



Boletín Médico de IPPF

La antiprogesterona RU 486

Durante los últimos años se ha estado sometiendo a pruebas clínicas la antiprogesterona RU 486 (Mifepristone) y muy pronto se empezará con la práctica clínica. Por consiguiente, consideramos que ha llegado el momento de publicar dos artículos, uno sobre su uso clínico y otro sobre sus consecuencias legales. La IPPF desea dejar claramente establecido que al publicar estos artículos no está recomendando que se use este preparado; sólo sugiere el uso de anticonceptivos y otros preparados similares y dispositivos que están aprobados por el Grupo Internacional para Asesoramiento Médico después de estudiar cuidadosamente los muchos datos concernientes a la substancia en cuestión. No obstante, el Boletín Médico de IPPF trata de ayudar a sus lectores dándoles información al día sobre todos los productos nuevos que aparecen en el campo de la anticoncepción y temas afines tal como se van llegando a conocer bien. Esperamos que la información contenida en estos dos artículos pondrá en perspectiva el uso del preparado RU 486.

Usos de la RU 486: actualización clínica

La RU 486 (RU 38486, Mifepristone) es un esteroide sintetizado por Roussel-Uclaf, con propiedades de antiprogesterona y antiglicocorticoide: el preparado actúa como inhibidor competitivo de la progesterona, la hormona de la fase luteínica y de la gestación, al nivel de sus células objetivo.¹ Se puede administrar por vía oral, vaginal o por inyección. Debido a su acción antiprogesterona, se ha difundido el preparado desde 1982 principalmente como agente contra el embarazo. Actualmente está en la fase II de las pruebas clínicas; varias de ellas se están llevando a cabo bajo la supervisión de la Organización Mundial de la Salud y del Consejo de Población.

Hasta el momento, más de 1.000 mujeres han sido tratadas con RU 486 por varias razones. Se ha estudiado como agente luteolítico en la segunda mitad del ciclo menstrual, como forma de anticoncepción postcoital. También se ha utilizado para interrumpir embarazos y la eficacia del preparado está vinculada a la duración del embarazo. Como demostrado en la Tabla I, en embarazos de menos de 5 semanas de amenorrea (SA), 600 mg de RU 486 logran la interrupción del embarazo con expulsión completa del contenido uterino en aproximadamente el 90% de los casos, sin necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales. En embarazos más avanzados las tasas de éxito completo disminuyen rápidamente. El agregar prostaglandinas podría aumentar la tasa de éxito en estos embarazos más avanzados, como sugieren Bygdeman y Swahn.²

En algunos casos, la administración de RU 486 lleva a expulsión incompleta del embrión; la Tabla I muestra que este es el caso en el 2% de las mujeres con 5 SA, comparado con 9% y 15% con 5-6 y más de 6 SA respectivamente. Además, el sangrado uterino es prolongado a veces; después de 450 mg de RU 486 (administrados una o dos veces), el sangrado uterino dura más de 13 días en el 6% de las mujeres. Sin embargo, para los embarazos de menos de 5 SA, los resultados de la prueba

TABLA I. EFICACIA DEL RU 486 (600 mg) EN FUNCION A LA DURACION DEL EMBARAZO*

Duración del embarazo (semanas de amenorrea)	No. de mujeres	Resultados		
		Interrupción y expulsión completa	Interrupción con expulsión incompleta	Continuación del embarazo
		%	%	%
> 6	71	58	15	27
5-6	257	75	9	17
< 5	106	89	2	9

*Prueba multicentro realizada en Francia por los Drs. Adamy, Aubeny, Beytout, Bloury, Bretagne, Cesbron, Cheynier, Cornec, Durlot, Eha, Ferry, Frydman, Hassoun, Jourdan, Kartowski, Landeau, Leton, Maria, Missey, Mouilhaud, Nahmanovici, Paris, Plateaux, Salvat, Schaison y Seneze.

informada en la Tabla I indican que el aborto se completa dentro de los 8 días en el 88% de las mujeres en las que RU 486 lleva a la interrupción completa del embarazo.

Varias pruebas muestran que el tiempo entre la administración de RU 486 y el comienzo del sangrado uterino es notablemente constante ($2,5 \pm 1,3$ días). Se están llevando a cabo pruebas para determinar si el agregar agentes oxitócitos, como las prostaglandinas, disminuye la tasa de aborto incompleto en los embarazos más avanzados, si reduce la cantidad del sangrado uterino y si acelera el proceso de aborto completo. Por el momento RU 486 debe usarse bajo supervisión médica adecuada.

