



EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ABORTO PROVOCADO CON MÉTODOS FARMACOLÓGICOS: METAANÁLISIS. (RESUMEN)

LA MORTALIDAD MATERNA ES UN GRAVE PROBLEMA DE SALUD MUNDIAL

La mortalidad materna es un grave problema a escala mundial. No solamente afecta a las mujeres, también a sus familias y sus comunidades. El riesgo de mortalidad infantil aumenta notablemente con la muerte materna.

La muerte de una mujer en edad reproductiva también trae pérdidas y reveses económicos significativos al desarrollo de la comunidad.

Dado que casi todos los casos de mortalidad materna podrían evitarse, se puede considerar que la muerte de una mujer durante el embarazo o el parto es una violación de los derechos a la vida y la salud, así como una injusticia social. Por esta razón, el problema de la mortalidad materna, debe basarse en el respeto de los derechos humanos y de igualdad y de equidad de género.

EL ABORTO DE RIESGO: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

De los 46 millones de abortos inducidos que se producen anualmente en el mundo, el 78 % se producen en países en vías de desarrollo y el 22% en países desarrollados.

Alrededor del 11% de todas las mujeres que tienen un aborto viven en África, el 58% en Asia y el 9% en América Latina. El resto vive en Europa (17%) y en otros países desarrollados (5%).



La mortalidad debida a aborto inducido es baja en los países desarrollados, donde usualmente el procedimiento es legal (de 0,2 a 1,2 muertes por cada 100.000 abortos). Sin embargo, en las regiones en vías de desarrollo (excluyendo China), donde, generalmente, el aborto es ilegal o está bastante restringido, la mortalidad por aborto es cientos de veces más alta que en los países desarrollados.

De las estimadas 529.000 muertes anuales a nivel mundial relacionadas con el embarazo, alrededor del 13% tienen que ver con complicaciones derivadas de abortos inseguros. Millones de mujeres a lo largo de todo el mundo ponen en riesgo su vida y su salud para poner término a un embarazo no deseado. Se practican cada día más de 52.000 abortos de riesgo, el 95 % de ellos en países en vías de desarrollo¹. A escala mundial, se cuenta un aborto de riesgo por cada siete nacimientos¹. Las muertes debidas a un aborto de riesgo representan un porcentaje importante de todas las muertes maternas, siendo difícil conocer los datos exactos.

EL ABORTO INSEGURO EN CIFRAS

En las figuras 3 a 5 y en la tabla 2 se ofrecen las estimaciones sobre aborto inseguro en el mundo según la OMS².

En todo el mundo, se estima que se realizaron en el año 2003, entre 19 y 20 millones de abortos inseguros. Es decir, uno de cada diez embarazos acabó en un aborto inseguro, dando un cociente de un aborto inseguro por cada siete nacidos vivos.

Figure 3. Estimated annual incidence of unsafe abortion per 1000 women aged 15-44 years, by subregions, 2003

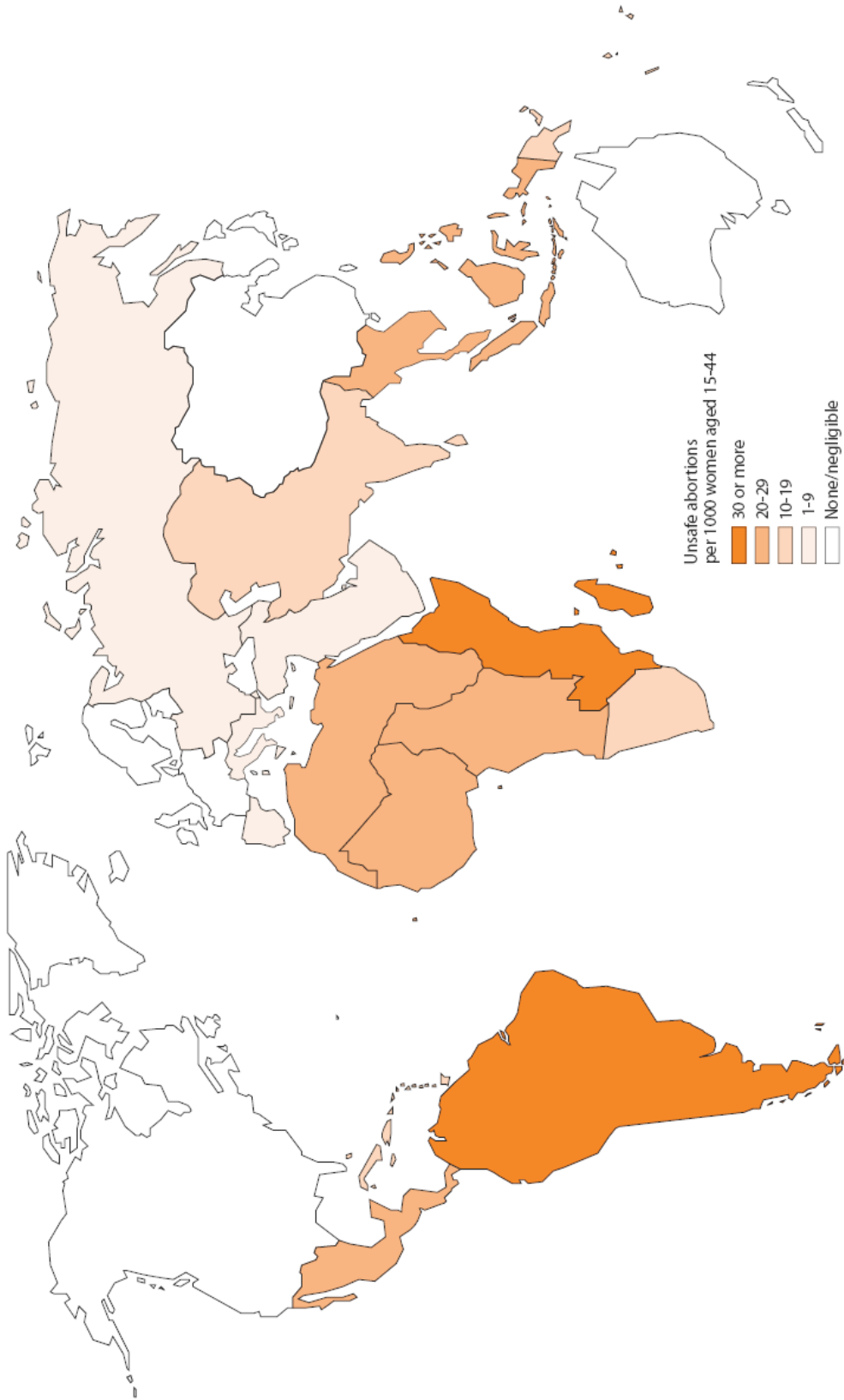


Figure 4. Estimated annual incidence of unsafe abortion to 100 live births, by subregions, 2003

