

Antiprogestágenos

Drs. José Terán Dávila, José Carlos Rosales E

*Servicio de Endocrinología y Unidad de Biología de la Reproducción Humana.
Centro Colaborador del Programa Especial en Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.
Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.*

En 1970, Milgrom y col. (1) identificaron por vez primera el receptor para progesterona en el útero del cobayo, lo cual trajo como consecuencia un gran avance en el entendimiento de la fisiología endocrinológica reproductiva; pero, casi simultáneamente, se inició una carrera farmacológica tendiente a producir compuestos químicos que ejercieran una acción contraria sobre ese receptor; estos compuestos reciben el nombre de antiprogestágenos.

Sin lugar a dudas, la mayoría de los antiprogestágenos conocidos han sido empleados para lograr la interrupción precoz del embarazo y, últimamente, algunos de ellos, como tratamiento contra el cáncer. De todos ellos, la mifepristona, también conocida como RU 486, ha sido la más utilizada tanto en obstetricia como en ginecología, disciplinas que ocupan el mayor empleo de este compuesto.

Debido a que los antiprogestágenos pueden actuar tanto a nivel de la síntesis de progesterona como por competitividad sobre su receptor, se hace necesario para su mejor entendimiento, recordar brevemente los aspectos fisiológicos más importantes en la biosíntesis y el mecanismo de acción de esta hormona.

Síntesis de progesterona ovárica

La glándula esteroidogénica por excelencia es el ovario, que tiene la capacidad para sintetizar de novo todos los esteroides sexuales, tanto estrógenos y andrógenos, como progesterona, y la síntesis de estos compuestos esteroideos está dada fundamentalmente por la presencia y activación de un grupo de enzimas con capacidad de transformar unos compuestos en otros más activos (2).

El primer paso biosintético es la transformación de esa gran molécula de 27 átomos de carbono llamada colesterol en otra más pequeña de 21 átomos de carbono conocida como pregnenolona, para lo cual intervienen dos procesos enzimáticos, el

primero, la 20-hidroxilasa, que hidroxila la cadena lateral del colesterol; y el segundo, la 20,22 desmolasa, que la desprende.

Este grupo enzimático se activa cuando la hormona luteinizante (LH) se une a su receptor específico ubicado en la membrana de la célula esteroidogénica, lo cual le permite activar una serie de mecanismos que tienen por finalidad la estimulación de ese paquete enzimático que constituye el punto de partida más importante en la biosíntesis esteroidogénica (3,4).

La pregnenolona así formada puede seguir cualquiera de las dos vías siguientes: a. la vía delta 5,3 beta hidroxisteroide, y b. la vía 4,3 cetoesteroide.

Las células de la granulosa del folículo preovulatorio y del cuerpo lúteo, utilizan principalmente la vía delta 4,3 cetoesteroide para efectuar la síntesis de progesterona; de manera tal que sobre la pregnenolona actúan las enzimas 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa y luego la delta 5,4 isomerasa que la transforman en progesterona.

Como se sabe, la producción de progesterona y de los otros esteroides ováricos varía durante el ciclo menstrual. En efecto, su concentración media en plasma durante la fase folicular temprana es de 0,2 ng/ml, 0,4 ng/ml en la tardía y de 9 ng/ml en promedio durante la fase lútea.

Síntesis de progesterona en la unidad fetoplacentaria-materna

Aunque el cuerpo lúteo produce progesterona hasta la 10ª semana de gestación su función es indispensable para el mantenimiento del embarazo hasta la 7ª semana (5). A partir de este momento, la placenta se convierte en el principal órgano productor de progesterona y los niveles de esta hormona se incrementan progresivamente hasta alcanzar 100-

200 ng/ml al término del embarazo (6). La placenta es ineficiente para convertir acetato en colesterol, por lo que utiliza el colesterol de la sangre materna transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL: *low density lipoproteins*) y en menor proporción, capta pregnenolona materna como precursor esteroideogénico (7). La decidua humana y las membranas fetales también sintetizan y metabolizan progesterona (8).

Mecanismos de acción molecular de la progesterona

La progesterona, como las otras hormonas esteroideas, atraviesa la membrana celular por difusión simple. Después de su ingreso a la célula, se une a su receptor específico en el núcleo y este complejo hormona-receptor se une a sitios específicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) para evocar la transcripción de un ácido ribonucleico mensajero (ARNm), el cual iniciará la síntesis de una proteína específica (9).

El receptor de la progesterona

El receptor para progesterona (RP) pertenece a la superfamilia de proteínas activadas por ligando que se unen al ADN (superfamilia de receptores de hormonas esteroideas y tiroideas) (10). Su ADN complementario fue clonado en 1987 (11) lo que permitió conocer su secuencia peptídica.

El RP posee (12):

- un dominio para mantener su localización en el núcleo,
- dominios para la unión al ligando (C-terminal),
- dominios para la unión al ADN (situación central en la molécula),
- dominios para dimerizarse,
- sitios de activación transcripcional,
- sitios adicionales para interactuar con proteínas de estrés térmico o *heat shock proteins* (HSP). Estas son proteínas que, a diferencia de las otras, se incrementan cuando las células se someten a temperaturas de 40°C y en el RP bloquean el sitio que se une al ADN.

El RP es el único receptor esteroideo que existe en dos formas natural:

- tipo B (116 kDa)
- tipo A (94 kDa, por estar truncado en su extremo N-terminal).

En líneas celulares de carcinoma endometrial y

mamario humano se expresan las dos formas en cantidades equimolares (13,14). No es clara la existencia de un tercer receptor "C" con un dominio de unión parcial al ADN (truncado N-terminal) (15).

El receptor no activado se encuentra formando un complejo con otras proteínas no hormonales, entre las que están 3 moléculas de HSP; se encuentra además parcialmente fosforilado y no es capaz de unirse al ADN pero si puede unirse a la progesterona (16,17). Al unirse el progestágeno al receptor, se producen una serie de cambios que conducen a hiperfosforilación en residuos de serina (18), disociación de las HSP y dimerización de dos receptores activados formándose homodímeros (A:A; B:B) o heterodímeros (A:B) (19). Estos dímeros de receptores activados pueden unirse al ADN en sitios específicos denominados "elementos de respuesta a la progesterona" (10,20) donde modifican la actividad transcripcional.

Funciones fisiológicas de la progesterona

La progesterona tiene diversas acciones relacionadas con el ciclo menstrual, la fertilidad y el embarazo. Entre sus efectos biológicos más importantes están:

1. induce una secreción cervical escasa, espesa y opaca, ligeramente alcalina o ácida con algunos leucocitos sin fenómeno de "formación del helecho" al cristalizarse y poco favorable para la penetración del espermatozoide;
2. induce los cambios secretorios sobre el epitelio y las glándulas endometriales y la transformación progestacional del estroma, que preparan al endometrio para la implantación;
3. la declinación de la liberación de la progesterona por el cuerpo lúteo al final del ciclo es el primer determinante del comienzo de la menstruación;
4. tiene un efecto termogénico a nivel hipotalámico en la segunda mitad del ciclo;
5. estimula el tono vegetativo simpático y puede ejercer una acción anabólica;
6. la progesterona es importante para suprimir la respuesta inmunológica materna a los antígenos fetales previniendo el rechazo del trofoblasto;
7. su metabolito 5 alfa-reducido, la 5 alfa-pregnano-3,20-diona, contribuye a la refractariedad de los efectos vasopresores de la angiotensina II durante el embarazo (21);
8. contribuye al incremento en los niveles de desoxicorticosterona durante el embarazo por hidroxilación de la progesterona a nivel renal (22);

9. es sustrato para la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides por parte de la glándula adrenal fetal puesto que la actividad de la 3 beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y la delta-4-5-isomerasa es deficiente (23);
10. induce un incremento del tejido conjuntivo y glandular en el tejido mamario; estos cambios se producen en conjunto con los estrógenos y favorecen la lactancia.

