Conclusiones: con el uso de la dosis 5 mg de mifepristona se logran los mismos resultados contraceptivos que al utilizar 10 mg de este medicamento.

Palabras clave: mifepristona, contracepción, emergencia.

ABSTRACT

Introduction: unwanted pregnancies and unsafe abortions for women are now a serious health problem worldwide. Emergency contraception can help overcoming this negative situation, and therefore to reduce maternal mortality due to this cause.

Objectives: to compare mifepristone efficacy and safety as emergency contraception in a 5 mg dose versus a 10 mg dose.

Methods: a prospective, longitudinal observational study was conducted at Eusebio Hernández Teaching Hospital in Havana from 1st January, 2011 to 1st September, 2012. A sample of 300 women was randomly selected into two groups. One group received a 5 mg dose of mifepristone and the other a 10 mg dose of mifepristone. Both doses were administered for 6 days (144 hours) as emergency contraception. The study was performed double blind.

Results: there was a predominance of women of 28 years on average, 75 % reported not using contraception as a reason for requesting emergency contraception and 99 % reported previous use of a contraceptive method. 1.2 % of pregnancies were reported in both, the group receiving 5 mg of mifepristone and in 10 mg mifepristone.

Conclusions: same contraceptives results are achieved when using 5 mg dose of mifepristone as when using 10 mg of this medicine.

Keywords: mifepristone, contraception, emergency.

INTRODUCCIÓN

Los embarazos no deseados, los abortos en condiciones de riesgo para la mujer y los embarazos a edades muy tempranas representan un grave problema de salud pública que no ha sido resuelto a pesar de los anticonceptivos modernos y de la disponibilidad de servicios de planificación familiar. La anticoncepción de emergencia (AE) puede contribuir a superar esta situación tan negativa.

La AE se inició en los años 60, como método para evitar embarazos y abortos después de una violación. En los primeros ensayos clínicos se utilizaron altas dosis de un estrógeno.¹ Posteriormente el uso del estrógeno fue reemplazado por dosis altas de anticonceptivos orales combinados, conteniendo etinil-estradiol y levonorgestrel, conocido hoy como régimen de Yuzpe.² El uso de levonorgestrel solo, como AE es hoy el método de elección dados los resultados de un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que se comparó el régimen de Yuzpe con la administración de levonorgestrel puro.¹

Estudios realizados en las pasadas dos décadas han demostrado que las píldoras utilizadas como contracepción de emergencia son seguras y eficaces.³ Los métodos contraceptivos de emergencia más frecuentemente utilizados han sido el esquema de Yuzpe y la inserción de un DIU.⁴ Sin embargo, parece que el levonorgestrel (un progestágeno) y la mifepristona (un antiprogestágeno) son los mejores candidatos dadas su alta eficacia y baja incidencia de efectos secundarios.⁵⁻⁸

RU 486 es el nombre genérico de la Mifepristona. Su utilización para el aborto temprano fue aprobada en muchos países (China, Francia, Suecia, Reino Unido, España, Alemania, Dinamarca, Canadá, Israel, Bélgica, Holanda, Italia, Noruega, Luxemburgo y Austria), posteriormente comenzó a ser utilizada como AE en muchos de estos países.⁴

La RU-486 es una antiprogesterona que actúa impidiendo que la hormona progesterona desarrolle sus normales acciones fisiológicas.^{9,10}

Acciones de la Mifepristona (RU-486)

Cuando se administran los antiprogestágenos antes de la ovulación éstos rompen la secuencia normal de la maduración del folículo. Dependiendo de la dosis y momento de administración, pueden ocasionar la regresión del folículo dominante e iniciar un nuevo ciclo de desarrollo folicular. Sin embargo, una dosis pequeña puede solamente detener la maduración del folículo por un tiempo corto y tan pronto como cesa la influencia del antiprogestágeno, aquel puede reiniciar su maduración o permanecer sin romperse hasta el final del ciclo.¹¹ Sin embargo, una dosis suficiente de mifepristona administrada inmediatamente después de la ovulación inhibe de manera significativa el desarrollo endometrial y afecta también la expresión de los marcadores receptivos del endometrio.^{10,12}