En varios casos, los investigadores que usaban RU 486 han observado que en muchas mujeres el preparado resulta en maduración cervical. Actualmente se están haciendo pruebas para determinar las condiciones óptimas para usar RU 486 para preparar el cervix para la aspiración a vacío o dilatación y raspado, reemplazando así la dilatación cervical con instrumentos.

Además, un estudio preliminar³ demostró que RU 486 logra la expulsión fetal completa dentro de 72 horas en el caso de muerte fetal *in utero* en el segundo trimestre, sin que se precise administrar otro fármaco adicional o utilizar ningún procedimiento quirúrgico. Los estudios en gran escala que se están realizando deberían confirmar estos resultados.

No se ha informado ningún efecto colateral serio con el uso de RU 486, aún cuando se prescribió en grandes dosis; se ha informado que, a veces, se tiene la sensación de debilidad y vómitos durante la interrupción del embarazo con RU 486, pero es difícil determinar si estos síntomas están relacionados con el preparado o el embarazo en sí. Es interesante observar que no se ha informado sobre síntomas clínicos o biológicos que pudieran atribuirse a la actividad antiglicocorticoide de la molécula; parece ser que a las dosis y duración del tratamiento necesarias en el uso clínico, no son aplicables las propiedades antiglicogénicas de RU 486.

Los datos obtenidos en mujeres normales, no embarazadas,^{4,5} indican que cuando se administra a mediados de la fase luteínica grandes cantidades (más de 5 mg/kg), RU 486 podría producir efecto luteolítico además de su acción endometrial. Se están realizando estudios para determinar si los hallazgos se pueden extrapolar a mujeres en las que se ha producido la fecundación. Se consideran prometedores los resultados preliminares, por consiguiente puede anticiparse que se usará RU 486 ocasionalmente como anticonceptivo

postcoito cuando se de a mujeres en riesgo de quedar embarazadas antes de que haya demora en la aparición del sangrado menstrual. Ahora son necesarias pruebas clínicas en gran escala para confirmar su eficacia e inocuidad en esta etapa.

DAVID ELIA
Paris, Francia.

1. Philibert, D. et al. (1985) Pharmacological profile of RU 486 in animals. In *The Antiprogesterin Steroid RU 486 and Human Fertility Control* (Perfil farmacológico del RU 486 en animales. En *El esteroide antiprogesterina RU 486 y el control de la fecundidad humana*). Baulieu, E. E. & Segal, S. J., eds., pp. 49-68. Nueva York & Londres: Plenum Press.
2. Bygdeman, M. & Swahn, M. L. (1985) Progesterone receptor blockade (Bloqueo del receptor de progesterona). *Contraception*, 32, 45-51.
3. Cabrol, C. et al. (1985) Induction of labor with mifepristone after intra-uterine fetal death (Inducción del trabajo de parto con mifepristone después de muerte fetal intrauterina). *Lancet*, 2, 1019.
4. Schaison, G. et al. (1985) Effects of the antiprogesterone steroid RU 486 during midluteal phase in normal women (Efectos del esteroide antiprogesterona RU 486 a mitad de la fase luteínica en mujeres normales). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61, 484-489.
5. Nieman, L. K. et al. (1985) Use of single doses of the antiprogesterone steroid RU 486 for induction of menstruation in normal women. In *The Antiprogesterin Steroid RU 486 and Human Fertility Control* (Uso de una sola dosis del esteroide antiprogesterona RU 486 para inducir la menstruación en mujeres normales. En *El esteroide antiprogesterina RU 486 y el control de la fecundidad humana*). Baulieu, E. E. & Segal, S. J., eds., pp. 279-283. Nueva York & Londres: Plenum Press.

Las antiprogesteronas y la ley

La progesterona es una hormona esencial en el proceso de la reproducción. Las antiprogesteronas bloquean la acción o la biosíntesis de la progesterona y, como resultado, pueden ser eficaces como anticonceptivos, abortivos tempranos o preparadores cervicales. Los preparados de antiprogesterona incluyen esteroides sintetizados como el RU 486 (Mifepristone),¹ trilostano y epostano.² Los estudios que se están llevando a cabo actualmente incluyen pruebas clínicas en unos 20 países con RU 486 para determinar su seguridad y eficacia como anticonceptivo ocasional cuando se administra en la fase luteínica del ciclo menstrual; como la "última posibilidad" anticonceptiva para evitar la necesidad de un aborto inducido cuando se administra antes de completarse la implantación; como abortivo cuando se administra después de la implantación; como preparadores cervicales con propósito de diagnóstico o para facilitar la expulsión de un feto muerto.