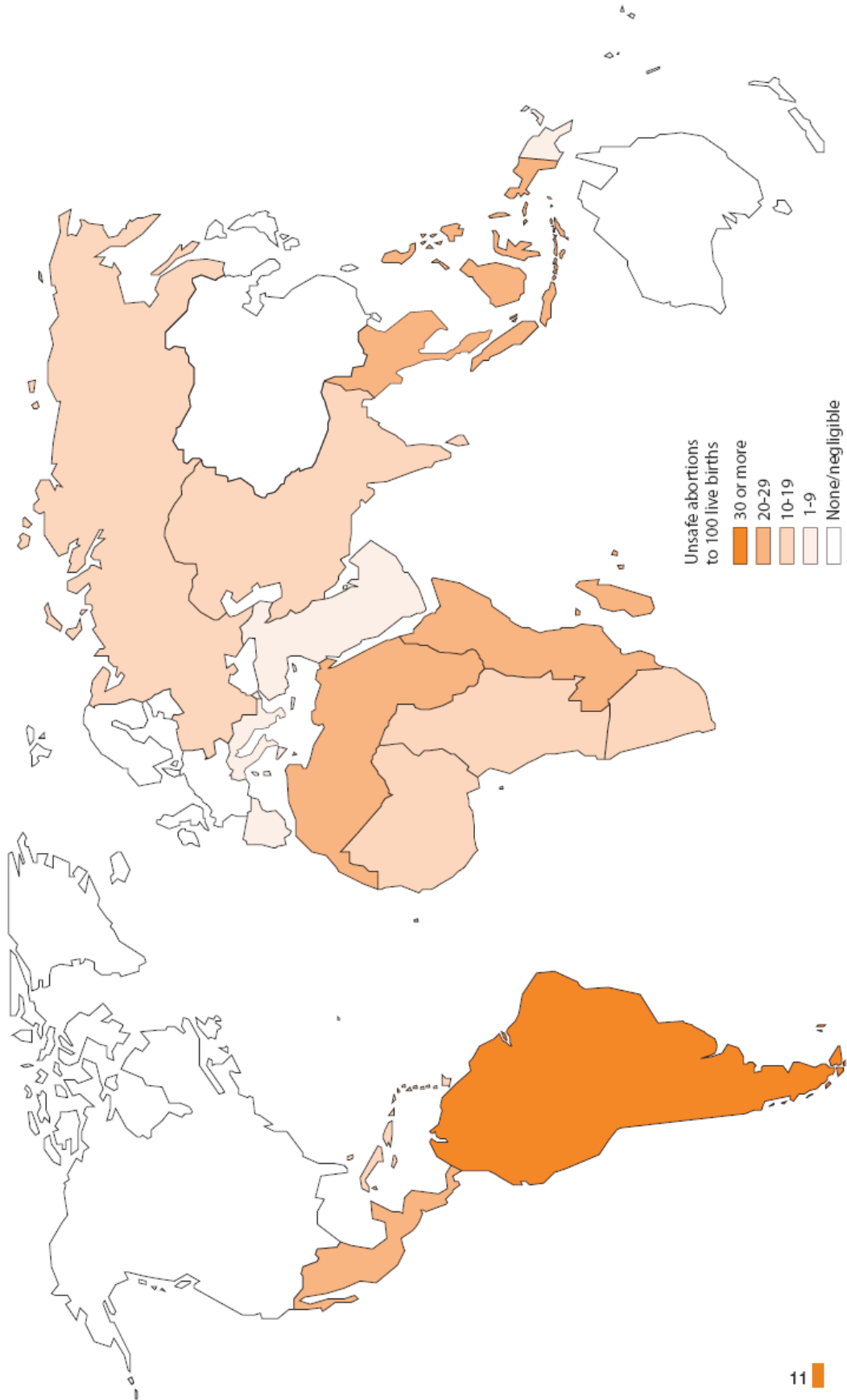
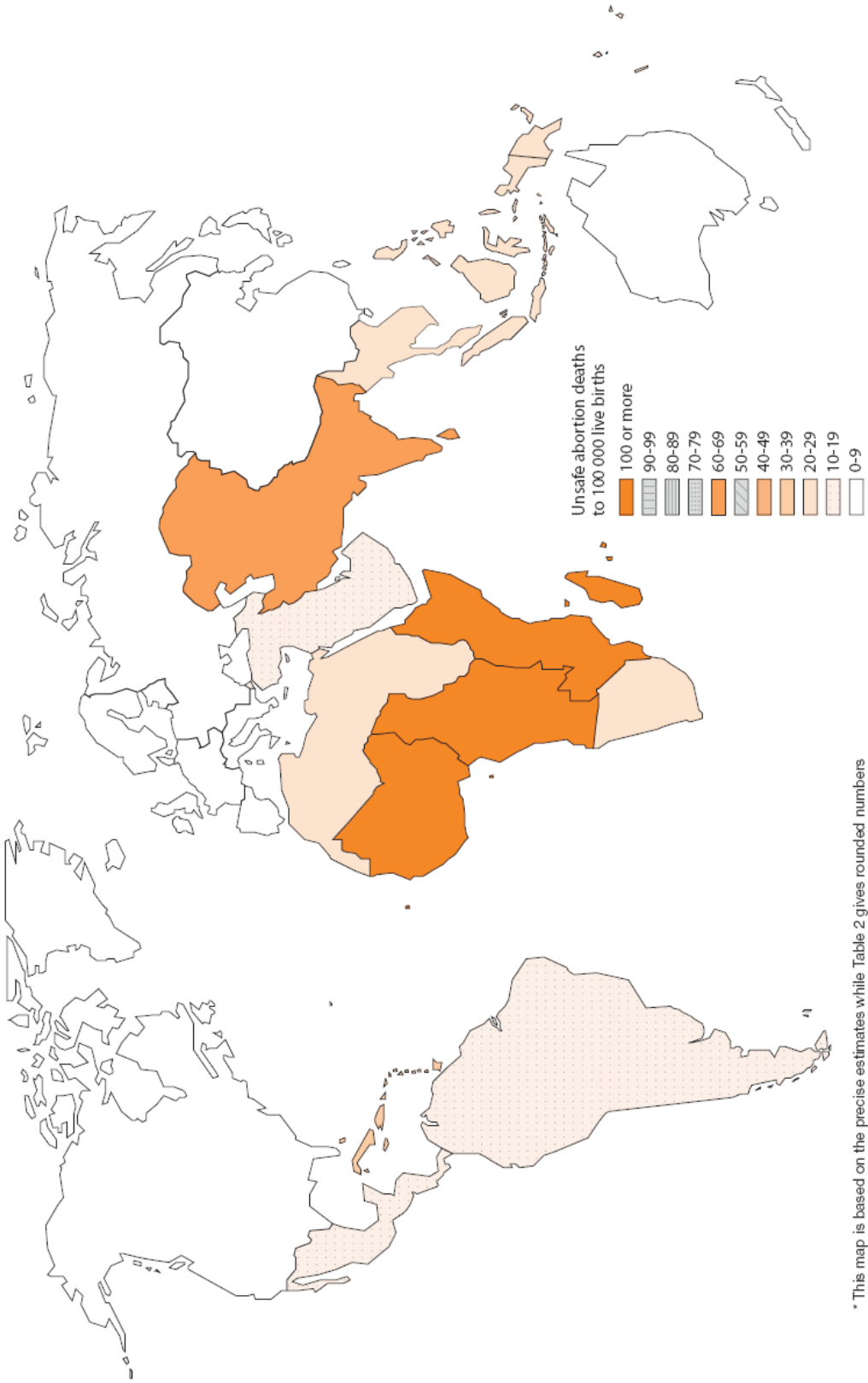


Figure 5. Estimated annual maternal deaths due to unsafe abortion to 100 000 live births, by subregions, 2003*



* This map is based on the precise estimates while Table 2 gives rounded numbers



Table 2. Global and regional estimates of annual incidence of unsafe abortion and associated mortality, 2003[§]