Mecanismo de acción de los antiprogestágenos

Los antiprogestágenos pueden ejercer su efecto a tres niveles distintos: neutralizan la molécula de progesterona, inhiben su síntesis o bloquean a su receptor.

I. Neutralización de la molécula de progesterona

Se conocen actualmente más de 400 antiprogestágenos y sin embargo, una minoría de ellos ejerce este efecto neutralizador de la progesterona. Es más, los pocos trabajos de investigación en los cuales se emplean anticuerpos monoclonales para neutralizar a la progesterona se realizaron en animales de investigación y no en humanos (24).

II. Bloqueo e inhibición de la síntesis de progesterona

Este otro mecanismo de acción de los antiprogestágenos ha sido empleado con mayor frecuencia que el anterior, incluso en seres humanos, fundamentalmente en la inducción del aborto temprano (25). El más ampliamente usado es el epostane, el cual tiene una capacidad muy particular para inhibir la acción de la enzima 3 beta hidroxi-esteroide deshidrogenasa, provocando de esta manera la ausencia de transformación de pregnenolona a progesterona.

Este compuesto no ha sido más ampliamente utilizado por la inconveniencia que resulta de inhibir simultáneamente la síntesis de otras hormonas esteroideas imprescindibles para la vida, como el cortisol. Otro inconveniente señalado con el uso del epostane es la alta frecuencia con la que se presentan efectos secundarios indeseables. En ese sentido, la aparición de náuseas, vómitos y cefalea, obliga en la mayoría de las veces a su abandono.

III. Bloqueo del receptor para progesterona

Sin lugar a dudas, este mecanismo de acción de los antiprogestágenos es el que caracteriza a la mayoría de estos compuestos químicos, tanto por su eficacia como por su seguridad, debido a la casi

ausencia de reacciones adversas; por lo tanto, será revisado con mayor profundidad al tratar la farmacodinamia de la mifepristona.

Mifepristona

Química

En 1981 Phillipbert y col. (26) anunciaron la síntesis de un fármaco llamado RU38486 con actividad antiglucocorticoide. Posteriormente, se demostraría el efecto antiprogestacional y se llamaría mifepristona. Esta combinación de efectos es lógica porque el receptor humano para progesterona y el receptor para glucocorticoides comparten al menos un 50% de la secuencia de aminoácidos en el sitio de unión al ligando (11).

La mifepristona es un esteroide sintético que resulta de la substitución de un hidrógeno en el carbono 11 de la noretindrona (un progestágeno sintético que deriva de la 19-nortestosterona) por un grupo beta-4-dimetilaminofenil (27,28). Algo muy interesante es que mientras los estrógenos y progestágenos son moléculas planares, el tamoxifén y los antiprogestágenos no lo son, lo que parece ser un requisito para su función como antihormonas (29). El nombre químico de la mifepristona es 17 beta-hidroxi-11 beta-(4-dimetilaminofenil)-17 alfa-(1-propinil) estra-4,9-dieno-3-ona.

Farmacodinamia del RU 486

Por la similitud de los receptores, las antihormonas usualmente se unen a más de un receptor esteroideo; en estudios *in vitro* se ha determinado que la mifepristona se une a los siguientes receptores (29):

- al receptor para progesterona con una afinidad cinco veces mayor que la hormona natural;
- al receptor de glucocorticoides con una afinidad tres veces mayor que la dexametasona;
- al receptor para testosterona con un cuarto de la afinidad con la que se une la hormona natural.

La mifepristona se une tanto al tipo A como al B del receptor para progesterona y, al no ser metabolizado por las células blanco, su efecto es más duradero que el de la progesterona natural (30). Este efecto más duradero produce además una supresión mayor del reciclaje de receptores y por lo tanto disminuye los niveles de receptores inactivos capaces de unirse a la progesterona; de esta forma, la mifepristona se asemeja a los agonistas sintéticos de larga duración que inducen una regulación

supresora del receptor. Sin embargo, éste no es el fundamento de su efecto antagónico.

No se conocen con exactitud los eventos que se suceden cuando la mifepristona se une al RP, pero definitivamente se produce un cierto grado de activación que no causa la adecuada disociación de las HSP del RP (31,32), porque aparentemente, según Sheridan y col., el receptor se fosforila normalmente durante su activación (33).

La mifepristona también promueve la formación de los homodímeros y heterodímeros del RP activado; otras antiprogesterinas como la ZK98299 que también se une al receptor de progesterona, no producen dímeros estables y por tanto, no permite la unión del RP al ADN (34).

Después de los eventos anteriores, la mifepristona promueve la unión del receptor de ADN como el ligando natural (35); incluso, hay reportes paradójicos de una unión más intensa que la promovida por las progestinas (36). No está claro si la unión del RU486 al receptor promueve una unión específica no efectiva o inespecífica al ADN. Hay indicios de que el RU486 se comporta como un estimulador débil de la transcripción con un 25%-50% de la actividad de progestágenos como el R5020 (37). Se ha propuesto que la ocupación parcial de un "elemento de respuesta a la progesterona" del ADN por un complejo receptor-mifepristona tiene un efecto inhibitorio, a pesar que otros sitios de este elemento estén ocupados por complejos activadores receptor-progesterona (38). Todavía resta mucho por conocer del mecanismo antagonista de los antiprogestágenos.

Y por último, debemos recordar que en ausencia de progesterona (como por ejemplo, durante la posmenopausia) la mifepristona a bajas dosis induce cambios secretorios en el endometrio por lo que se comporta como un agonista parcial (39).

Farmacocinética

Absorción y distribución

La mifepristona es activa por vía oral. Después de una dosis oral de 20 mg su biodisponibilidad es del 69% (40), y la concentración plasmática máxima se obtiene 0,7 min - 1,5 h después.

La farmacocinética de la mifepristona y sus metabolitos no es lineal. En efecto cuando se emplean dosis únicas orales de 200 mg y 400 mg se producen niveles máximos plasmáticos de 1,5 y 3,3 mg/l, respectivamente (41), pero dosis de 600 mg producen un nivel máximo en plasma de sólo 2 mg/l (42). Por otro lado, la administración durante

cuatro días de dosis iguales o superiores a 50 mg dos veces al día, produce concentraciones similares en plasma (1,4-1,7 mg/) (43). Este comportamiento no lineal de las concentraciones plasmáticas con respecto a las dosis parece tener que ver con cambios en el volumen de distribución debidos a saturación de la proteína plasmática a la que se une la droga, la alfa-1 glicoproteína ácida. A concentraciones plasmáticas terapéuticas, la mifepristona está en un 98% unida a proteínas plasmáticas (44).

La mifepristona atraviesa la barrera placentaria y las concentraciones en sangre del cordón umbilical resultan 1/3 de las concentraciones en sangre materna (45).

Metabolismo y excreción

En estudios donde se tomaban las muestras después de largos períodos, se determinó que la vida media de la mifepristona es de 24 h-54 h (46).

La mifepristona es metabolizada a compuestos activos metilados e hidroxilados cuya afinidad por el receptor de la progesterona es un 10%-20% la del compuesto original (40). Se ha detectado la droga y sus metabolitos hasta después de 10 días de haber empleado una dosis oral única (47).

La principal ruta de eliminación es la biliar y en segundo lugar la renal.

Usos terapéuticos

Terminación del embarazo precoz

La mifepristona es una alternativa al aborto quirúrgico (legrado uterino).

Todo procedimiento médico para aborto provocado tiene dos ventajas principales: en primer lugar, se evitan complicaciones como laceración cervical y perforación uterina que pueden ocurrir en el aborto quirúrgico; y en segundo lugar, puede hacer el procedimiento menos costoso.