La anticoncepción y el aborto según la ley

Puesto que el uso de las antiprogesteronas como abortivos es legalmente más limitado que su uso como anticonceptivos, surge una pregunta legal crítica: ¿cuándo termina la anticoncepción y comienza el aborto? Se hizo esta pregunta en 1981 al Ministro de Salud Británico, pidiéndole declarara que debido a lo que se dice que los dispositivos intrauterinos no obstruyen la fecundación pero sí la implantación, se podrían usar legítimamente sólo de acuerdo a la ley de aborto. Basándose en el consejo legal dado a su departamento, el Ministro rehusó hacer tal declaración;³ invocó la analogía de la fecundación *in vitro* para demostrar que la mera fecundación del óvulo no crea embarazo y consideraba que la ley de aborto no es aplicable antes de la implantación del embrión.

Similarmente, el Procurador General británico observó en 1983, en una contestación escrita al Parlamento sobre anticoncepción postcoito, que el intento de evitar la implantación no está regido ni restringido por la ley de aborto.⁴ Ciertos países han legislado expresamente este principio; en Nueva Zelanda,⁵ Alemania Occidental⁶ y Liberia⁷ las legislaturas han declarado expresamente que la responsabilidad de aborto está subordinada a la implantación.

El aborto criminal se basa en la intención de la persona y no en el resultado biológico logrado. En realidad, en las leyes que siguen la legislación británica histórica, la acción inspirada en la intención de abortar es condenable como aborto tanto si la mujer operada estaba embarazada o no. El prescribir una antiprogesterona con la intención, de buena fe, de evitar que se complete la implantación cae en el lado de anticoncepción, según la distinción bien definida de la ley entre anticoncepción y aborto. Ello se debe a que la implantación completa representa el comienzo del embarazo legal en muchas

jurisdicciones, aun cuando no exista legislación conteniendo explícitamente tal provisión.

El derecho penal y la evidencia científica

La preparación de los productos con antiprogesterona, para actuar como anticonceptivos y abortivos, es otra advertencia de que el desarrollo del cigoto a blastocisto (ambos también se los denomina pre-embriónes), después en embrión, (que se desarrolla después de completarse la implantación) y luego a feto, es un proceso bien reconocido por la ciencia médica, pero mal acomodado en la ley. La ley trata con hechos más que con procesos. El hecho legal necesario para establecer la responsabilidad criminal por aborto es la evidencia de que un miembro de sanidad crea que se produjo implantación o, si no está seguro, ha ocurrido en todo caso. Originalmente, el derecho penal castiga la maldad demostrada y todavía es provocada por un acto ilegal realizado con intención ilegal. La mejor defensa del médico contra tal acusación de intención ilegal es la evidencia del diagnóstico escrupuloso de implantación incompleta.

El significado de la información biológica en la acusación de aborto criminal es aclarar qué intentaba hacer la persona que atendió a la mujer o que, razonablemente, se puede suponer que intentó hacer. Si se sabe que no era probable que ocurriera la implantación, sería más creíble que la intención era sólo anticoncepción. Cuando el médico prescribe un preparado con antiprogesterona dentro de los 28 días a partir del último período menstrual (UPM), por ejemplo, se podría suponer que la intención era sólo evitar que se completara la implantación de un pre-embrión que pudiera haber estado en proceso de implantación. Cualquier uso más tarde permitiría al fiscal descartar la suposición inicial de inocencia del acusado y poner al médico en la posición de tener que explicar con los hechos clínicos del caso que no hubo intención de abortar. Puesto que es muy probable de tal evidencia que el actuante debe haber sospechado que había ocurrido la implantación, él tendrá que hacer concebir duda razonable de que no actuó con la intención de causar aborto.

Según la ley, la mera evidencia resulta insuficiente en sí para constituir prueba. En cierto sentido, la prueba es sólo la evidencia de que el tribunal la ha encontrado verdadera o probatoria. La autoridad acusadora podría derivar evidencia de intención criminal de abortar de la interpretación de los datos biológicos y el tribunal, legítimamente, podría inferir que el médico acusado sabía o creía saber lo que hubiera sido razonable para cualquier otro médico.