	Unsafe abortion			Mortality due to unsafe abortion		
	Number (rounded) [†]	Incidence rate (per 1000 women aged 15–44 years)	Incidence ratio (per 100 live births)	Number of deaths (rounded) [†]	% of all maternal deaths	Mortality ratio (per 100 000 live births) (rounded) [†]
World	19 700 000	14 (22)	15 (20)	66 500	13	50 (70)
Developed countries*	500 000	2 (6)	3 (13)	<60	4 (6)	° (2)
Developing countries	19 200 000	16 (24)	16 (20)	66 400	13	60 (70)
Least developed countries	4 000 000	25	15	24 000	10	90
Other developing countries	15 300 000	15 (23)	17 (22)	42 400	15 (16)	50 (60)
Sub-Saharan Africa	4 700 000	31	16	35 600	14	120
Africa	5 500 000	29	17	36 000	14	110
Eastern Africa	2 300 000	39	20	17 600	17	160
Middle Africa	600 000	26	12	5 000	10	100
Northern Africa	1 000 000	22 (23)	20 (21)	1 100	11	20
Southern Africa	200 000	18	18	300	9	20
Western Africa	1 500 000	28	14	11 900	13	110
Asia*	9 800 000	11 (20)	13 (18)	28 400	12 (13)	40 (50)
Eastern Asia*	°	°	°	°	°	°
South-central Asia	6 300 000	18	16	24 300	13	60
South-eastern Asia	3 100 000	23 (27)	27 (31)	3 200	14 (16)	30
Western Asia	400 000	8 (13)	7 (10)	1 000	11 (12)	20 (30)
Europe	500 000	3 (6)	6 (13)	<60	6 (8)	1 (2)
Eastern Europe	400 000	5 (6)	13 (14)	<50	6 (7)	2
Northern Europe	2 000	0.1 (1)	0.1 (2)	°	3 (22)	° (3)
Southern Europe	100 000	3 (6)	7 (14)	°	11 (19)	1
Western Europe	°	°	°	°	°	°
Latin America and the Caribbean	3 900 000	29 (30)	33 (34)	2 000	11	20
Caribbean	100 000	16 (28)	19 (26)	200	12	30 (40)
Central America	900 000	25	26	300	11	10
South America	2 900 000	33	38	1 400	11	20
Northern America	°	°	°	°	°	°
Oceania*	20 000	11	8	<100	10	20

§ Rates, ratios and percentages are calculated for all countries of each region, except Asia (which excludes Japan) and Oceania (which excludes Australia and New Zealand). Rates, ratios and percentages in parentheses were calculated exclusively for countries with evidence of unsafe abortion. See Section 6.3 for a detailed explanation. Where the difference between the two calculations was less than 1 percentage point, only one figure is shown.

† Figures may not exactly add up to totals because of rounding.

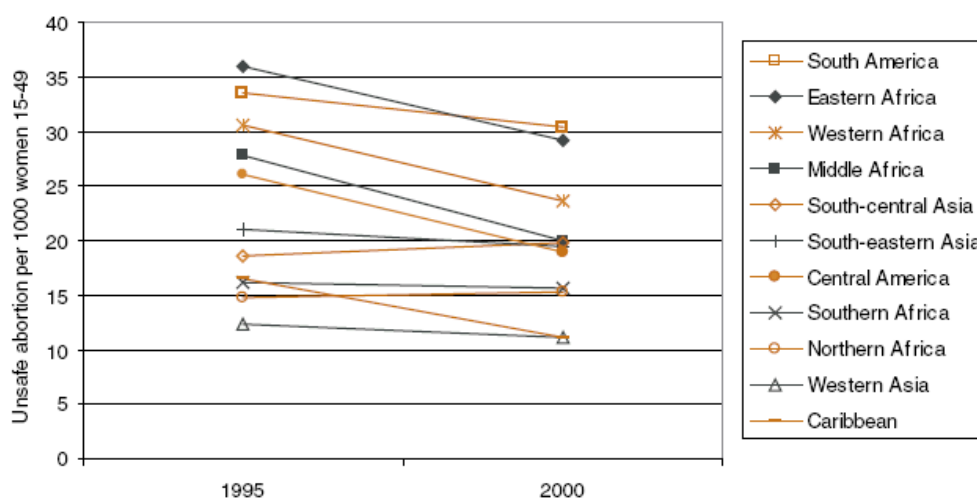
* Japan, Australia and New Zealand have been excluded from the regional estimates, but are included in the total for developed countries.

° No estimates are shown for regions where the incidence is negligible.



En el año 1995 se informaron 20 millones de abortos inseguros. Aunque las estimaciones no son muy fiables para determinar tendencias, parece que se confirma una disminución del aborto inseguro en el mundo relacionado probablemente con el mayor uso de anticonceptivos modernos y con la liberalización de las leyes del aborto en algunos países³. Asimismo, el uso de los métodos farmacológicos de aborto, que ofrecen una mayor accesibilidad a las mujeres, parece contribuir de una manera notable a esta ligera disminución del aborto inseguro (Gráfico 1)

Gráfico 1
Incidencia de aborto inseguro por 1000 mujeres entre 15-49 años entre 1995-2000



^a 1995 data from ref.⁵⁰

Note: Rates for 2000 were recalculated for comparison with the 1995 rates for the age group 15-49 years

Fuente: Global and regional estimates of de unsafe abortion and associated mortality in 2000. Fourth Edition. WHO. Geneva.2004

La tasa global de aborto inseguro se sitúa en 14 por cada 1000 mujeres en edad reproductiva, produciéndose 2 abortos inseguros por cada 1000 mujeres en edad reproductiva en el mundo desarrollado frente a 16 abortos inseguros por cada 1000 mujeres en edad reproductiva en los países en vías de desarrollo



IMPACTO EN EL SISTEMA DE SALUD:

En países donde existen leyes restrictivas para el aborto, centenares de mujeres deben ser atendidas en los hospitales por complicaciones graves de abortos inseguros.

El tratamiento de las complicaciones de un aborto de inseguro requiere, a menudo, la hospitalización durante varios días, tiempo del personal, transfusiones, antibióticos, analgésicos y otros medicamentos. Garantizar estos cuidados desvía recursos que podrían ser utilizados para otros tratamientos. Hasta el 50% de los presupuestos hospitalarios de algunos países en desarrollo se destinan al tratamiento de las complicaciones de abortos de riesgo^{4,5}. En Tanzania un estudio de mostró que entre el 34% y el 57% de las mujeres admitidas en el servicio de ginecología del hospital de Dar Es Salam sufrían de complicaciones de un aborto⁶.

Las cifras de hospitalización por causa de aborto inseguro ofrecen una gran variabilidad con cifras que van desde 3 por cada 1000 mujeres en edad reproductiva (15-44 años) hasta las 15 por 1000 de Egipto⁷ (Tabla 3).

Los costes de tratar a mujeres por las complicaciones aborto-relacionadas pueden ser substanciales. En algunos países en vías de desarrollo en los cuales el aborto es ilegal, dos de cada tres camas de maternidad en grandes hospitales públicos urbanos son ocupadas por las mujeres hospitalizadas para el tratamiento de las complicaciones del aborto⁸ y hasta la mitad del presupuesto de obstetricia y del ginecología está dedicado a este problema⁹. En Egipto, cerca de una quinta parte de todas las admisiones gineco-obstétricas están relacionadas con el aborto¹⁰.