Además, al no poder la progesterona desarrollar su normal actividad biológica, aumenta la contractilidad del músculo uterino y se facilita el reblandecimiento y dilatación del cérvix, todo lo cual conduce a la expulsión del embrión.¹³

Se considera que el embarazo comienza cuando ocurre la implantación (\approx 7 días después de la fertilización), la administración de la mifepristona hasta 120 horas después del coito de riesgo afectaría el desarrollo del embrión en su estadio flotante en la trompa o en la cavidad uterina.^{14,15} Por lo que se puede considerar como preventivo del embarazo y no como abortivo.¹⁶ Su eficacia parece estar más relacionada con el tiempo de administración que con el tamaño de la dosis suministrada.¹⁷

En 1995, en Bellagio, Italia, 24 expertos de todo el mundo analizaron el tema de la contracepción de emergencia planteando el hecho de que los médicos de asistencia y las mujeres están poco informados sobre dichos métodos, que solamente hay algunos productos destinados a ese fin en el mercado.¹⁸ En nuestro país esta situación es muy similar a lo que se suma que existen pocos estudios realizados sobre este tema.

Identificar la menor dosis de mifepristona eficaz y segura para la contracepción de emergencia es un propósito de muchos investigadores aún, por lo que nos surge la siguiente interrogante: ¿Es la administración de 5 mg de mifepristona hasta seis días después de un coito de riesgo un contraceptivo de emergencia tan efectivo y con perfil de efectos secundarios más bajos que el uso de 10 mg de mifepristona? Por tal motivo se decidió realizar este estudio para comparar la efectividad de la mifepristona administrada en dosis de 5 mg y 10 mg como contracepción de emergencia.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo en el periodo comprendido entre el 1ro. de enero de 2011 y el 1ro. de septiembre de 2012 en el Hospital Universitario "Eusebio Hernández" de Ciudad de La Habana, con el objetivo de comparar la efectividad y seguridad como contracepción de emergencia de una dosis de 5 mg de mifepristona *versus* una dosis de 10 mg de mifepristona, ambas administradas hasta 6 días (144 horas) después del coito de riesgo.

El estudio fue realizado con doble cegamiento, con dos grupos de tratamiento para comparar la eficacia y seguridad de la administración oral de 5 o 10 mg de Mifepristona.

El universo objeto de estudio estuvo conformado por el total de mujeres que tuvieron una relación sexual sin protección, que buscaron contracepción de emergencia y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

1. Edad \geq 18 años.
2. Haber tenido un coito desprotegido o un accidente contraceptivo en periodo de riesgo.

Se consideró como periodo de riesgo entre 5 días antes y dos después de que haya ocurrido la ovulación. Se conoce que el riesgo de concebir es alto entre quinto y tercer días antes y dos después de que haya ocurrido la ovulación y que es mucho más alto en los dos días previos a la ovulación (Escala de Trussell).¹⁸ La fecha de la ovulación se estimó restando 14 días a la fecha esperada de la próxima menstruación teniendo en cuenta la duración del ciclo para cada mujer.

3. Certeza de la fecha de la última menstruación.
4. Estar dispuestas a no tener más relaciones sexuales en el presente ciclo.
5. Estar dispuestas a ser controladas durante las próximas 4 semanas.
6. Ciclos menstruales regulares (24-36 días).
7. No desear un embarazo.

Criterios de exclusión

1. Estar en los días 1 a 3 después de la menstruación.
2. Haber utilizado contraceptivos hormonales en los últimos 3 meses.
3. Estar lactando.
4. Contraindicaciones para el uso de la mifepristona.

Finalmente se escogió una muestra de 300 mujeres mediante un muestreo aleatorio simple sin reposición. Fueron evaluados en 2 brazos de 150 mujeres cada uno, donde a un grupo se la administraron dosis de 10 mg de mifepristona y al otro 5 mg. Las mujeres fueron asignadas al tratamiento de manera consecutiva según solicitaron la contracepción de emergencia. Se consideró el primer día del estudio en que se administró la dosis de mifepristona.