Aun cuando la biología podría justificar una conclusión inculpatoria, no obstante, no obliga a tal conclusión. La autoridad acusadora todavía tiene la carga de establecer un alto nivel de evidencia de lo que el acusado específico sabía o creía en realidad. Según la tradición del Derecho Común se dice que el nivel requerido de evidencia es la que indica culpabilidad fuera de duda razonable. En la tradición del Código Civil derivado de Europa Continental, el nivel de evidencia inculpatoria tiene que ser de certeza absoluta.

Cualquier duda razonable o incertidumbre sobre la intención de un actuante debe resolverse en su favor. Por consiguiente, cuando hay evidencia de que el médico que administró antiprogesterona creía de buena fe que podía parar la implantación antes de completarse biológicamente, no es probable que haya fallo de culpabilidad por aborto. La evidencia de la buena fe del médico e intención escrupulosa, se puede hallar en los registros clínicos contemporáneos y la creencia detallada y justificada adecuadamente de que se había tomado la última oportunidad para la anticoncepción.

La intención de anticoncepción y las antiprogesteronas

Hasta el momento, la evidencia científica indica que la RU 486 es segura para evitar el embarazo cuando se administra en la fase luteínica del ciclo menstrual.⁸ El acto sexual sin protección, como ser coito inesperado o falla del condón, es una indicación para su uso ocasional como anticonceptivo postcoito.

Otra indicación para su administración es un nivel alto de gonadotropina coriónica humana-beta cuando éste se puede medir. Se supone que la subida de nivel indica el comienzo de la implantación del pre-embrión en el revestimiento uterino,⁹ que comienza varios días después de la fecundación. Esta subida también podría deberse, por ejemplo, a mola hidatidiforme o a coriocarcinoma.¹⁰

La evidencia científica indica que el proceso de implantación se completa en una semana aproximadamente.¹¹ La RU 486, administrada por vía oral, generalmente hace efecto en 2,5 días como promedio;¹² por consiguiente, la administración debe hacerse rápidamente al comprobar la subida de hCG-beta para así lograr la intención de evitar que se complete la implantación. En este sentido es cuando la RU 486 presenta la última oportunidad de anticoncepción, puesto que cualquier intervención más tarde en la reproducción constituirá un aborto según la ley.

En la práctica, el médico que atiende a la mujer podría no estar seguro de si la implantación se ha completado, pues actualmente no hay una forma biológica para comprobar este punto con toda certeza. Se puede actuar para evitar que se complete la implantación, si no ha ocurrido ya, pero también para eliminar el embrión que ha completado el proceso de implantación. El acto con tal intención doble, o sea la intención de prevenir la concepción o abortar, debería ser conforme a la ley sobre aborto. Cuando no se dispone de medios para hacer la prueba que demuestre la implantación completada, o que la prueba disponible no es de fiar o su administración es contraindicada clínicamente, la persona que actúa de buena fe solamente con el propósito de impedir la implantación no está limitada a las provisiones de la ley de aborto.

Las antiprogesteronas y la política legal

Parece que la administración de la RU 486 como última posibilidad anticonceptiva depende de que la acción se realice dentro de un corto periodo crítico. Para ayudar en el empleo como anticonceptivo de éste y otros métodos similares, se podría suponer la intención anticonceptiva cuando se usa en el periodo de tiempo más largo posible entre la última menstruación y la terminación de la implantación. La evidencia indica que aun cuando frecuentemente la implantación se completa a los 28 días después del último periodo menstrual (UPM), en las mujeres con un ciclo estandar de 28 días no se completaría hasta los 35 días.¹³ Sin embargo, la ovulación tardía, intervención médica o, por ejemplo, factores emotivos, podrían presentar circunstancias clínicas que retrasan la menstruación.¹⁴

Tal suposición de intento anticonceptivo hasta los 35 días después del UPM es compatible con la ley tradicional y con la política pública moderna. Puesto que el derecho penal limita la libertad de acción individual, los tribunales que respetan la libertad individual tienen la tradición de interpretar en forma moderada el derecho penal para así reducir la intervención estatal en la libertad.¹⁵ Cualquier incertidumbre en el alcance del derecho penal se resuelve en favor del individuo y contra la autoridad acusadora. Es más, las autoridades acusadoras mismas pierden credibilidad si persisten en los casos al borde de la ley. En la práctica, prefieren persistir en las ilegalidades claras pues se sienten molestos cuando enjuician profesionales prestigiosos en casos especulativos.