Tabla 3

Hospitalizaciones relacionadas con las complicaciones del aborto

Country	Abortion-related hospitalizations	Hospitalizations per 1,000 women 15–44
AFRICA		
EGYPT, 1996	216,000	15.3
NIGERIA, 1996	142,200 ¹	6.1
ASIA		
BANGLADESH, 1995	71,800 ²	2.8
PHILIPPINES, 1994	80,100	5.1
LATIN AMERICA		
BRAZIL, 1991	288,700	8.1
CHILE, 1990	31,900	10.0
COLOMBIA, 1989	57,700	7.2
DOMINICAN REPUBLIC, 1990	16,500	9.8
MEXICO, 1990	106,500	5.4
PERU, 1989	54,200	10.9
1. Includes 21,500 women hospitalized for complications of an abortion performed by a physician. 2. Includes 19,400 women hospitalized for complications of menstrual regulation. Source: reference 26.		

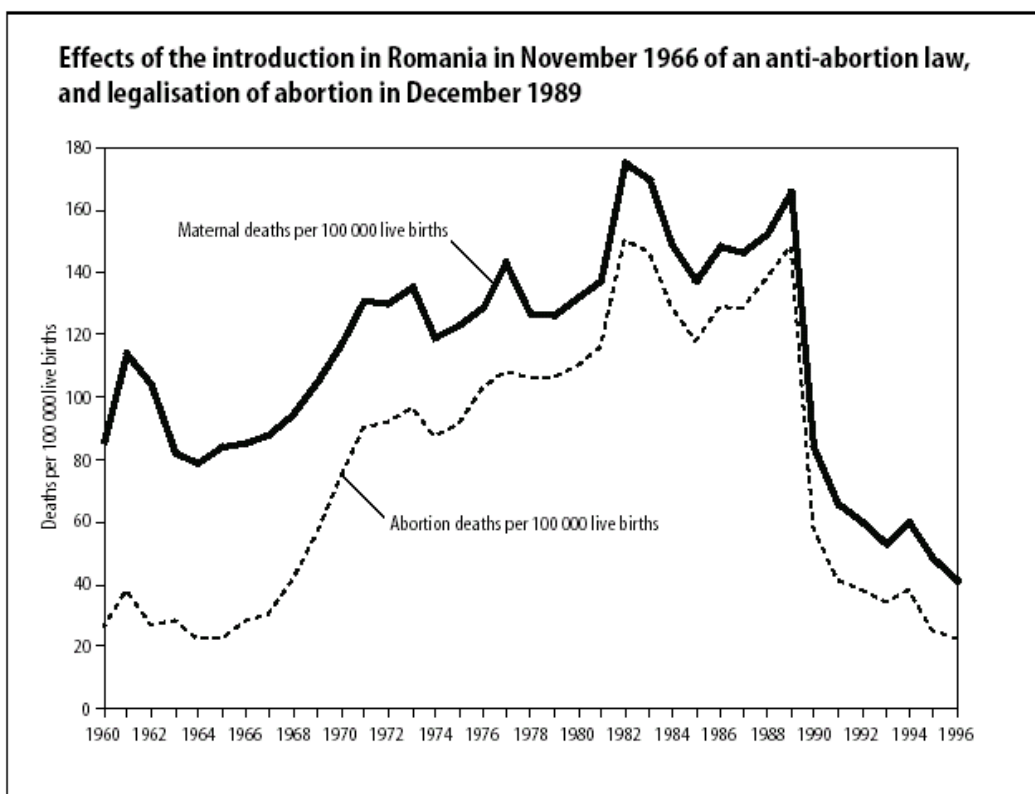
Fuente: Sharing Responsibility: Women Society and Abortion Worldwide. The Alan Guttmacher Institute

Reduciendo o eliminando los procedimientos inseguros, la legalización del aborto disminuye el riesgo de mortalidad y morbilidad y mejora consecuentemente las condiciones de salud de las mujeres. Reduce el número de mujeres que van a sufrir complicaciones del aborto inseguro, reduce a un mínimo la mortalidad aborto-relacionada y baja, por tanto, las tasas totales de mortalidad materna. Por ejemplo, en Rumania, el aborto estaba legalmente disponible a partir de 1957 hasta 1966, después fue seriamente restringido como parte de una política pronatalista¹¹. Como los abortos ilegales e inseguros substituyeron a los procedimientos legales, la mortalidad aborto-



relacionada se elevó bruscamente alcanzando un nivel de 142 muertes para cada 100.000 nacimientos vivos en 1989; apenas un año más tarde, cuando la mayoría de las restricciones fueron levantadas, la tasa bajó a cerca de un tercio de su nivel máximo¹²(Gráficos 2).

Gráfico 2



Fuente: World health statistics annual.

Contrariamente a lo que se piensa generalmente, la legalización del aborto no da lugar a un aumento de las tasas de aborto. En los Países Bajos, por ejemplo, donde la legislación sobre el aborto no implica restricciones, donde los anticonceptivos están ampliamente disponibles, donde los servicios de aborto son gratuitos, se registra la tasa de aborto más baja del mundo – 5,5 abortos por 1000 mujeres en edad reproductiva por



año¹³-. Otros países como Barbados, Canada, Túnez, Turquía modificaron sus leyes sobre aborto para ampliar el acceso al aborto legal sin que la frecuencia de los aborto se haya incrementado¹³.

Cuando un aborto se realiza en condiciones seguras, utilizando las técnicas correctas, en condiciones sanitarias adecuadas y por personal debidamente entrenado el riesgo de muerte es muy bajo. En EEUU, por ejemplo, la tasa de muertes relacionadas con el aborto es de 0,6 por 100.000 casos, esto es, el mismo riesgo que existe al administrar una inyección de penicilina¹⁴.

En América latina y Caribe se produjeron 3.700 muertes maternas aproximadamente que corresponde a una de cada seis muertes maternas en la zona.

El cociente de aborto inseguro relacionado con muerte materna más alto lo encontramos en África del Este y África Central con 140 y 110 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos. Las muertes relacionadas con el aborto explican entre el 13 y el 14 % de todas las muertes maternas en África y Asia, un porcentaje relativamente bajo debido a la alta mortalidad materna total.

METODOS DE ABORTO FARMACOLÓGICO:

Se ha probado que los método farmacológicos de aborto son seguros y efectivos^{15,16}.

Los fármacos más utilizados son: mifepristona + prostaglandina (misoprostol o gemeprost), metotrexato + misoprostol, misoprostol solo, tamoxifeno + misoprostol.

Existen diferentes regimenes que combinan diferentes dosis de estos fármacos y diferentes vías de administración.



Los efectos de los métodos de aborto farmacológico son similares a aquellos asociados con un aborto espontáneo e incluyen dolor y un sangrado similar al menstrual prolongado. El sangrado ocurre durante 9 días de promedio pero puede durar hasta 45 días en casos infrecuentes¹⁷. Los efectos colaterales incluyen náuseas, vómitos y diarrea.

a) Mifepristona y prostaglandinas:

Hasta 9 semanas completas desde la fecha de la última menstruación: La mifepristona con misoprostol o gemeprost ha demostrado ser seguro, altamente efectivo y aceptable para los abortos de primer trimestre¹⁸. Se ha informado tasas de éxito de hasta el 98 %¹⁹. Aproximadamente 2 a 5 % de las mujeres tratadas con un régimen de mifepristona y misoprostol requerirán de una intervención quirúrgica para resolver un aborto incompleto, terminar un embarazo que continúa o controlar el sangrado (*Grupo de Trabajo Sobre Métodos Post-ovulatorios de la Regulación de Fertilidad 2000 de la Organización Mundial de la Salud*).