Se han evaluado clínicamente tres medicamentos con este propósito: las prostaglandinas, el metotrexate y la mifepristona. El metotrexate es un antimetabolito que se utiliza con éxito en el tratamiento médico del embarazo ectópico (48) y que recientemente se utiliza en distintos protocolos combinado con misoprostol para inducir el aborto en embarazos tempranos (49). Sin embargo, el riesgo de supresión de la médula ósea así como la toxicidad hepática y renal pueden limitar su uso. En Venezuela se ha estudiado la utilidad de las prostaglandinas para interrupción del embarazo menor de 20 semanas, administradas por vía oral y/o vaginal (50) o en combinación con el uso de tallos de laminaria (51),

pero en la gran mayoría de los casos se requirió llevar a cabo concomitantemente la evacuación instrumental de la cavidad uterina.

El primer estudio clínico de la mifepristona como abortivo se realizó en 1982 por Herrmann y col. (52). A partir de ese momento, se han hecho numerosos estudios clínicos con este fármaco, solo o combinado con prostaglandinas, para interrumpir tempranamente el embarazo.

De los ensayos iniciales en los que se probó la eficacia de la mifepristona administrada como única droga podemos obtener conclusiones interesantes. El éxito en la terminación del embarazo está relacionado con la edad de gestación y el régimen terapéutico. Con respecto a la dosis, en embarazos de 49 días o menos de duración, dosis de 50-200 mg diarios por 4-7 días resultaban en un 50% a 86% de abortos completos, es decir, casos en los que la expulsión del producto de la concepción fue completa y por tanto fue innecesario un tratamiento adicional (53-56); dosis de 400-800 mg durante dos días fueron equivalentes a una dosis única de 600 mg resultando en aborto completo en un 80% de los casos (57,58), por tanto, la dosis única de 600 mg se hizo habitual por su eficacia y comodidad.

Es evidente que el índice de fracaso terapéutico se incrementa con la edad de gestación (58), por eso es que la mayoría de los estudios se han limitado a su uso hasta los 49 días de amenorrea; sin embargo, en Suecia e Inglaterra se han realizado protocolos donde se ha empleado mifepristona con éxito hasta 63 días de amenorrea (59).

Sin lugar a dudas los mejores resultados se obtienen al combinar la mifepristona con una prostaglandina. Se han reportado abortos completos en 95% de los casos al usar dosis únicas de 600 mg de mifepristona y 2 ó 3 días después alguna prostaglandina sintética análoga de la PGE₁ o PGE₂. En estos protocolos, el fracaso se define habitualmente como la necesidad de llevar a cabo un legrado uterino, lo que se justifica en un 3% de los casos por aborto incompleto y sangrado excesivo y en un 2% de los casos por persistencia del embarazo (60). El misoprostol (análogo de PGE₁) administrado vía oral (0,2-1 mg dosis única) al tercer día de haber usado mifepristona se utiliza con éxito hasta los 63 días de amenorrea (40,61). El gemeprost es otro análogo PGE₁ administrado por vía vaginal (0,5-1 mg) al tercer día del antiprogestágeno con sorprendentes porcentajes de éxito (96%-100%) (62-65). El meteneprost es un análogo activo por vía oral de la PGE₂ que en dosis de 10 mg administradas al

tercer día del uso de la mifepristona tuvo éxito en un 96% de los casos (66). También se ha utilizado con éxito otro análogo PGE₂, la sulprostona a dosis única de 0,25-0,5 mg por vía intramuscular en el tercer o cuarto día de uso de la mifepristona (67,63). De hecho, el mayor estudio acerca del uso del RU 486 con análogos de PG que incluye a 16 173 mujeres de 300 centros para la inducción de abortos en Francia, se refiere a la sulprostona y al gemeprost (68). Actualmente en Francia no se utilizan análogos de PG intramusculares por su estrecha relación con infarto al miocardio fatal (59). El misoprostol es activo por vía oral y tiene baja incidencia de efectos adversos.

A pesar de todos estos estudios se piensa que la dosis mínima efectiva de mifepristona en combinación con una PG no ha sido determinada aún (40).

El tratamiento con mifepristona induce un incremento en las contracciones uterinas después de 36-48 h de su administración y aumento de la sensibilidad a las prostaglandinas.

Los síntomas y signos clínicos del aborto inducido por antiprogestágenos son similares a los del aborto espontáneo; el sangrado genital aparece en la mitad de los casos al momento de administrar el análogo de PG y su duración promedio es de 11 días (rango 3-44 días) (39), con un volumen un poco mayor del sangrado de una menstruación abundante. En el 60% de los casos el embrión muere dentro de las 4 horas de usar la PG y el 87% en las siguientes 24 h (60).

Por otro lado, el uso del antiprogestágeno facilitaría la evacuación quirúrgica uterina pues, administrado 48 h antes del procedimiento ya sea en el primero o segundo trimestre, ablanda y dilata el cuello uterino (69,70).

Las pacientes elegidas deben contar con un estudio ecográfico obstétrico y confirmar la edad de gestación. No deben existir sospechas de embarazo ectópico. Se descartarán a las pacientes con enfermedades cardiovasculares y defectos de la coagulación, así como otras contraindicaciones al uso de prostaglandinas. El uso de los antiprogestágenos y las prostaglandinas debe ser cauteloso en pacientes con intervenciones uterinas previas ("útero inferiorizado") pues se han reportado casos de rupturas uterinas con su uso durante el segundo trimestre (71). Asimismo, se requerirá el consentimiento expreso de los cónyuges y se hará constar en el registro médico la precisa indicación de la interrupción del embarazo atendiendo a las exigencias de la legislación del aborto vigente en un

determinado momento y un determinado país.

La administración del antiprogestágeno se realiza de forma ambulatoria. Se ha propuesto que se requieren al menos tres consultas médicas. Al momento de la evaluación inicial clínica y paraclínica y la administración de la mifepristona. Una segunda visita para administrar la prostaglandina a las 36-48 h y por último, la evaluación al décimo o décimo-quinto día para verificar que el aborto ha sido completo (60). Es aconsejable mantener durante 2-4 h en observación al paciente después de la ingestión de los medicamentos que se hará en presencia del facultativo.

En los casos en los que la expulsión del producto de la concepción no se produzca espontáneamente se intentará una dosis adicional de misoprostol de 200 µg, con lo que en la mayoría de los casos se tendrá éxito (72).

Si la terminación del embarazo no se consigue después de administrar mifepristona se recomienda la evacuación quirúrgica del útero pues se sabe que el RU 486 atraviesa la barrera placentaria y existe la posibilidad de anomalías fetales (59). Si bien no se han podido demostrar efectos teratogénicos en fetos de monos (73) se han registrado alteraciones del crecimiento y defectos de cierre craneal y de columna vertebral en camadas de conejas expuestas a la droga (74). Además la droga podría estar asociada a sirenomelia en humanos (75,76).

Sin embargo, también hay reportes de neonatos sanos, hijos de madres que recibieron mifepristona durante el embarazo y decidieron continuarlo (76-78).

Se han reportado algunos efectos adversos atribuibles a la combinación del antiprogestágeno y la prostaglandina. Aunque aparece dolor tipo cólico en hipogastrio en pacientes que reciben solamente mifepristona, la adición de la prostaglandina incrementa su severidad y en un 10% de los casos se requiere utilizar un analgésico derivado opioide (39). Las dosis más altas del análogo de PG producen mayor intensidad del dolor, náuseas y diarrea. También se ha reportado fiebre, astenia y mareos (60). Sin embargo, los efectos adversos más importantes se refieren al área cardiovascular. En efecto, se han reportado casos de hipotensión severa no relacionada con la pérdida hemática. Ha habido seis casos severos de alteraciones cardiovasculares reportadas en Francia, si bien en una casuística de 60 000 casos. Tres casos fueron infartos al miocardio y uno de ellos fatal (79). Esto ha obligado a considerar la restricción del uso del antiprogestágeno en

combinación con la PG en pacientes mayores de 35 años y fumadoras (39).