El alentar y facilitar a las mujeres a que consigan anticoncepción a tiempo es compatible con la política sana de salud pública. El recurrir a la anticoncepción es preferible al aborto, especialmente por medios ilícitos y operadores incompetentes. Los datos epidemiológicos confirman que se sirve mejor a la salud pública alentando el espaciar los nacimientos y que la salud de la mujer mejora evitando los embarazos innecesarios en la adolescencia y en la mujer de edad avanzada.¹⁶ Es probable que la expansión de las oportunidades de anticoncepción por medio de las antiprogesteronas como última posibilidad, disminuirá las estadísticas nacionales de mortalidad y morbilidad maternas,¹⁷ y también la mortalidad infantil debido a la ventaja que aporta el espaciar los nacimientos.¹⁸

La adaptación de 35 días desde el UPM a la prescripción de antiprogesteronas es pertinente no solo a evitar la amenaza de

acusación criminal sino también a la aprobación de los preparados por las autoridades nacionales de la administración de medicamentos. La buena voluntad para aprobar un preparado para prescribirlo como anticonceptivo en este lapso de tiempo respetará la libertad del médico en la práctica clínica y respetará los medios de la mujer para preservar su salud a un costo mínimo económico, fisiológico y psicológico.

Todo ello reflejaría la realidad biológica, puesto que un gran porcentaje de los embriones no implantados que se pierden con las antiprogesteronas, alternativamente, también se perderían por falla de la implantación espontánea y por aborto espontáneo.¹⁹ Se desconoce la tasa exacta de pérdida pre-embrión y de embriones que ocurre en forma natural, pero parece variar del 25% al 40% de los óvulos fecundados.²⁰ La naturaleza parece tener mucha menos solicitud por los embriones que por los fetos.²¹ Aparte de las comunidades que se oponen tanto a la anticoncepción como al aborto, las sociedades no parecen prestar la misma preocupación emotiva a los pre-embriones, que sólo son visibles microscópicamente como un racimo de células, que la que otorgan a los fetos, que tienen forma humana.²²

La aplicación más específica de los medios anticonceptivos progresaría si hubiera mejor comprensión de la fisiología y biología reproductiva. Ya se vislumbra en el horizonte suficiente evidencia de cómo operan las antiprogesteronas que indica son apropiadas para usarlas ocasionalmente durante la fase lútea y permite usarlas excepcionalmente dentro de los 35 días a contar del UPM como la última oportunidad para anticoncepción segura y así evitar el aborto y el embarazo indeseado.

REBECCA J. COOK*

*Rebecca J. Cook, Miembro del Colegio de Abogados, Washington, D.C., EE.UU., es profesora ayudante en el Colegio de Salud Pública de la Universidad de Columbia, Nueva York, N.Y. La autora desea agradecer al Dr J. Barzelatto (Organización Mundial de la Salud), al Dr E.E. Baulieu (Universidad del Sur de Paris), al Dr C. Chillik y al Dr J.P. Wolf (ambos del Colegio Médico del Oeste de Virginia) por sus comentarios sobre los borradores de este artículo. La versión final es responsabilidad de la autora únicamente.

Por razón de espacio, no podemos incluir la lista de referencias indicadas en este artículo. No obstante, el lector interesado en esta lista puede pediría escribiendo directamente a Rebecca J. Cook, Assistant Professor, School of Public Health, the Center for Population and Family Health, Columbia University, 60 Haven Avenue, New York, EE.UU. o al Editor del IPPF Medical Bulletin, P O Box 759, Inner Circle, Regent's Park, London NW1 4LQ, Inglaterra.

Asignación de beca para planificación familiar

Organon International ha instituido la asignación de una beca anual para personas que trabajan activamente en planificación familiar, preferiblemente en el mundo en desarrollo.

El premio toma la forma de una beca que se aplicará a estudios de especialización o capacitación durante un año como máximo, en un instituto y/o clínica acreditado, en Europa u otro lugar. La beca incluirá gastos de viajes, alojamiento y demás hasta un máximo de 50.000 florines holandeses.

Los hombres y mujeres, no mayores de 45 años de edad, pueden ser candidatos para la beca. Deben tener actuación activa en planificación familiar y/o control de la natalidad en el mundo en desarrollo, ya sea en investigación básica o clínica o en ciencias sociales, incluso en programas de logística, administración y motivación. Se insiste en que el criterio principal para evaluar el trabajo o estudio de los candidatos es su trascendencia para el mundo en desarrollo.

Un jurado de expertos en planificación familiar, de renombre internacional, estudiará las solicitudes y seleccionará cada año a uno de los solicitantes al premio. Los miembros del jurado son: Prof. F.T. Sai, Washington, D.C., EE.UU.; Dra.