El análisis de los datos se realizó mediante la utilización de un sistema de bases de datos en Microsoft Excel.

Como variable principal para la evaluación de la efectividad del tratamiento se consideró la ocurrencia de embarazo y esto se define como fallo del tratamiento.

La efectividad se evaluó de dos maneras

1. Cálculo de las tasas crudas de fallos: embarazadas tras el uso de la píldora sobre el total de mujeres estudiadas. $(a/N \times 100)$
2. Comparación del número observado de embarazos con el total de embarazos esperados.

Para realizar estos cálculos se tuvo en cuenta:

- a) Fecha probable de la ovulación: la que se estimó restando 14 días a la fecha esperada de la próxima menstruación teniendo en cuenta la duración del ciclo para cada mujer.
- b) Probabilidad de embarazo: Para el cálculo de la probabilidad de embarazo se tuvo en cuenta la fecha probable de la ovulación y el día en que ocurrió el coito de riesgo, teniendo estos dos elementos las probabilidades de embarazo en cada día del ciclo en que ocurrió el coito de riesgo serán calculadas a partir de las probabilidades ponderadas de embarazos reconocibles para los diferentes días del ciclo reportadas por Trussell et al.

El número esperado de embarazos para cada día se obtuvo multiplicando el número de mujeres que tuvieron un coito desprotegido en cada día del ciclo por la probabilidad de embarazo en ese día. Una vez realizado este cálculo las probabilidades de embarazo para cada día fueron promediadas y se obtuvo el número esperado de embarazos para toda la muestra.

RESULTADOS

Según la distribución por edades, el mayor número de pacientes se encontraba en un rango entre 19 y 24 años ([tabla 1](#)).

Al 50 % de la muestra le fue administrada una dosis de 5 mg y al resto (50 %) se le administró una dosis de 10 mg.

Según las razones para el uso de la píldora se muestra que la mayoría de las mujeres la solicitaron por no utilizar contraceptivos, lo que representa 75 % de la muestra ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Distribución de la muestra según la edad de las pacientes

Edad	Número	Por ciento
19-24	71	23,6
25-30	65	21,7
31-36	61	20,3
37-42	52	17,8
43-48	51	17,0
Total	300	100,0

n (300).

Tabla 2. Distribución de la muestra según razones para el uso de la píldora

Razones para el uso de la píldora	Número	Por ciento
No uso de contraceptivos	225	75,0
Fallo de condón	63	21,0
Fallo de otro método	12	4,0
Total	300	100,0

n (300).

En relación con el tiempo transcurrido entre el coito y el uso de la mifepristona, se recogió que la mayor cantidad de las mujeres consumieron la píldora en los tres primeros días. Sólo 8 % utilizó la píldora en el sexto día tanto en el grupo de 5 mg como en el de 10 mg.

En cuanto a los resultados del tratamiento según el día de administración de la mifepristona después del coito de riesgo se encontró que se mantuvieron dos embarazos en el grupo que recibió la dosis de 5 mg, lo que representa un 0,6 % de la muestra. Una de las pacientes que quedó embarazada tomó la píldora el quinto día después del coito de riesgo y la otra el sexto día.

En el grupo que recibió 10 mg de mifepristona ocurrieron también dos embarazos (0,6 %). Una de las pacientes que mantuvo el embarazo tomó la píldora el segundo día después del coito de riesgo y la otra el sexto día ([tabla 3](#)).

La tasa de fallos según número de embarazos fue de 1,2 % para las dos dosis estudiadas. El número total de embarazos esperados según la escala cuantitativa de Trussell fue de 261, de este total sólo se produjeron cuatro embarazos (1,53 %), previniendo así el 98,47 % de los embarazos no deseados. Resulta importante destacar que el número esperado de embarazos para cada grupo ([tabla 4](#)) fue 135 y 126 y se produjeron 2 embarazos en cada uno, o sea, no se encontraron diferencias relevantes.