Los protocolos originales para el uso de Mifepristona recomiendan una dosis de 600 mg de mifepristona seguida de 1 mg de gemeprost vaginal después de 36-48 horas. Sin embargo ensayos clínicos posteriores han establecido que 200 mg de mifepristona es la dosis de elección dado que es tan efectiva como los 600 mg y reduce los costos²⁰ (*Grupo de Trabajo Sobre Métodos Post-ovulatorios de la Regulación de la Fertilidad de la Organización Mundial de la Salud 1993*).

El misoprostol, una prostaglandina que también ha demostrado ser efectiva¹⁸, es considerablemente más barata que el gemeprost y no requiere refrigeración. Por lo tanto es la prostaglandina de elección en la mayoría de países. El misoprostol



administrado por vía vaginal ha demostrado mayor eficacia que por vía oral. Recientemente se está investigando la administración de misoprostol por vía sublingual con resultados similares a los obtenidos por vía vaginal.

La mayoría de los protocolos requieren que la mujer tome mifepristona y la prostaglandina bajo supervisión clínica, lo que implica una segunda consulta al centro de atención a los dos días de recibir la mifepristona para recibir la prostaglandina.

Después de recibir la prostaglandina en la segunda visita, el periodo de observación estándar es de 4-6 horas, durante el cual el 90 % de las mujeres expulsará el producto de la concepción. Algunas mujeres requerirán, analgésicos para el dolor durante este periodo. Las mujeres que no abortan durante el tiempo de observación deberán consultar nuevamente al centro sanitario dos semanas más tarde para confirmar que el aborto se ha completado.

Algunos investigadores consideran que la segunda visita para recibir la prostaglandina es innecesaria y sugieren que se le permita a la mujer tomar la prostaglandina en su domicilio. En Francia, recientemente, se ha eliminado del protocolo de aborto médico la obligatoriedad a que la mujer permanezca entre 4 y 6 horas en el centro sanitario.

En caso de un aborto fallido o incompleto se requiere un aborto quirúrgico.

De 10 a 12 semanas completas desde la fecha de la última menstruación: Se está investigando el uso de mifepristona y misoprostol entre las 10 y 13 semanas de embarazo²¹. Los hallazgos positivos iniciales deben ser confirmados de manera tal de establecer los regímenes óptimos.



Después de 12 semanas completas desde la fecha de la última menstruación: Un régimen de mifepristona seguido de dosis repetidas de misoprostol o gemeprost es seguro y altamente efectivo¹⁸.

b) Metotrexato más misoprostol:

Las investigaciones comenzaron en 1993 con el uso de bajas dosis de metotrexato con misoprostol para la realización de abortos tempranos²². El interés por el metotrexato surge después de que es demostrada la eficacia en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional y en el embarazo ectópico. En 1982 Tanaka et al²³ informan por primera vez del uso de la administración parenteral de metotrexato para el tratamiento del embarazo tubárico. Siete años más tarde, Stoval et al²⁴ introducen un régimen de metotrexato para el tratamiento del embarazo ectópico. Este régimen que suponía unas cuatro inyecciones de metotrexato (1,0 mg/Kg) acompañado de una dosis intramuscular de leucovorin (0,1 mg/Kg), se obtenía un éxito del 94 % de los casos²⁴. En 1991, Stovall et al²⁵ informan de una tasa del 97 % de éxito con una dosis única de 50 mg/m² de metotrexato intramuscular para el tratamiento del embarazo ectópico. Este régimen obtenía una alta eficacia para el tratamiento médico del embarazo ectópico.

Debido a que el metotrexato fue todo un éxito en el tratamiento del producto del embarazo fuera del útero, algunos investigadores lanzaron la hipótesis de que podría ser útil en el tratamiento de los embarazos no deseados intraútero.

A comienzos de los años noventa, aparecen en la literatura científica varias combinaciones de mifepristona y análogos de las prostaglandinas para la obtención de abortos tempranos. Sin embargo las prostaglandinas utilizadas en estos regimenes no



estaban disponibles en EEUU. En 1991, Norman et al²⁶ informan del aumento de la contractibilidad uterina después de la administración de misoprostol solo o en combinación con mifepristona. El misoprostol si estaba disponible en EEUU desde 1988. El estudio de un nuevo método de aborto médico con metotrexato y misoprostol pudo ser realizado.

El metotrexato bloquea la dihidrofolato reductasa, un enzima involucrado en la producción de timidita durante la síntesis de ácido desoxiribonucleico. Cuando más rápida es la división celular el organismo produce más ácido desoxiribonucleico, siendo este mecanismo interferido por el metotrexato afectando a las células más inmaduras y de mayor número de divisiones como son las células embrionarias. La rápida división celular ocurre en el cáncer, enfermedades autoinmunes y en las células embrionarias. El metotrexato se ha utilizado durante más de 40 años para tratar las enfermedades neoplásica, la artritis reumatoide y la psoriasis. Otras aplicaciones médicas incluyen el tratamiento del lupus eritematoso, dermatomiositis, asma severa, enfermedad de Crohn, embarazo ectópico y aborto temprano.

El metotrexato ejerce su acción primaria sobre el citotrofoblasto antes que sobre el desarrollo embrionario. El metotrexato inhibe la sincitialización del citotrofoblasto in vitro²⁷. De esta manera el metotrexato detiene el proceso de implantación antes que debilitando el lugar de implantación.

En contraste, el antiprogestágeno mifepristona no tiene efecto sobre el trofoblasto. En su lugar, esta altera el endometrio causando la separación del trofoblasto de la decíua²⁸, aumentando la liberación de prostaglandinas^{29,30} y reblandece el cérvix favoreciendo la expulsión del producto de la concepción.



El metotrexato es una droga citotóxica que se utiliza para el tratamiento del cáncer, la artritis reumatoide, la psoriasis y otras enfermedades, ha sido utilizado en combinación con el misoprostol como un método médico para abortos tempranos (hasta 7 semanas completas desde la fecha de la última menstruación) en algunos países donde no se disponía de mifepristona. Los ensayos clínicos realizados indican tasas de éxito de hasta el 92 %.

Existe preocupación por su teratogenicidad. Si bien todavía se desconocen sus riesgos reales, se tiene información acerca de anomalías de miembros, craneales y faciales en embarazos que han continuado después de un intento fallido de inducir un aborto con metotrexato (*UNDP/UNFA/WHO/Programa Especial de Investigación y Capacitación en investigación y Desarrollo en Reproducción Humana del Banco Mundial 1997*).

c) Misoprostol sólo:

Las prostaglandinas y sus análogos tienen efecto abortivo sobre embarazos tempranos. No obstante, los primeros regímenes utilizados resultaron clínicamente inaceptables por la importancia de sus efectos secundarios que incluían náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal intensos.

El misoprostol es un análogo de las prostaglandinas relativamente nuevo. Se receta ampliamente para la prevención y tratamiento de la úlcera gástrica y actualmente se encuentra disponible en más de 80 países en todo el mundo (Figura 6). El misoprostol es un medicamento económico, estable a temperatura ambiente, fácil de transportar, fácil de administrar y no requiere refrigeración, aun en climas cálidos. Es por esto que el misoprostol cuenta con el potencial de aumentar la accesibilidad al aborto con medicamentos en países en vías de desarrollo. Actualmente se están llevando a cabo



investigaciones para tratar de determinar las estrategias óptimas de dosis y vía de administración.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento demuestran que el misoprostol es un buen agente para provocar un aborto farmacológico.

