

Preguntas Frecuentes sobre la Muerte por Infección y el Aborto con Medicamentos con Mifepristona

VERSIÓN TÉCNICA

ANTECEDENTES

En los años transcurridos desde 2000 cuando Mifeprex® (mifepristona, Danco Laboratories, New York, New York) fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para uso junto con misoprostol para la interrupción de embarazo temprano, cinco infecciones mortales en los Estados Unidos han sido reportadas posterior al procedimiento, y otra en Canadá durante un ensayo clínico.¹ En el ejemplar de la revista científica *New England Journal of Medicine*,² con la fecha 1 diciembre 2005, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos junto con organismos de salud local y del estado de California reportaron sobre cuatro decesos confirmados debidos a *Clostridium sordellii*, todas en California. Desde entonces, a través de vigilancia intensiva,³ se ha logrado identificar otra muerte de una mujer posterior a un aborto con medicamentos, la cual se ha atribuido a una infección por otro organismo del género *Clostridium*, *C. perfringens*. La gran comunidad de investigadores, médicos y gestores y defensores que apoyan el aborto con medicamentos carece de respuestas concretas sobre el cómo y el por qué de dichas muertes, lo que ha llevado a una generalizada especulación. La incertidumbre que rodea a los decesos y la respuesta general hacia los mismos subraya la necesidad de contar con mejor información y de diseminar ampliamente los hechos científicos correctos.

La presente compilación de preguntas frecuentes y sus respuestas busca proporcionar a prestadores y prestadoras de aborto con medicamentos y gestores y defensores de la salud de la mujer información sobre la incidencia de infecciones severas subsiguientes al aborto con medicamentos con mifepristona y misoprostol, a fin de que puedan presentar fundamentos científicos de manera informada y responsable. Las preguntas frecuentes exploran las causas de los decesos antes mencionados, el riesgo de muerte por infección con *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos, y aspectos de la seguridad de dicho procedimiento cuando se emplean mifepristona y misoprostol.

PREGUNTAS GENERALES

¿Qué ocasionó las infecciones mortales en Norteamérica?

Cuatro de los cinco decesos por infección severa en los Estados Unidos y el en Canadá se han atribuido a la especie de bacteria *Clostridium sordellii*.

C. sordellii son anaeróbicas (es decir, que pueden vivir sin oxígeno) y, en casos poco frecuentes, producen rápidamente toxinas letales. Se sabe más de las *C. sordellii* en medicina veterinaria que en medicina humana. Se les encuentra en los suelos y se sabe que les ha ocasionado la muerte de ovejas. Dichas bacterias se han podido aislar en tejidos intestinales y vaginales de individuos sanos, donde no producen ni síntomas ni efectos tóxicos. A ese estado asintomático se le conoce como “colonización” y parece no constituir un problema de salud para las mujeres.

¹ La mifepristona no se comercializa en Canadá. La mujer que murió había sido reclutada para un ensayo clínico.

² Fischer M, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005;353:2352-60.

³ Métodos de vigilancia incluyen el monitoreo de informes de eventos adversos por la FDA, departamentos de salud estatales, socios académicos, y la División del Sistema de Vigilancia de la Mortalidad en la Salud Reproductiva y el Embarazo.

En aproximadamente 4 a 18% de las mujeres sanas y no embarazadas, la vagina se encuentra colonizada por especies de *Clostridium* y⁴ se aproxima que 1% de dichas colonizaciones son por *C. sordellii*.⁵ Aún no queda claro qué factores o condiciones promueven la proliferación de las bacterias y la producción de toxinas, mismas que generan un cuadro clínico que presenta alguna de las características de infecciones sistémicas abrumadoras. Las bacterias pueden ser tratadas con antibióticos, pero el efecto de las toxinas (shock exotóxico) no se puede revertir utilizando solamente antibióticos. *C. sordellii* han ocasionado la muerte en la mayoría de los casos reportados de infección y en todos menos uno⁶ de los casos obstétricos y ginecológicos de los que se tiene conocimiento.

¿Qué es sepsis y qué es shock exotóxico?

Sepsis es un padecimiento en el que se observan bacterias en el torrente sanguíneo. El cuerpo genera respuestas sistémicas ante la presencia de patógenos y de las toxinas que liberan en la sangre. Ante un caso severo de sepsis, las bacterias y sus toxinas atacan al organismo y desencadenan reacciones fisiológicas que a su vez pueden producir inflamación y coágulos en todo el cuerpo. El shock séptico aparece cuando el sistema cardiovascular empieza a fallar: la presión arterial disminuye marcadamente, dejando a los órganos vitales sin el adecuado suministro de sangre oxigenada. En la mayoría de los casos, la sepsis no es mortal, pero sí el 50% de los casos de shock séptico.