Anticoncepción poscoital

La administración de una dosis única de 600 mg de mifepristona en las 72 horas siguientes a una relación sexual sin protección, es altamente efectiva en la prevención del embarazo. Incluso, se han encontrado menores tasas de embarazo que con el uso combinado de 100 mg de etinilestradiol con 1 mg de norgestrel (80,81). Por otro lado, produce menos efectos colaterales que los regímenes habituales (82).

Anticoncepción hormonal continua

Se ha propuesto el uso de la mifepristona como anticonceptivo anovulatorio y se sabe que la administración de ella una vez a la semana a monos resultó en la aparición de un estado anovulatorio y amenorrea (83). Kekkonen y col. (84) describen una alternativa de anticoncepción hormonal en la que se utiliza mifepristona en el período folicular seguida de una progestina en el período luteal. No obstante y a pesar de estos hechos, las alteraciones menstruales que produce la mifepristona administrada durante largo plazo la hacen inaceptable como anticonceptivo anovulatorio (60).

Tratamiento médico de embarazo ectópico

A pesar del éxito que demuestra la mifepristona en la interrupción durante el primer trimestre del embarazo intrauterino, los resultados de su uso en el tratamiento médico del embarazo ectópico no roto son desalentadores.

En uno de los estudios de mayor número de casos (85) en el que se trataron a 28 pacientes con embarazo ectópico con 200 mg/día de mifepristona durante 4 días, sólo 4 de ellas no necesitaron cirugía adicional. No se sabe por qué los embarazos ectópicos son aparentemente "resistentes" al tratamiento con antiprogestágenos (39).

Inducción del trabajo de parto

Se han reportado casos de inducción exitosa del trabajo de parto con el uso de mifepristona cuando ha ocurrido una muerte fetal intrauterina, apareciendo el trabajo de parto dentro de los tres días siguientes a su administración (86,87).

En los estudios iniciales con animales con mifepristona como inductor del trabajo de parto en embarazos normales, no se encontró toxicidad en la madre ni en los fetos (88).

En seres humanos se han iniciado los estudios para evaluar esta indicación del RU 486 (89) y en un estudio piloto doble ciego en 112 mujeres (90) con embarazos entre 37 y 41 semanas de evolución y con cuellos uterinos desfavorables para la inducción, se encontró que 200 mg/día por dos días fueron suficientes para provocar el inicio del trabajo de parto en 31 de 57 pacientes tratadas. En el grupo placebo hubo 10 inicios de trabajo y entre ambos grupos no hubo diferencias en la evolución neonatal.

A pesar del aparente éxito obtenido con el uso del RU 486 para madurar el cuello uterino e inducir trabajo de parto en embarazos a término con fetos vivos, como la mifepristona atraviesa la placenta, existe el temor de que produzca efectos desfavorables en el feto y en el neonato, en especial los relacionados con su capacidad como antigluco-corticoide (29).

Tratamiento de la endometriosis

En un estudio piloto se encontró que la mifepristona a dosis de 100 mg diarios por tres meses no produjo regresión macroscópica de las lesiones, pero mejoró el dolor pélvico en seis pacientes que no habían respondido a otras terapias (91) y en 3 pacientes la mejoría sintomática persistió hasta 1-2 años de suspender el tratamiento.

A fin de determinar si 3 meses de tratamiento no eran suficientes, se llevó a cabo un estudio en 8 pacientes con endometriosis que recibieron 50 mg diarios durante 6 meses (59); la puntuación asignada por la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad (92) disminuyó en un 50% con el tratamiento. En todas las pacientes hubo mejoría sintomática y no se afectaron los niveles de cortisol plasmático.

En conclusión, la mifepristona puede ser un tratamiento seguro y eficaz para la endometriosis pélvica.

Tratamiento del síndrome premenstrual

Se han publicado dos estudios sobre el uso de mifepristona en el tratamiento del síndrome premenstrual (SPM). En uno de ellos, se administró mifepristona a 14 pacientes con SPM en la mitad de la fase luteal (días 6-8 después de la ovulación) a dosis de 25 mg/kg vía oral sola o 12,5 mg/kg oral combinada con 2 000 UI de hCG intramuscular; en ningún caso hubo mejoría de los síntomas (93).

En el segundo estudio (94) se administró una dosis interdiaria (5 mg/kg) a partir de 3 días después

del pico de LH, sin obtener resultados satisfactorios.

Tratamiento de leiomiomas uterinos

El tratamiento médico más eficiente para estos tumores son los agonistas de la GnRH que pueden lograr una reducción de su tamaño hasta de un 50% (95). Sin embargo, su uso produce un profundo hipoestrogenismo con riesgo aumentado de osteoporosis y enfermedad cardiovascular a futuro y los fibromas pueden regresar a su tamaño original a los pocos meses de la terapia.

Hay evidencias de que los leiomiomas pueden ser sensibles a la progesterona debido a que hay un incremento en el número de mitosis en los miomas extirpados durante la segunda mitad del ciclo (96) y la adición de progestinas al tratamiento con agonistas de GnRH disminuye la tasa de éxito (97).

En 1993 se realizó un estudio en 10 mujeres con leiomiomas uterinos (98) tratadas con 50 mg diarios de RU486 durante 3 meses y demostró una disminución del tamaño del fibroma en 9 de ellas. La tolerancia fue adecuada y todas las pacientes se mantuvieron en amenorrea durante el tratamiento.

Se ha demostrado que la mifepristona puede inhibir la síntesis de prolactina en células de leiomioma y ésta puede ser otra explicación de su efecto además de la supresión de progesterona (99).

Anticoncepción masculina

Se ha observado que la mifepristona previene la fertilización *in vitro* y puede afectar la motilidad del espermatozoide y la reacción acrosómica (60). Por esto se está estudiando su uso a futuro como método anticonceptivo masculino.

Uso en oncología

Se han iniciado estudios para determinar las posibilidades terapéuticas del RU 486 en el tratamiento del cáncer, en especial aquél cuya etiología y mantenimiento está relacionado con factores endocrinos.

El meningioma es un tumor intracraneal generalmente benigno, pero a veces es difícil de extirpar por la posible invasión y compresión de estructuras cerebrales y vasos sanguíneos. Estos tumores pueden tener receptores para estrógenos y progestágenos siendo más frecuentes los últimos (100). Es lógico por tanto, suponer la posibilidad de limitar el crecimiento de estos tumores con antiprogestágenos y facilitar así su extirpación quirúrgica.

En pacientes en los que el tumor es inoperable y

que presentan síntomas progresivos, se ha demostrado cierta regresión del tumor o por lo menos, estabilización del meningioma con la administración de 200 mg diarios por vía oral de mifepristona (101-103). Los efectos del antiprogestágeno en el tratamiento del meningioma son limitados y deben realizarse estudios controlados para evaluar su eficacia.

El estudio de la mifepristona como tratamiento coadyuvante del carcinoma de próstata se encuentra en sus etapas iniciales. Líneas celulares de cáncer de próstata humano insensibles a andrógenos (PC-3 y DU 145) así como líneas sensibles a andrógenos (LNCaP), demuestran una respuesta que depende de la dosis del antiprogestágeno. Dosis de 1nM causaron estimulación del crecimiento de las líneas LNCaP y PC3, mientras que dosis de 1 μ M produjeron inhibición del crecimiento tumoral (104).

En el tratamiento del cáncer de mama es quizás donde el RU 486 tiene grandes posibilidades terapéuticas. Esto lo trataremos en detalle en la próxima sección.