Figura 6



Fuente: Population Council

En cuanto al mecanismo de acción, el misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1. Las prostaglandinas son ácidos grasos que se producen de manera natural en muchos tejidos corporales. La prostaglandina E1 produce contracciones miométriales al interactuar con receptores específicos en las células miométriales. Esta interacción produce una cascada de sucesos, incluyendo cambios en la concentración de calcio lo que inicia la contracción muscular. Al interactuar con los receptores de prostaglandina



suaviza la cérvix y el útero se contrae lo que trae consigo la expulsión de los contenidos uterinos. El misoprostol es en términos relativos, metabólicamente resistente y por tanto tiene una acción prolongada.

Una revisión de la literatura más reciente indica que la eficacia del misoprostol como agente abortivo único varía de acuerdo a la vía de administración, la dosis, la pauta de administración y la edad gestacional. No existe hasta el momento un consenso en relación a una pauta específica. La mayoría de los ensayos clínicos se llevan a cabo en diferentes edades gestacionales, tienen tamaño de muestra pequeña, prueban diferentes variantes y muestran una amplia gama de resultados (65% al 93%).

El misoprostol se puede absorber tanto por la mucosa vaginal como bucal. Algunas evidencias sugieren que la vascularidad de la mucosa bucal podría permitir una mayor absorción que podría evitar el primer paso del metabolismo hepático. Sin embargo, se requieren de más investigaciones para poder identificar el protocolo óptimo. Ensayos clínicos recientes que investigan la administración sublingual pueden arrojar resultados prometedores.

El uso del método de misoprostol-solo tiene el potencial de facilitar el acceso al aborto en países de escasos recursos. Sin embargo, cabe mencionar, que el misoprostol-solo no es tan efectivo como los métodos de mifepristona/misoprostol y de metotrexate/misoprostol. Por otro lado, los efectos secundarios asociados con el método de misoprostol-solo generalmente son más severos que los asociados con los métodos combinados³¹.



Existe preocupación sobre las consecuencias de aquellos embarazos que siguen su curso con el uso de misoprostol solo por su teratogenicidad³²⁻³³.

Después e las 12 semanas completas desde la fecha de la última menstruación, se ha demostrado que la efectividad del misoprostol en inducir un aborto llega al 84 % dentro la las 24 horas, si bien no es tan rápida como cuando se utiliza combinada con mifepristona. Se necesita más investigación para determinar el régimen óptimo para el uso del misoprostol solo en embarazos mayores de 12 semanas.

En varios países se ha registrado la administración vaginal de gemeprost solo para finalizar los embarazos de segundo trimestre. La dosis recomendada es de 1 mg, la cual se da cada 3 horas hasta un máximo de 5 dosis durante el primer día y se repite al día siguiente de ser necesario. Con este tratamiento entre el 80 % y el 95 % de las mujeres aborta entre las 24 y 48 horas respectivamente³⁴.

d) Tamoxifeno más misoprostol:

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. En estudios de fertilidad realizados en hembras de hamsters, el tamoxifeno reduce los niveles séricos de estradiol y progesterona y disminuye las probabilidades de implantación^{35,36}. Estos datos aportaron la información básica para el potencial uso del tamoxifeno en la inducción de abortos médicos.

Las ventajas potenciales que aporta el uso del tamoxifeno incluye administración oral, bajo coste y seguridad.

Existen otros agentes que se utilizan para estimular las contracciones uterinas e inducir el aborto desde las 12 semanas completas desde la fecha de la última menstruación.



Estos incluyen inyección intra-amniótica de una solución salina hipertónica o urea hiperosmolar; administración intra o extra-amniótica de etacridine; administración parenteral, intra o extra-amniótica de análogos de las prostaglandinas y la administración intramuscular o endovenosa de oxitocina (Organización Mundial de la Salud 1997). Sin embargo, la mayoría de estos métodos y vías de administración, son invasivas y menos seguras que los métodos médicos más modernos.

VENTAJAS DE IMPLEMETAR LOS MÉTODOS DE ABORTO FARMACOLÓGICO:

- 1) Implementación en el ámbito de Atención Primaria: Cualquier centro capacitado para atender la consulta gineco-obstétrica puede atender la demanda de aborto farmacológico. La red de centros Emergency Obstetric Care (EmOC) que propugna la OMS sería muy adecuada para atender la urgencia obstétrica, las complicaciones del aborto inseguro, atender la demanda de aborto farmacológico y facilitar la anticoncepción que precisen las mujeres. Todo ello en un ámbito cercano al que desarrollan su actividad las mujeres.
- 2) Manejo por personal entrenado que no requiere alta especialización: Por sus características y por sus escasas complicaciones, el método de aborto farmacológico no requiere alta especialización y se puede capacitar a cualquier profesional sanitario (enfermeras, matronas, médicos generales...) para su manejo en condiciones seguras.



- 3) No es necesaria ninguna infraestructura especial: Requerimientos físicos:
 - a. Área privada para asesoramiento
 - b. Área privada con sillas para esperar la expulsión que esté separada de aquella donde las mujeres están dando a luz.
 - c. Baños adecuados
 - d. Capacidad de realizar aspiración al vacío o derivar para la misma.

- 4) No requiere instrumental especial. Requerimientos de instrumental y medicación:
 - a. Instrumentos y suministros médicos y ginecológicos básicos (por ejemplo, espéculos, gasas, compresas, guantes).
 - b. Dependiendo del protocolo utilizado:
 - i. Mifepristona, Misoprostol, Metotrexato, Tamoxifeno.
 - ii. Analgésicos
 - iii. Recipiente de vidrio para la inspección del tejido expulsado

- 5) Las drogas utilizadas para la inducción de un aborto farmacológico son de fácil uso y conservación.

- 6) Los medicamentos necesarios para el tratamiento de los efectos colaterales son de bajo costo.



7) El método tiene muy buena aceptabilidad por parte de las mujeres: Las mujeres que participaron en los ensayos clínicos describieron el proceso del aborto comparándolo a la menstruación o a un aborto espontáneo. Muchas descubrieron que la acción de tragar una píldora les resultaba más natural que un procedimiento quirúrgico, además de ser más privado y no invasivo. Los resultados de los ensayos clínicos indican que el 96% de las participantes –es decir, casi la totalidad de ellas recomendaría este método a otras personas y el 91% lo escogería de nuevo. Tres cuartas partes de las mujeres que previamente habían tenido un aborto quirúrgico (aproximadamente la mitad de las participantes) consideraron que el aborto médico era la mejor opción.

META-ANÁLISIS

HIPÓTESIS: Los métodos farmacológicos para la inducción de abortos provocados en embarazos de hasta 63 días de gestación son eficaces, seguros y con un alto nivel de aceptabilidad.

Explicación racional: hay muchas publicaciones que así lo demuestran.

OBJETIVOS: Evaluar: 1) eficacia 2) efectos secundarios 3) complicaciones y 4) aceptabilidad de los diferentes métodos de aborto farmacológico en embarazos de hasta 63 días de gestación, a partir de ensayos clínicos publicados, utilizando metaanálisis.