Tabla 3. Resultados del tratamiento según dosis y días transcurridos entre el coito y el uso de la Mifepristona

Tiempo transcurrido entre el coito y el uso de la Mifepristona	5 mg				10 mg			
	Mujeres que utilizaron el método		Embarazos		Mujeres que utilizaron el método		Embarazos	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1	33	22			36	24		
2	24	16			24	16	1	0,6
3	39	26			38	25		
4	27	18			28	19		
5	15	10	1	0,6	12	8		
6	12	8	1	0,6	12	8	1	0,6
Total	150	100	2	1,2	150	100	2	1,2

n (300).

Tabla 4. Distribución de la muestra según número de embarazos esperados y fallos del método

Embarazos esperados	5 mg		10 mg	
	No.	%	No.	%
Embarazos esperados con muy alta probabilidad	89	59,3	81	54
Embarazos esperados con alta probabilidad	46	30,7	45	30
Total de embarazos esperados	135	90	126	84
Embarazos	2	0,6	2	0,6

n= 300.

DISCUSIÓN

Este estudio es uno de los primeros que se realiza en Cuba en el campo de la contracepción de emergencia, el cual es un concepto muy poco conocido por la población de nuestro país, este factor ha constituido una dificultad en el reclutamiento de las pacientes, no obstante en comparación con estudios anteriores realizados por los autores el reclutamiento fue mucho más fácil y el conocimiento de la población era aparentemente mayor. Sería importante destacar que la ausencia de grupo de control en nuestro estudio estuvo determinada por razones de tipo ético para no someter a embarazos no deseados a las mujeres de ese hipotético grupo.

Se debe resaltar el nulo porcentaje de pérdidas en el seguimiento de los casos como ha ocurrido en la mayoría de todos los anteriores estudios en el campo de la contracepción.

En lo que respecta a los motivos para solicitar la contracepción de emergencia, el elevado número de mujeres que refirieron no utilizar anticonceptivos se corresponde con el de otros estudios en los cuales esta fue la misma causa de uso de la contracepción de emergencia.^{3,17,18}

Resulta importante destacar que tanto el uso de 10 mg y 5 mg de mifepristona como contracepción de emergencia cuando se usa hasta 6 días después del coito sin protección es un método efectivo,^{2,3,9,17} y en este estudio no se encontraron diferencias entre los dos grupos.

En cuanto a la distribución de la tasa de embarazos según días transcurridos entre el coito y la ingestión de medicamento, el mayor porcentaje de embarazos se produjo en el quinto o sexto días, produciéndose sólo un fallo del medicamento en las primeras 72 horas. Esto concuerda con los resultados obtenidos en la mayoría de estudios donde las tasas mayores de fracaso aumentan conforme aumenta el número de días post-coito¹⁸ esto queda explicado porque la implantación comienza 6-7 días después de la fertilización de ahí que suministrar la contracepción de emergencia en las primeras 72 horas le da al menos 2-3 días de tiempo a las hormonas para actuar.^{3,19-24}

Resulta significativo que tras la aplicación de la escala cuantitativa de Trussell, el número de embarazos fue en más de la mitad de la muestra y de estos sólo se produjeron cuatro embarazos lo que nos afirma aún más la efectividad de la mifepristona como anticoncepción de emergencia. En estudios realizados en España la tasa de fallos fue similar a la nuestra, no así en el estudio realizado por *Xiao* y colaboradores¹³ donde se encontraron tasas de fallos 2 veces menores que en nuestro estudio, lo que consideramos está relacionado con el número de la muestra utilizada y la variabilidad que puede existir en los días de administración del medicamento entre un estudio y otro.