RU 486 en el tratamiento del cáncer de mama

Mientras que en el útero el estradiol es una hormona que induce proliferación celular y la progesterona es una hormona que induce diferenciación, en la glándula mamaria tanto el estradiol como la progesterona tienen un intenso efecto proliferativo. A diferencia del estradiol, la progesterona no sólo estimula la división celular en el epitelio lobulillar sino también tiene efecto proliferativo en el epitelio ductal (105). Sin embargo, comparado con el incremento causado por el estradiol en el índice mitótico del epitelio ductal del ratón atímico (11,3 veces), la progesterona incrementa mucho menos (2 veces) el índice mitótico ductal (106).

Se ha demostrado que la administración simultánea de progesterona y un carcinógeno (dimetilbenzoantraceno) a ratas, acelera la aparición de tumores mamarios y aumenta el crecimiento de tumores ya establecidos al comparar con ratas que sólo recibieron el carcinógeno (107). Este efecto promotor del cáncer es variable de acuerdo a la cepa del animal, lo que habla a favor de la influencia de factores genéticos. Paradójicamente, la administración de la progesterona antes del carcinógeno podría ser un factor protector (108). El estado endocrino del animal puede ser importante. En efecto, en animales con ovarios intactos, los progestágenos (como el acetato de medroxiprogesterona)

promueven el crecimiento tumoral y antagonizan los efectos del tamoxifén (109). Por el contrario, si el animal es ooforectomizado, la administración de progesterona no evita la regresión del tumor, probablemente porque los niveles de receptores para progesterona disminuyen con la caída de los estrógenos (110).

Es importante señalar que dosis elevadas de progestágenos pueden tener un efecto diferente pudiendo inhibir el crecimiento tumoral (111). De hecho, las progestinas sintéticas a dosis farmacológicas son efectivas en el tratamiento del cáncer de mama avanzado con presencia de receptores positivos para progesterona (112,113). Esto puede deberse, en parte, a su efecto antiestrogénico (114).

Ahora bien, ¿qué sabemos sobre la respuesta del cáncer de mama a los antiprogestágenos? Se ha estudiado el efecto del RU 486 en líneas celulares de cáncer de mama humano que tienen receptores para progesterona. La línea T47D posee receptores estrogénicos y progestagénicos y responde al tamoxifén (115); la línea celular MCF-7 responde a los estrógenos sintetizando el receptor de progesterona. Ambas líneas celulares son sensibles al RU 486 (116) y este efecto antiproliferativo no se ve en líneas celulares que no expresan receptores para progesterona. La línea T47D también es inhibida por progestinas a dosis altas (117) y cuando se usan a dosis menores pueden evitar el efecto antiproliferativo del antiprogestágeno (116). Sin embargo, el RU-486 podría tener un efecto citotóxico pronunciado en comparación con los progestágenos usados a dosis farmacológicas pues reduce el número de células, mientras los últimos se comportan como citostáticos (118).

En modelos animales de cáncer mamario se ha demostrado la efectividad del RU 486. La administración de RU-486 a ratas expuestas a carcinógenos retarda la aparición de tumores (119). A diferencia de lo que se reporta en estudios *in vitro*, el tratamiento de tumores mamarios en ratas detiene su crecimiento pero no produce su regresión (120); sin embargo, la ooforectomía sí produce disminución del tamaño del tumor en algunos estudios (119).

La inhibición del crecimiento tumoral que produce el tamoxifén es parecida al efecto del RU 486. Cuando se usan ambas drogas al mismo tiempo tienen efecto aditivo y aparece una remisión similar en el tumor a la que aparece con la ooforectomía (121). La explicación del éxito terapéutico de esta combinación no está clara, pero el tamoxifén podría inducir la aparición de receptores de progesterona

en el cáncer; además el tamoxifén podría contrarrestar los efectos del nivel elevado de estrógenos que puede acompañar al tratamiento con RU 486 (120).

Existen dos estudios en seres humanos sobre la efectividad del RU 486 en el tratamiento del cáncer de mama. El primer estudio clínico se realizó en Francia en 1987 (122) y se llevó a cabo en 22 pacientes posmenopáusicas con carcinoma avanzado de mama en quienes habían fracasado terapias como el tamoxifén, quimioterapia o radioterapia. La administración de RU 486 (200 mg/día) durante 4-6 semanas produjo regresión parcial o estabilización de las lesiones en el 53% de los casos. Lamentablemente no se determinó la presencia de receptores progestagénicos en todos los casos, pero en 4 pacientes con receptores positivos hubo respuesta, mientras que en otros 4 en los que no había receptores, no hubo respuesta terapéutica. El RU 486 demostró tolerancia adecuada y un curioso efecto analgésico en los casos con metástasis óseas.

El otro estudio clínico se realizó en 1990 (121) y se llevó a cabo en 11 pacientes posmenopáusicas con carcinoma mamario metastásico que habían recibido tamoxifén con anterioridad. Se les administró RU 486 durante 3-4 semanas (200-400 mg/día). En 6 casos se detuvo el progreso de la enfermedad por 3-8 meses pero no hubo remisión de las lesiones. Un caso presentó remisión parcial objetiva durante 5 meses. Las pacientes en las que hubo respuesta tenían receptores progestagénicos positivos en el tumor. Algunos estudios clínicos más recientes no han dado resultados aún (123).

En resumen, la mifepristona es un tratamiento prometedor en el cáncer de mama avanzado y en especial en combinación con tamoxifén. Se requieren otros estudios clínicos para determinar su verdadero valor terapéutico.

Síndrome de Cushing

El tratamiento con mifepristona puede ser útil en el control del síndrome de Cushing por su efecto antigluco corticoide. Se ha reportado la corrección de la alcalosis metabólica, la hiperglicemia y la hipertensión asociadas al síndrome y se recomiendan dosis de 400-1 200 mg al día (124,125).

Por el contrario, en la "enfermedad de Cushing" la mifepristona no es recomendable porque el efecto antigluco corticoide aumentará los niveles de ACTH y cortisol (126).

Efectos secundarios del tratamiento con mifepristona

Efectos gastrointestinales

Pueden aparecer náuseas y vómitos que han sido reportados hasta en un 30% de los casos (40), pero suelen ser más leves que los asociados al tratamiento con prostaglandinas.

Sangrado genital

Si se administra durante el ciclo menstrual normal, aparece sangrado genital de volumen similar al de la menstruación, entre el primero y tercer días de su administración.

En un estudio sobre 231 casos donde se evaluó el volumen de sangrado genital durante la administración de mifepristona y gemeprost (análogo de prostaglandina) para interrumpir embarazos de hasta 8 semanas de edad de gestación, se encontró que la magnitud del sangrado es independiente de la dosis, pero aumenta a mayor edad de gestación. Se obtuvo un promedio de 74 ml de sangre y un máximo de 500 ml (127). Es interesante que el uso del antiprogestágeno solo, podría causar mayor sangrado que la combinación con una prostaglandina (128). Al utilizar la mifepristona en combinación con una prostaglandina para la terminación del embarazo temprano, se producirá un sangrado genital que rara vez requiere legrado uterino (0,8%) o transfusión sanguínea (0,1%) (68).

Dolor hipogástrico

Con el uso de mifepristona en combinación con análogos de las prostaglandinas se produce dolor abdominal en el 80% de los casos; aparentemente son más severos con mayores dosis de la prostaglandina y en pacientes nulíparas (127). En un 30% de los casos se requieren analgésicos narcóticos (64).

Riesgo cardiovascular

Como se mencionó en otra sección de este capítulo, el uso de antiprogestágenos para terminación del embarazo temprano se ha asociado en raras ocasiones a complicaciones cardiovasculares severas. Esto ha obligado a contraindicar su uso en pacientes con riesgo cardiovascular o fumadoras mayores de 35 años de edad.

Teratogenicidad

Es aconsejable interrumpir por métodos alternativos el embarazo que persiste por fracaso del uso de antiprogestágenos entre otras cosas por el riesgo de teratogenicidad. Este aspecto fue tratado en el apartado relativo a la interrupción del embarazo

temprano.