Variables evaluadas en el meta-análisis

1. Aborto completo o exitoso con el método empleado
2. Abortos completos o exitosos por grupos de edad gestacional



3. Otras variables evaluadas en el meta-análisis:
 - a. Efecto del tamaño de la muestra
 - b. Efecto de la vía inicial de administración el misoprostol
 - c. Efecto del tamaño de la dosis inicial de misoprostol
 - d. Efecto de la vía no inicial de administración del misoprostol
 - e. Efecto del intervalo de aplicación del misoprostol después del primer fármaco
 - f. Efecto del número de dosis de misoprostol después del primer fármaco
 - g. Efecto del número total de dosis de misoprostol
 - h. Efecto del intervalo de evaluación de la eficacia
4. Tiempo promedio de sangrado después del aborto
5. Efectos secundarios del primer fármaco (tamoxifeno, methotrexato, mifepristona) (nauseas, vómitos, diarreas, fiebre/escalofríos)
6. Efectos secundarios del misoprostol (nauseas, vómitos, diarreas, fiebre/escalofríos)
7. Complicaciones informadas del método para abortar (sangrado excesivo, endometritis, otras)
8. Aceptabilidad del método por parte de la mujer

INCOGNITAS A DESPEJAR EN UN FUTURO INMEDIATO

La Food and Drug Administration (FDA) americana ha notificado recientemente cuatro casos de fallecimiento de mujeres que habían seguido un tratamiento para inducir un aborto por el método farmacológico con el régimen de 200 mg de mifepristona oral



más 800 µg de misoprostol vaginal (el régimen más utilizado en USA).³⁷

Estas muertes ocurrieron, dos en el año 2003, una en el año 2004 y otra en el año 2005. A ellas hay que añadir otra ocurrida en el año 2001 en Canadá con la misma combinación de mifepristona más misoprostol.

Fischer, M et al (2005)³⁸ publican los resultados de su estudio en el que analizan detalladamente cada uno de los cuatro casos sucedidos en EEUU informando de que en los cuatro casos se ha producido la muerte por shock tóxico asociado a *Clostridium Sordellii*.

El *Clostridium Sordellii* es un bacilo anaerobio gram positivo que en muy raras ocasiones provoca infección en humanos aunque se han descrito casos en los que se ha producido neumonía, endocarditis, artritis, peritonitis y mionecrosis. Se encuentra, formando parte de la flora normal de la vagina, en el 4 % y hasta el 18 % de las mujeres sanas en edad reproductiva y comúnmente ha sido asociado con endometritis postparto y con aborto séptico. La flora vaginal puede variar con la edad, actividad sexual, ciclo menstrual, embarazo, medicamentos y con la cirugía y la aparente asociación del síndrome tóxico asociado a *Clostridium Sordellii* e infección ginecológica puede ser atribuida a una rara confluencia de acontecimientos. El embarazo, parto o aborto puede predisponer a un pequeño número de mujeres con presencia de *Clostridium Sordellii* en el tracto vaginal a la infección por ascenso a través del cervix dilatado y causar infección con necrosis de los tejidos de la decidua. Además el pH ácido de la vagina puede potenciar los efectos citopáticos de la toxina del *C. Sordellii* e incrementar sus efectos sistémicos. El síndrome de shock tóxico fulminante ha sido descrito en una pequeñísima proporción de casos de infección por *Clostridium Sordellii*, la mayoría de



las veces asociado con infección ginecológica.

Con anterioridad a este trabajo de Fischer, sólo existían en la literatura médica 10 casos identificados que informaban de muertes maternas causadas por Síndrome shock tóxico asociado a *Clostridium Sordellii*. De los 10 casos, 8 ocurrieron después de un parto a término, 1 después de un aborto farmacológico y otro caso no fue asociado con el embarazo. Todos los casos tuvieron un curso rápido, refractario al tratamiento y con desenlace fatal. Este shock tóxico se caracteriza por: taquicardia, hipotensión, edema, hemoconcentración, marcada leucocitosis y ausencia de fiebre. Este síndrome se presentó, en los cuatro casos descritos tras aborto farmacológico, entre los días 5 y 7 después de administrada la mifepristona.

Estos casos demuestran que existe la posibilidad de infección grave tras un aborto inducido con métodos farmacológicos y que ello también puede ocurrir tras un parto a término normal, aborto espontáneo o aborto quirúrgico.

No existen datos disponibles sobre embarazo, infección y Síndrome tóxico por *C. Sordellii*. En EEUU se registraron entre 1991 y 1999, 259 muertes maternas causadas por infección entre más 35 millones de nacidos vivos³⁹. Entre 1988 y 1997, se produjeron 25 muertes maternas atribuidas a infecciones contraídas después de un aborto por medios quirúrgicos entre más 13 millones de abortos inducidos⁴⁰. Asimismo, entre 1981 y 1991, se produjeron 37 muertes maternas entre más de 9 millones de abortos espontáneos de menos de 20 semanas de gestación⁴¹.

Los efectos secundarios de misoprostol (vómitos, diarrea y contracciones) son muy similares a la forma de debutar el S. de shock tóxico asociado al *C. Sordellii*. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo teniendo en cuenta que los síntomas del S. de



shock tóxico comienzan entre el 5-7 días después de la administración de la mifepristona, que cursan con rápido deterioro de la salud de las pacientes que incluye taquicardia, hipotensión, edema, hemoconcentración, marcada leucocitosis y ausencia de fiebre.

Nunca antes, en los 18 años que llevan utilizándose los métodos farmacológicos para la inducción de abortos de primer trimestre, especialmente con el régimen mifepristona y misoprostol, con más de 20 millones de casos registrados hasta el año 2002 (15 millones de ellos sólo en China desde 1992 hasta 2002)⁴², se había informado de muertes acaecidas utilizando métodos de aborto farmacológicos. Teniendo en cuenta que los Sistemas de Registro e Información Sanitaria sobre morbilidad y mortalidad de Europa y China funcionan correctamente habrá que seguir investigando, mantenerse alerta y preguntarse qué ha sucedido por si en el futuro pudieran ocurrir más casos. Asimismo, habrá que investigar la forma más adecuada de prevenir este shock tóxico de consecuencias nefastas así como buscar un tratamiento que se muestre más eficaz que los conocidos hasta el momento.



CONCLUSIONES:

Este meta-análisis confirma los resultados de otros trabajos realizados por Grimes DA (1997)⁴³ Kahn J, (2000)⁴⁴ y Kullier R (2004)⁴⁵ acerca de la seguridad y eficacia de los métodos de inducción de aborto con métodos farmacológicos.

1.-Según el estudio realizado, el régimen más eficaz hasta los 49 días de gestación es la combinación de mifepristona con misoprostol.

2.- Para gestaciones de hasta 63 días, el régimen misoprostol solo puede ser una buena alternativa cuando el coste o la falta de disponibilidad (el uso de la mifepristona está autorizado sólo en unos pocos países) no permita utilizar el régimen de mifepristona más misoprostol.

3.- Los resultados de este meta-análisis vienen a redundar en que 200 mg de mifepristona son tan efectivos como 600 mg. Por ello se deberían revisar los protocolos de actuación clínica que siguen utilizando 600 mg de mifepristona en combinación con misoprostol para inducir abortos en el primer trimestre de la gestación.

4.- De acuerdo con nuestro estudio, la vía vaginal sería la vía de elección para la administración del misoprostol después del primer fármaco en cualquiera de los regimenes estudiados ya que alcanza una mayor eficacia con menos efectos secundarios.

5.- En los regimenes combinados y especialmente en el de mifepristona más misoprostol, la dosis inicial de misoprostol debería ser siempre superior a 400 µg. Así pues, en el manejo clínico de los métodos de aborto farmacológico, parece determinante la vía vaginal de administración del misoprostol y la dosis inicial que debe situarse entre 600 µg u 800 µg.



6.- Los efectos secundarios de los fármacos empleados son leves, de fácil tratamiento y pasajeros, siendo los más importantes: las infecciones y las hemorragias. Aunque el sangrado puede extenderse entre 8 y 14 días, no se traduce en disminución significativa de los niveles de hemoglobina lo que prueba que el sangrado no es excesivo.