Es importante destacar que el uso de mifepristona como AE se ha presentado en la mayoría de los estudios realizados con mayor efectividad que otros métodos hormonales como es el caso del levonorgestrel y el régimen de *Yuzpe*.^{6-8,11,22-24}

Los dispositivos intrauterinos están especialmente indicados cuando han pasado más de 72 horas del coito no protegido y la mujer desea continuar usando este método como su anticonceptivo regular,^{25,26} y requiere una evaluación cuidadosa, de acuerdo a los criterios de elegibilidad de la OMS.²⁷

No se encontraron diferencias en cuanto a la efectividad de una u otra dosis. El uso tanto de 10 mg como de 5 mg de mifepristona es más efectivo mientras menos días transcurran entre el coito de riesgo y la administración del medicamento, señalándose una mayor efectividad en las primeras 72 horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Creinin MD, Fox MC, Teal S. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol.*2007;103:851-9.
2. Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GMM. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol.* 2006;104:1307-13.

3. Ashok PW, Wagaarachi PT, Flett GM, Templeton A. Mifepristone as a late post-coital contraceptive. *Hum Reprod.* 2009;16:72-5.
4. Ho PC, Kwan MSW. "A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception" *Hum Reprod.* 1995;8(3):389-92.
5. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod.* 2006;10:341-8.
6. World Health Organization. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-33.
7. Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002;360:1803-10.
8. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Bigrigg A, Webb A, Evans M, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraception pills. *Contraception* 2003;67:259-65.
9. Consensus Statement on Emergency Contraception", Conference on Emergency Contraception in Bellagio, Italy, April 1995.
10. Mahmood T, Saridogan E, Smutna S, Habib AM, Djahanbakhch O. The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human Fallopian tube. *Hum Reprod.* 1998;13:2991-4.
11. Piaggio G, Heng Z, von Hertzen H, Xiao BL, Cheng L. Combined estimates of effectiveness of mifepristone 10 mg in emergency contraception. *Contraception.* 2006;68:439-46.
12. Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet.* 2008;360(9348):1803-10.
13. Xiao BL, Zhao H, Piaggio G, Von Hertzen H. Expanded clinical trial of emergency contraception with 10 mg mifepristone. *Contraception.* 2006;68:431-7.
14. World Health Organization. Task force on post-ovulatory methods of fertility regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:697-02.
15. Gemzell Danielsson K, Westlund P, Swahn ML, Bygdeman M, Seppala M. Effect of low weekly doses of mifepristone on ovarian function and endometrial development. *Hum Reprod* 1996;11:256-4.
16. Gemzell-Danielsson K, Mandl I, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone when used for emergency contraception. *Contraception.* 2006;67:471-6.
17. Ghosh D, Lalitkumar PGL, Wong VJ, Hendrickx AG, Sengupta J. Preimplantation embryo morphology following early luteal phase anti-nidatory treatment with mifepristone (RU486) in the rhesus monkey. *Hum Reprod.* 2000;5:180-8.

18. Trussell J, Rodríguez G, Ellerston C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1998;57:363-9.
19. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Ediciones Cient-Tecn, S.A. 1993;2:6-1.
20. Vasilaskis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception*. 1999;59:79.
21. Ellertson C, Evans M, Ferden S, Leadbetter C, Spears A, Johnstone K, et al. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1168-71.
22. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. On behalf of the Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet*. 1999;353:721.
23. Rodriguez I, Grou F, Jly J. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected intercourse. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:531-7.
24. Carbonell JL, García Mirás R. Emergency Contraception in Cuba with 10 mg of Mifepristone. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2007;12(2):162-7.
25. World Health Organization. *Emergency Contraception: a guide for service delivery*. Geneva: OMS; 1998.
26. International Planned Parenthood Federation. *Med Bull*. 2004;38(1):1-2.
27. World Health Organization, Reproductive Health and Research. *Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use*. 3rd edition. Geneva:OMS; 2003. Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health>

Recibido: 27 - 4 - 14
Aprobado: 25 - 5 - 14

Ramón García Mirás. Hospital Universitario Ginecobstétrico "Profesor Eusebio Hernández Pérez". La Habana, Cuba.
Correo electrónico: ramong.miras@infomed.sld.cu