Efectos de la administración a largo plazo

La administración por tiempo prolongado de mifepristona (para el tratamiento del meningioma o el cáncer de mama, por ejemplo) produce un incremento en los niveles circulantes de cortisol y ACTH para compensar su efecto antiglucocorticoide (91,129). Por otro lado, no se han reportado síntomas de insuficiencia adrenal en pacientes que recibieron el antiprogéstágeno por largo tiempo.

Otros efectos a largo plazo incluyen crisis vasomotoras ("calorones"), amenorrea transitoria, ginecomastia en varones y fatiga (40).

REFERENCIAS

- Milgrom E, Atger M, Baulieu EE. Progesterone in uterus and plasma. IV. Progesterone receptor(s) in guinea pig uterus cytosol. *Steroids* 1970;16:741-54.
- Terán J, Febres F, Pardo-Palma R. Foliculogénesis y síntesis de esteroides ováricos. En: Terán J, Febres F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Editorial Ateproca; 1995:p.43-76.
- Waterman MR, Simpson ER. Regulation of the biosynthesis of cytochrome p-450 involved in steroids hormone synthesis. *Mol Cell Endocrinol* 1985;39:81-89.
- Mc-Allister JM, Kerin JEP, Trant JM. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17 alfa-hydroxylase/lyase activities in proliferating human thecal cell in long monolayer culture. *Endocrinology* 1989;125:1059-1966.
- Csapo AL, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of lutectomy and progesterone replacement in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:759-765.
- Tulchinsky D, Hobel CJ. Plasma human and chorionic gonadotropin, estrogen, estradiol, estriol, progesterone and 17 alfa-hydroxyprogesterone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:884-893.
- Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocrin Rev* 1990;11:124-150.
- Mitchell BF, Challis JRG, Lukash L. Progesterone synthesis by human amnion, chorion and decidua at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:349-353.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG, editores. *Clinical ginecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240:889-895.
- Misrahi M, Atger M, d'Auriol L, Loosfelt H, Meriel C, Fridlansky F, et al. Complete aminoacid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;143:740-748.
- Carson-Jurica MA, Schrader WT, O'Malley BW. Steroid receptor family: structure and functions. *Endocr Rev* 1990;11:201-220.
- Feil PD, Clarke CL, Satyaswaroop PG. Progesterone receptor structure and protease activity in primary human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:1143-1147.
- Lessey BA, Alexander PS, Horwitz KB. The subunit structure of human breast cancer progesterone receptors: characterization by chromatography and photo-affinity labeling. *Endocrinology* 1983;112:1267-1274.
- Wei LL, Gonzalez-Aller C, Wood WM, Miller LA, Horwitz KB. 5'-heterogeneity in human progesterone receptor transcripts predicts a new amino-terminal truncated "C"-receptor and unique A receptor messages. *Mol Endocrinol* 1990;4:1833-1840.
- Pratt WB. Interaction of hsp90 with steroid receptors: organizing some diverse observations and presenting the newest concepts. *Mol Cell Endocrinol* 1990;74:C69-C76.
- Smith DF, Faber LE, Toft DO. Purification of unactivated progesterone receptor and identification of novel receptor-associated proteins. *J Biol Chem* 1990;265:3996-4003.
- Logeat F, LeCunff M, Pamphile R, Milgrom E. The nuclear bound form of the progesterone receptor is generated through a hormone dependent phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;131:421-427.
- Sheridan PL, Krett NL, Gordon JA, Horwitz KB. Human progesterone receptor transformation and nuclear down-regulation are independent of phosphorylation. *Mol Endocrinol* 1988;2:1329-1342.
- Green S, Chambon P. A superfamily of potentially oncogenic hormone receptors. *Nature* 1986;324:615-617.
- Parker CR, Everett RB, Quirk JG, Whalley PJ, Gant NF. Hormone production during pregnancy in the primigravid patient: I. Plasma levels of progesterone and 5 alfa-pregnane-3,20-dione throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:778-782.
- Parker CR, Everett RB, Quirk JG, Whalley PJ, Gant NF, MacDonald PC. Hormone production during pregnancy in the primigravid patient: II. Plasma levels of deoxycorticosterone throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:626-631.
- Carr BR, Simpson ER. Lipoprotein utilization and cholesterol synthesis by the human fetal adrenal gland. *Endocrin Rev* 1981;2:306-310.
- Phillips A, Hahn DW, McGuire J. Inhibition of pregnancy before and after implantation in rats with monoclonal antibody against progesterone. *Contraception* 1988;38:109-116.

ANTIPROGESTÁGENOS

25. Birgersson L, Ölund A, Odland V. Termination of human early pregnancy with epostane. *Contraception* 1987;35:111-120.
26. Philibert D, Deraedt R, Teutsch G. RU38486, a potent antiglucocorticoid in vivo. En: Abstracts, VIIIth Congress of Pharmacology, Tokio, Japón, 1981 (Nº 1463).
27. Peterson CM. Progestogens, progesterone antagonists, progesterone and androgens: synthesis, classification and uses. *Clinical Obstet Gynecol* 1995;38 (4):813-820.
28. Murad F, Kuret J. Estrogens and progestagens. En: Goodman A, Rall TW, Nies A, Taylor P, editores. *Goodman and Gillman's The pharmacological basis of therapeutic*. New York: Pergamon Press Inc.; 1990.p.1340-1366.
29. Healy DL. Progesterone receptor antagonists and prostaglandins in human fertility regulation: a clinical review. *Reprod Fertil Dev* 1990;2:477-490.
30. Horwitz KB, Pike AW, Gonzalez-Aller C, Fennessey PV. Progesterone metabolism in T47Dco human breast cancer cells. II. Intracellular metabolic path of progesterone and synthetic progestins. *J Steroid Biochem* 1986;25:911-916.
31. Groyer A, Schweizer-Groyer G, Cadepond F, Mariller M, Baulieu E-E. Antigluco-corticosteroid effects suggest why steroid hormone is required for receptors to bind DNA in vivo but not in vitro. *Nature* 1987;328:624-626.
32. El-Ashry D, Oñate SA, Nordeen SK, Edwards DP. Human progesterone receptor complexed with the antagonist RU486 binds to hormone response elements in a structurally altered form. *Mol Endocrinol* 1989;3:1545-1549.
33. Sheridan PL, Evans RM, Horwitz KB. Phosphotryptic peptide analysis of human progesterone receptors. New phosphorylated sites formed in nuclei after hormone treatment. *J Biol Chem* 1989;264:6520-6528.
34. Klein-Hitpass L, Cato ACB, Henderson D, Ryffel GU. Two types of antiprogestins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. *Nucleic Acids Res* 1991;19:1227-1234.
35. Horwitz KB. The antiprogestin RU38486: receptor-mediated progestin versus antiprogestin actions screened in estrogen-insensitive T47Dco human breast cancer cells. *Endocrinology* 1985;116:2236-2245.
36. Bagchi MK, Elliston JF, Tsai SY, Edwards DP, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid hormone-dependent interaction of human progesterone receptor with its target enhancer element. *Mol Endocrinol* 1988;2:1221-1229.
37. Klein-Hitpass L, Tsai SY, Weigel NL, Allan GF, Riley D, Rodriguez R, et al. The progesterone receptor stimulates cell-free transcription by enhancing the formation of a stable preinitiation complex. *Cell* 1990;60:247-257.
38. Guiochon-Mantel A, Loosfelt H, Ragot T, Bailly A, Atger M, Misrahi M, et al. Receptors bound to antiprogestin form abortive complexes with hormone response elements. *Nature* 1988;336:695-698.
39. Stika CS. Antiprogestins. En: Sciarra JJ, editor. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Editorial Lippincott-Raven. 1993;61.p.1-11.
40. Brogden RN, Goa KL, Faulds D. Mifepristone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993;45:384-409.
41. Nagoshi K, Hayashi N, Sekiba K. Automated direct assay system for RU 486, an antiprogestone-antiglucocorticoid agent and its metabolites using high performance liquid chromatography. *Acta Med Okayama*, 1991;45:81-87.
42. Kawai S, Nieman LK, Brandon DD, Udelsman R, Loriaux DL. Pharmacokinetic properties of the antiglucocorticoid and antiprogestone steroid RU 486 in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:401-406.
43. Heikinheimo O. Pharmacokinetics of the antiprogestone RU 486 in women during multiple dose administration. *Steroid Biochem* 1989;32:21-25.
44. Grimaldi B, Hamberger C, Tremblay D, Barre J, Tillement JP. In vitro study of the binding of RU 486 and RU 42633 to human serum proteins. *Prog Clin Biol Res* 1989;300:445-448.
45. Frydman R, Taylor S, Ulmann A. Transplacental passage of mifepristone. *Carta. Lancet* 1985;2:1252.
46. Li TC, Dockery P, Thomas P, Rogers AW, Lenton EA, Cooke ID. The effects of progesterone blockade in the luteal phase of normal fertile women. *Fertil Steril* 1988;50:732-742.
47. Lähteenmaki P, Heikinheimo O, Croxatto H, Spitz I, Shoupe D, Birgersson L, Luukkainen T. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. *Steroid Biochem Mol Biol* 1987;27:859-863.
48. Terán J. Uso del Metotrexate en el tratamiento del embarazo ectópico no roto. *Gac Méd Caracas* 1991;100:305-307.
49. Creinin MD, Darney PD. Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contraception* 1993;48:339-348.
50. Agüero O. Uso de misoprostol en obstetricia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996;56(2):67-74.
51. Alvarez J, Segarra V, Araujo E. Interrupción de embarazos menores de 22 semanas, comparación entre el uso de laminaria, laminaria más misoprostol y misoprostol. *Gac Méd Caracas* 1993;101:136-141.
52. Herrmann W, Wyss R, Riondel A, Philibert D, Teutsch G, Sakis E, Baulieu EE. Effect d' un steroide antiprogestone chez la femme: Interruption du cycle menstruel et de la grossesse au debut. *CR Acad Sci Paris* 1982;294:933-938.
53. Kovacs L, Sas M, Resch BA, Ugocsai G, Swahn ML, Bygdeman M, Rowe PJ. Termination of very early pregnancy by RU 486 an antiprogestational compound. *Contraception* 1984;29:399-410.
54. Vervest HAM, Haspels AA. Preliminary results with the antiprogestational compound RU 486 for interruption of early pregnancy. *Fertil Steril* 1985;44:627-632.
55. Mishell Jr DR, Shoupe D, Brenner PF, Lacarra M, Horenstein J. Termination of early gestation with the