7.- La aceptabilidad de los métodos no está estudiada, a nuestro entender, satisfactoriamente, pero parece que a medida que los proveedores tienen más experiencia y los métodos son más conocidos también es mayor el grado de aceptabilidad.

8.- No fueron factores determinantes la vía de administración del misoprostol no inicial, el intervalo de aplicación del misoprostol después del primer fármaco, el número de dosis de misoprostol, el número total de dosis de misoprostol ni el tiempo transcurrido entre la aplicación del método farmacológico y la evaluación de su eficacia. Sólo la vía vaginal y el tamaño de la dosis inicial de misoprostol 800-600 μg tienen relevancia sobre la tasa de éxitos. Por tanto, se podría establecer una mayor flexibilidad en la aplicación de los métodos de aborto farmacológico.

9.- Deberían simplificarse los diferentes regímenes con el fin de acortar al máximo el proceso abortivo. Por ejemplo, se podría acortar el tiempo entre la administración del primer fármaco y el misoprostol, aplicar el menor número de dosis de misoprostol y desechar los regímenes con dosis repetidas de misoprostol.

10.- Futuras investigaciones deberían comparar la eficacia de los diferentes métodos de aborto farmacológico entre ellos, especialmente entre los 50 y 63 días de gestación.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abortion: A tabulation of Available Information, 2^e édition. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1994.
2. Unsafe Abortion. Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000. Fifth Edition. WHO, Geneva, 2007
3. World population prospects: the 2000 revision. New York, United Nations, 2001. Unsafe abortion. Global and regional estimates of incidence of and mortality due to unsafe abortion with a listing of available country data. 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/RHT/MSM/97.16).
4. M.A. Koblinsky, et al., eds., The Health of Women: A Global Perspective. Westview Press, Oxford, 1993.
5. OMS, Communiqué de presse du 15 novembre 1994, "L'OMS va examiner les résultats de recherche consacrés aux conséquences néfastes de l'avortement risqué en Amérique latine et aux Caraïbes. OMS, Genève, 1994.
6. G.S. Mpangile, et al., Factors Associated with Induced Abortion in Public Hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *Reproductive Health Matters* 2:21-31, novembre 1993
7. Egypt: Huntington D et al., The postabortion caseload in Egyptian hospitals: a descriptive study, *International Family Planning Perspectives*, 1998, 24(1):25–31;
8. Faúndes A and Hardy E, Illegal abortion: consequences for women's health and the health care system, *International Journal of Gynecology and bstetrics*, 1997, 58(1):77–83.



9. Coeytaux FM et al., Abortion, in: Koblinsky MA et al., eds., *The Health of Women: A Global Perspective*, Oxford, UK: Westview Press, 1993.
10. Huntington D et al., 1998, op. cit.
11. Johnson BR, Horga M and Andronache L, Contraception and abortion in Romania, *Lancet*, 1993, 341(8849):875–878.
12. Royston E and Armstrong S, eds., *Preventing Maternal Deaths*, Geneva: WHO, 1989,
13. S. Henshaw, *Abortion Laws and Practices Worldwide*. Proceedings: Abortion Matters, International Conference on Reducing the Need and Improving the Quality of Abortion Services. Stimezo Nederlands, Utrecht, Pays-Bas, 1997.
14. Gold RB. Abortion and women's health. A turning point for America? New York and Washington, DC, The Alan Guttmacher Institute, 1990.
15. Ashok PW, Penney GC, Flett GMM and Templeton A. (1998a) An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Human Reproduction* 13:2962-2965.
16. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, Cabezas E, Xiao B, Gu S, Du MK, Krishna UR, Eschen A and Ellerston C. (1997) Safety, efficacy and acceptability of medical abortion in China, Cuba and India: a comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176:431-437.
17. Creinin MD and Aubény E. (1999) Medical abortion in early pregnancy. In Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, Grimes D and Stubblefield PG (eds). A



- clinician's guide to medical and surgical abortion. New York, Churchill Livingstone, pp.91-106.
18. RCOG-Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2000). The Care of Women Requesting induced abortion. Evidence-based guideline No.7. London, RCOG Press.
 19. Trussell J and Ellerston C. (1999) Estimating the efficacy of medical abortion. *Contraception* 60:199-135.
 20. McKinley C, Thong KJ and Baird DT. The effect of dose mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reproduction* 1993; 8:1502-1505.
 21. Ashok PW, Flett GM and Templeton A. (1998b) Termination of pregnancy at 9-13 week 's amenorrhoea with mifepristone and misoprostol. *Lancet* 352:542-543.
 22. Creinin MD, Darney PD. Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contraception* 1993;48:339-48.
 23. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:851-2.
 24. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:435-8.
 25. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methorexate for treatment of ectopic pregnancy. *ObstetGynecol* 1999;77:754-7.



26. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-6.
27. DeLoia JA, Stewart-Akers AM, Creinin MD. Effects of methotrexate on trophoblast proliferation and local immune responses. *Hum Reprod* 1998;13:1063-9.
28. Schindler AM, Zanon P, Obradovic D, Wyss R, Graff P, Herrmann WL. Early ultrastructural changes in RU-486-exposed deciduas. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20:62-7.
29. Birgerson L, Odland V. Early pregnancy termination with antiprogestins: a comparative clinical study of mifepristone given in two dose regimens and Epostane. *Fertil Steril* 1987;48:565-70.
30. Kovacs L, Sas M, Resch BA, Ugocsai G, Swahn ML, Bygdeman M et al. Termination of very early pregnancy by RU 486, an antiprogestational compound. *Contraception* 1984;29:399-410.
31. Bugalho A, Mocumbi S, Faúndes A and David E. Termination of pregnancies < 6 weeks gestation with a single dose of 800µg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000; 61: 47-50.
32. Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS and Coelho HL. (1991) Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 338:56.
33. Orioli IM and Castilla EE. (2000) Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107:519-523.



34. Thong KJ, Robertson AJ and Baird DT. (1992) A retrospective study of 932 second trimester terminations using gemeprost (16,16 dimethyl-trans delta 2 PGE1 methyl ester). *Prostaglandins* 44:65-74.
35. Majumdar M, Datta JK. Contraceptive efficacy of tamoxifen in female hamsters. *Contraception* 1990;41:93-103.
36. Wisel MS, Datta JK, Saxena RN. Effects of anti-estrogens on early pregnancy in guinea pigs. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:156-63.
37. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: sepsis and medical abortion. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2005. Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/mifeprex.htm>
38. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, Poukens V, Whiterman A, Cheung M, Dassey D, Shieh W and Zaki R. Fatal toxic Shock Syndrome associated with *Clostridium Sordellii* after medical abortion. *N Eng J Med* 2005;353:2352-60
39. Chang J, Elam-Evans LD, Berj CL, et al. Pregnancy related mortality surveillance. United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52(SS-2):1-8
40. Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:729-37
41. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK, Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States 1981-1991. *Obstet Gynecol* 1999;94:172-6.



42. Zhou R, Elul B, Winikoff B. Medical abortion in China: results of a fact.-finding misión. Population Council, 2002) (Jones R, Henshaw S. Mifepristone for early medical abortion: experiences in France, Great Britain and Sweden. *Perspect Sex Reprod Health* 2002;34:154-61
43. Grimes DA. Medical abortion in early pregnancy: a review of de evidence. *Obstet Gynecol.*1997;89:790-6)
44. Kahn J, Becker B, Malcasa L, Amory JK, Neuhaus J, Olkin I, Creinin MD. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis.*Contraception.*2000;61:29-40
45. Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002855. Review.