Técnicamente, los decesos ocasionados por infección después de un aborto con medicamentos con mifepristona no fueron resultado de “sepsis” (presencia de bacterias en la sangre) como se ha descrito frecuentemente, sino por *shock exotóxico*, que es resultado de la presencia de exotoxinas. Las exotoxinas son toxinas (venenos) liberadas solamente por ciertas cepas inusuales de bacterias en el torrente sanguíneo, que sobreestimulan nuestro sistema inmunológico, ocasionando así el shock exotóxico. Las pacientes que experimentaron un shock exotóxico después de recibir mifepristona *no* presentaron fiebre alta, aunque sí registraron pulso acelerado, baja presión arterial, dolor abdominal y falla de varios sistemas vitales.

¿Existe algo fuera de lo común en los decesos de California o en el de Canadá?

Sí. El cuadro de infección por *C. sordellii* difiere del cuadro clínico de infecciones serias que derivan en sepsis. Las mujeres con infecciones serias y sepsis tras un aborto inducido o espontáneo o después del parto presentan fiebre elevada y sensibilidad al examen uterino. Sin embargo, el cuadro clínico de infección por *C. sordellii* es atípico: ninguna de las mujeres infectadas presentó fiebre ni bacterias en las muestras sanguíneas; todas se quejaban de severo dolor uterino, pero al examinarlas, sus úteros no estaban sensibles a la palpación. Asimismo, la sensación de enfermedad experimentada por las pacientes era desproporcionada a los hallazgos clínicos. Otras alteraciones que presentaron dichas mujeres fueron:

- taquicardia (pulso acelerado)
- leucocitosis (aumento en el número de glóbulos blancos)
- hemoconcentración (aumento en la concentración de glóbulos rojos asociado a niveles elevados anormales de hematocrito)

Las toxinas producidas por la *C. sordellii* afectan los vasos sanguíneos, haciéndolos más permeables (con pequeñas fugas) y ocasionando que se escapen los fluidos que transportan hacia los tejidos circundantes. Por tanto, el componente líquido de la sangre sale de los vasos y la sangre se espesa y se concentra, lo que produce los signos clínicos de hemoconcentración, taquicardia y baja presión arterial. Asimismo, las toxinas producen necrosis (muerte de tejidos), edema y acumulación de líquidos hemorrágicos en el útero, lo que a su vez produce dolor severo. Todos esos cambios en conjunto inician una cascada de eventos conocidos como shock exotóxico, que fue la causa determinante de la muerte de esas mujeres (ver la sección anterior).

⁴ Hammill HA. Normal vaginal flora in relation to vaginitis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1989;16:329-336.

⁵ Hatheway CL. Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev* 1990;1:66.

⁶ La *única* mujer que se conoce que haya sobrevivido infección con *C. sordellii* se enfermó después de sufrir un aborto espontáneo.

¿Es común que se presente una infección seria después de un aborto con medicamentos con mifepristona?

No, es poco usual que se presente una infección seria después de un aborto con medicamentos. Aproximadamente 600,000 mujeres han utilizado la mifepristona para aborto con medicamentos en los Estados Unidos desde el año 2000, año en que la FDA aprobó el uso de dicho fármaco. La proporción de *todas* las infecciones reportadas en mujeres durante los primeros 18 meses de uso de mifepristona fue baja (0.013%).⁷ Por la mayoría, los casos de infecciones subsiguientes al uso del medicamento no son graves y se resuelven con un solo tratamiento de antibióticos administrados por vía oral en consulta externa.

¿Se registraron factores de riesgo en común entre las mujeres que contrajeron infección por *C. sordellii* después del aborto con medicamentos con mifepristona?

A la fecha, las y los investigadores no han podido identificar otros factores en común entre esas mujeres que las hubieran predispuesto a adquirir la infección por *C. sordellii*. Sin embargo, es posible que un padecimiento en común o el hecho de haber sido expuestas a un mismo agente, aún no identificado, haya incrementado el riesgo de contraer dicha infección. Es sorprendente que casi todos los casos registrados en los Estados Unidos hayan ocurrido exclusivamente en California, a pesar de que sólo el 20% de los abortos con medicamentos a nivel nacional se llevan a cabo en ese estado. Los casos se siguen investigando.

Además de las mujeres que se someten a un aborto con medicamentos, ¿existe el riesgo de que otras mujeres contraigan ese tipo de infección?

La infección por *C. sordellii* no es restringida a usuarias de mifepristona y misoprostol, y se han registrado tales infecciones después del parto (vaginal y por cesárea), aborto espontáneo, y cirugía pélvica y abdominal. En todos esos casos menos uno reciente (después de un aborto espontáneo), dichas infecciones han ocasionado la muerte. Asimismo, la infección no se presenta exclusivamente en mujeres de edad reproductiva, sino también en hombres y mujeres de diversas edades y bajo condiciones no obstétricas, incluyendo infección umbilical, infección cutánea profunda, cirugía para transplante de tendón, cirugía ortopédica y después de accidentes en vehículos automotores, pero no en todos esos casos han muerto las o los pacientes.

¿Sabemos cómo prevenir tales incidentes después de un aborto con medicamentos?