- anti-progestin steroid RU 486 : medium versus low dose. *Contraception* 1987;35:307-321.
56. Sitruk-Ware R, Thalabard JC, De Plunkett TL, Lewin F, Epelboin S. The use of the antiprogestin RU 486 (mifepristone). *Contraception* 1990;41:221-243.
 57. Couzinet B, Le Strat N, Ulmann A, Baulieu EE, Schaison G. Termination of early pregnancy by the progesteron antagonist RU 486 (mifepristone). *N Engl J Med* 1986;315:1565-1570.
 58. Grimes DA, Bernstein L, Lacarra M, Shoupe D, Mishell Jr DR. Predictors of failed attempted abortion with the antiprogestin mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:910-917.
 59. Kettel M. Clinical applications of the antiprogestins. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:921-934.
 60. Aguilhaume CJ, Tyrer LB. Current status and future projections on use of RU 486. *Contemp Ob/Gyn* 1995;40:23-40.
 61. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-1236.
 62. Rodger MW, Logan AF, Baird DT. Induction of early abortion with mifepristone (RU 486) and two different doses of prostaglandin pessary (gemeprost). *Contraception* 1989;39:497-502.
 63. Silvestre L, Dubois C, Renault M, Rezvani Y, Baulieu EE. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. *N Eng J Med* 1990;322:645-648.
 64. UK Multicentre Trial. The efficacy and tolerance of mifepristone and prostaglandin in first trimester termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:480-486.
 65. World Health Organization. Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost: a multicenter comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone. *Fertil Steril* 1991;56:32-40.
 66. María B, Stampf F, Goepf A, Dubois C. Termination of early pregnancy through a combination of the antiprogestin and prostaglandin analogue. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1990;37:35-40.
 67. Hingorani V, Malhotra U, Kumar S, Saraya L, Sunesh K. An antiprogestin steroid and PGE₂ for an early pregnancy termination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;149(Suppl):25-29.
 68. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renaut M. Medical termination of early pregnancy with Mifepristone (RU 486) followed By a prostaglandin analogue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:278-283.
 69. Lefebvre Y, Proulx L, Elie R. The effects of RU 38486 on cervical ripening. Clinical studies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:61-65.
 70. Urquhart DR, Templeton AA. Mifepristone (RU 486) for cervical priming prior to surgically induced abortion in the late first trimester. *Contraception* 1990;42:191-199.
 71. Phillips K, Berry C, Mathers AM. Uterine rupture during second trimester termination using mifepristone and a prostaglandin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:175-176.
 72. Peyron R, Aubeny E, Targosz V. Early termination of pregnancy with mifepristone and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993;328:1509-1513.
 73. Wolf JP, Chillik CF, Dubois C, Ulmann A, Baulien EE, Hodgen GD. Tolerance of perinidatory primate embryos to RU 486 exposure in vitro and in vivo. *Contraception* 1990;41:85-92.
 74. Jost A. Réproduction animale: Nouvelles données sur le besoin hormonal de la lapine gestante: grossesses partielles et anomalies foetales après traitement par un antagoniste hormonal á dose sub-abortive. *CR Acad Sci Paris* 1986;7:281-284.
 75. Henrion R. RU 486 abortions. *Nature* 1989;338:110.
 76. Pons JC, Imbert MC, Elefant E, Roux C, Herschkon P, Papiernik E. Development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1991;338:763.
 77. Cohn M, Stewart P. Pretreatment of the primigravid uterine cervix with mifepristone 30 h prior to termination of pregnancy: a double blind study. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:778-782.
 78. Lim BH, Lees DAR, Bjornsson S, Lunan CB, Cohn MR. Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1990;336:257-258.
 79. Maurice J. Improvements seen for RU 486 abortions. *Science* 1991;254:198-200.
 80. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepristone (RU 486) compared with high dose estrogen and progesterone for emergency postcoital treatment. *New Engl J Med* 1992;327:1041-1044.
 81. Webb AMC, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol and mifepristone (RU 486) in oral postcoital contraception. *Br Med J* 1992;305:927-931.
 82. Psychoyos A, Nikas G, Sarantis L, Gravanis A. RU 486 in postcoital contraception. *Hum Reprod* 1995;10(Suppl):140-150.
 83. Danforth DR, Dubois C, Ulmann A, Baulien EE, Hodgen CA. Contraceptive potential of RU 486 by ovulation inhibition: Preliminary observations on once weekly oral administration. *Contraception* 1989;40:195-200.
 84. Kekkonen R, Alfthan H, Haukkama M. Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogestin RU 486 and synthetic progestin. *Fertil Steril* 1990;53:747-750.
 85. Paris FX, Henry-Suchet J, Tesquier L. Effect d'n antiprogestérone (RU 486) sur la grossesse extra-utérine. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1986;81:607-609.
 86. Cabrol D, Bouvier d'Yvoire M, Mermet E. Induction of labor with mifepristone after intrauterine fetal death (carta). *Lancet* 1985;2:1019.
 87. Cabrol D, Dubois C, Cronje H, Gonnet JM, Guillot M, María B, et al. Induction of labor with mifepristone (RU 486) in intrauterine fetal death. *Am J Obstet*

ANTIPROGESTÁGENOS

- Gynecol 1990;163:540-542.
88. Li YZ, Perezgrovas R, Gazal OS. Antiprogestosterone RU 486 facilitates parturition in cattle. *Endocrinol* 1991;129:765-770.
 89. Laffargue F, Boulot P, Laffont L, Badoc E, Huet JM, Hedon B, Viala JL. RU 486 et déclenchement du travail dans les interruptions du troisième trimestre de la grossesse. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1988;17:1095-1098.
 90. Frydman R, Lelaider C, Baton-Saint-Mleux C, Fernandez H, Vital M, Bourget P. Labour induction in women at term with mifepristone (RU 486): a doubled blind, randomised, placebo controlled study. *Obstet Gynecol* 1992;80:972-975.
 91. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann AA, Yen SSC. Endocrine responses to long-term administration on the antiprogestosterone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56:402-407.
 92. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-352.
 93. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, Muller KL, Merriam GR, Rubinow DR. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1174-1179.
 94. Chan AF, Mortola JF, Wood SH, Yen SSC. Persistence of premenstrual syndrome during low-dose administration of the progesterone antagonist RU 486. *Obstet Gynecol* 1994;84:1001-1005.
 95. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Obstet Gynecol* 1991;74:856-862.
 96. Kawaguchi K, Fuji S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity of uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1988;160:637-641.
 97. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of gonadotrophin-releasing hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyoma uteri. *Fertil Steril* 1988;49:404-409.
 98. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts BJ, Yen SSC. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:513-517.
 99. Stewart EA, Austin DJ, Jain PJ, Penglase MD, Nowak RA. RU 486 supresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma and myometrium. *Fertil Steril* 1996;65:119-124.
 100. Punnonen R, Kuurne T. Estrogen and progestin receptors in intracranial tumors. *Horm Res* 1987;27:74-77.
 101. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosur* 1991;74:861-866.
 102. Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, Braakman R, Wijngaarde. Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:486-490.
 103. Haak HR, de Kreizer RJW, Hagenouw-Taal JCW, van Seters AP, Vielvoye GJ, Van Dulken H. Succesfull mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma. *Lancet* 1990;336:124-125.
 104. Lin MF, Kawachi MH, Stallcup MR, Grunberg SM, Lin FF. Growth inhibition of androgen-insensitive human prostate carcinoma cells by a 19-norsteroid derivative agent, mifepristone. *Prostate* 1995;26:194-204.
 105. Imagawa W, Tomooka Y, Hamamoto S, Nandi S. Stimulation of mammary epithelial cell growth in vitro: interaction of epidermal growth factor and mammogenic hormones. *Endocrinology* 1985;116:1514-1524.
 106. McManus MJ, Welsch CW. The effect of estrogen, progesterone, thyroxine and human placental lactogen on DNA synthesis of human breast ductal epithelium maintained in athymic nude mice. *Cancer* 1984;54:1920-1927.
 107. Huggins C, Yang NC. Induction and extinction of mammary cancer. *Science* 1962;137:257-262.
 108. Russo IH, Gimotty P, Dupuis M, Russo J. Effect of medroxyprogesterone acetate on the response of the rat mammary gland to carcinogenesis. *Br J Cancer* 1989;59:210-216.
 109. Robinson SP, Jordan VC. Reversal of the antitumor effects of tamoxifen by progesterone in the 7,12-dimethylbenzanthracene-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 1987;47:5386-5390.
 110. Horwitz KB, McGuire WL. Progesterone and progesterone receptors in experimental breast cancer. *Cancer Res* 1977;37:1733-1738.
 111. Horwitz KB. The molecular biology of RU 486. Is there a role for antiprogestins in the treatment of breast cancer? *Endocr Rev* 1992;13:146-163.
 112. Howell A, Harland NRL, Barnes DM, Baildam AD, Wilkinson MJS, Hayward E, et al. Endocrine therapy for advanced carcinoma of the breast: relationship between the effect of tamoxifen upon concentrations of progesterone receptor and subsequent response to treatment. *Cancer Res* 1987;47:300-304.
 113. Canobbio L, Gallioni E, Gasparini G, Fassio T, Crivellari D, Villalta D, et al. Alternating tamoxifen and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients-short and long term endocrine effects. *Breast Cancer Res Treat* 1987;10:201-204.
 114. Vignon F, Bardon S, Chalbos D, Rochefort H. Antiestrogenic effect of R5020, a synthetic progestin in human breast cancer cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1124-1130.
 115. Horwitz KB, Mockus MB, Lessey BA. Variant T47D human breast cancer cells with high progesterone-receptor levels despite estrogen and antiestrogen resistance. *Cell* 1982;28:633-642.
 116. Bardon S, Vignon F, Chalbos D, Rochefort H. RU 486,

- a progestin and glucocorticoid antagonist, inhibits the growth of breast cancer cells via the progesterone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:692-697.
117. Horwitz KB. The antiprogestin RU 486: Receptor mediated progestin versus antiprogestin actions screened in estrogen-insensitive T47D human breast cancer cells. *Endocrinology* 1985;116:2236-2245.
 118. Bardon S, Vignon F, Montcourrier P, Rochefort H. Steroid receptor mediated cytotoxicity of an antiestrogen and an antiprogestin in breast cancer cells. *Cancer Res* 1987;47:1441-1448.
 119. Bakker GH, Setyono-Han B, Henkelman MS, De Jong FH, Lamberts SWJ, van der Schoot P, Klijn JGM. Comparison of the actions of the antiprogestin mifepristone, the progestin megestrol acetate, the LHRH analog buserelin, and ovariectomy in treatment of rat mammary tumors. *Cancer Treat Rev* 1987;71:1021-1027.
 120. Bakker GH, Setyono-Han B, Portengen H, De Jong FH, Foekens JA, Klijn JGM. Endocrine and antitumor effects of combined treatment with an antiprogestin and an antiestrogen or luteinizing hormone-releasing hormone agonist in female rats bearing mammary tumors. *Endocrinology* 1989;125:1593-1598.
 121. Bakker GH, Setyono-Han B, Portengen H, De Jong FH, Foekens JA, Klijn JGM. Treatment of breast cancer with different antiprogestins: preclinical and clinical studies. *J Steroid Biochem* 1990;37:789-794.
 122. Maudelonde T, Romieu G, Ulmann A, Pujol H, Grenier J, Khalaf S, et al. First clinical trial on the use of the antiprogestin RU 486 in advanced breast cancer. En: Klijn JGM, Paridaens R, Foekens JA, editores. *Hormonal manipulation of cancer: Peptides, growth factors and new (Anti)-steroidal Agents*. New York: Raven Press; 1987.p.55.
 123. Pritchard KI. Clinical cooperative trials of the National Cancer Institute of Canada. *Cancer* 1994;74:S1150-S1155.
 124. Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, Spitz IM, Nisula BC, Cutler GB, et al. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Endocrinol Metab* 1985;61:536-540.
 125. Van der Lely AJ, Foeken K, van der Mast RC, Lamberts SWJ. Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol-receptor antagonist mifepristone. *Ann Intern Med* 1991;114:143-144.
 126. Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, Husson JM, Girard F. Pituitary-adrenal response to the antiglucocorticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:639-643.
 127. Rodger MW, Baird DT. Blood loss following induction of early abortion using mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue (gemeprost). *Contraception* 1989;40:439-447.
 128. Shu-rong Z. RU 486 (mifepristone): clinical trials in China. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;149:19-23.
 129. Klijn JGM, De Jong FH, Bakker GH, Lamberts WJ, Rodenburg CJ, Alexieva-Figusch J. Antiprogestins, a new form of endocrine therapy for human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49:2851-2856.

Agradecimiento

Los autores agradecen la gentileza que ha tenido el Profesor, Dr. Oscar Agüero por la revisión del manuscrito y sus valiosas observaciones.