Investigaciones en curso sobre los factores que interactuaron para ocasionar los casos conocidos de muerte por infección por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos no han encontrado evidencia determinante a la fecha. Sin hechos científicos claros sobre la causa de la muerte de esas mujeres, no podemos emitir recomendaciones definitivas sobre cómo prevenir futuros decesos. Por ejemplo, porque se observa este tipo de infección tan poco frecuente y no es bien entendida, se desconoce si el uso de antibióticos puede evitar que las *C. sordellii* provoque la producción de toxinas y derive en shock exotóxico. Por ello, la FDA recomienda *que no se utilice* la profilaxis antibiótica después de emplear mifepristona. El uso preventivo de antibióticos puede ocasionar eventos adversos serios como son las reacciones alérgicas severas o mortales y el desarrollo de cepas bacterianas resistentes a los fármacos.⁸

En los avisos precautorios incluidos en la información para prescribir Mifeprex se incluyen datos sobre las *C. sordellii* y sobre las circunstancias y síntomas clínicos de las mujeres que murieron. Asimismo, en la Guía de Medicación y en el Acuerdo para Pacientes se recomienda ponerse en contacto inmediatamente con el personal de salud si llegara a presentarse dolor o molestia abdominal o una “sensación de malestar” que incluya debilidad, náusea, vómito o diarrea, con o sin fiebre, pasadas 24 horas de haber tomado el misoprostol.

⁷ Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States. *Contraception* 2003;67:463-465.

⁸ “FDA Public Health Advisory,” FDA. Julio 22 de 2005, www.fda.gov/cder/drug/advisory/mifeprex.htm.

En la etiqueta del Mifeprex se insta al personal médico a recordar que la infección por *C. sordellii* parece presentar cuadros clínicos diferentes a los de otros tipos de infección, lo que puede retrasar su diagnóstico y tratamiento. Como es posible que las pacientes infectadas por *C. sordellii* no presenten fiebre ni bacteriemia y que al realizar el examen pélvico después de un aborto con medicamentos no se registren hallazgos significativos, se recomienda al personal médico que exagere las precauciones antes de descartar la presencia de sepsis o de una infección grave, en particular si la paciente reporta dolor abdominal, molestias o malestar general (incluyendo debilidad, náusea, vómito o diarrea) pasadas 24 horas de haber tomado el misoprostol.

¿Sabemos cómo tratar una infección por *C. sordellii*, el shock exotóxico y la sepsis?

El shock exotóxico y la sepsis son padecimientos graves que conllevan el riesgo de muerte, independientemente de las circunstancias en las que surjan. Las pacientes evaluadas en consulta externa, que se encuentran bajo sospecha de padecer sepsis o shock exotóxico, se deberán enviar inmediatamente a un hospital y el personal médico deberá realizar conteos sanguíneos completos y cultivos aeróbicos y anaeróbicos de cuello uterino, endometrio y sangre. Asimismo, se deberá considerar la toma de una biopsia endometrial para analizarla con el método de tinción de Gram. Si se obtiene un resultado gram positivo (es decir, positivo para bastones gram positivos) junto con otros hallazgos clínicos consistentes con la presencia de *C. sordellii*, se deberá proceder a administrar inmediatamente un tratamiento agresivo intravenoso con antibióticos cuyo espectro incluya las *C. sordellii* (por ejemplo, penicilinas, clindamicina, gentamicina, etc.). Sin embargo, no existe evidencia de que el tratamiento sea efectivo una vez que la toxina se haya extendido. Se desconoce también la efectividad de la histerectomía para tratar la infección por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos con mifepristona.

Si desea información más detallada sobre los signos, síntomas y manejo clínico de la infección por *C. sordellii*, consulte: Fjerstad M. *Infection and medication abortion* (Infección y el aborto con medicamentos). *Mife Matters* 2005; 12:1-4, en la página www.gynuity.org.

¿Es posible que los casos conocidos de infección por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos nos lleven a subestimar lo que en realidad está sucediendo?

No. El número total de casos de infección reportados es muy cercano al número verdadero de casos de infección por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos; no es la punta de partida. Se piensa que el reporte de eventos adversos después del uso de Mifeprex a través de MedWatch, el Programa de la Información sobre Seguridad y el Reporte de Eventos Adversos de la FDA, es más completo y exacto que el de otros medicamentos debido a la distribución restringida del medicamento y el sistema de reporte obligatorio. Es decir, todos los médicos quienes recetan Mifeprex tienen que firmar una declaración ("Prescriber's Agreement") que ellos conformarían con reportar cualquier evento adverso serio a Danco. En cambio, no existe ningún sistema de reporte centralizado comparable para informar sobre eventos adversos relacionados con el embarazo o aborto quirúrgico. Asimismo, es más probable que se reporte y dé a conocer un deceso que cualquier otro evento adverso. Como la mortalidad debida a las infecciones por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos ha sido del 100% hasta el día de hoy, es muy probable que se reporte, investigue y publique cada caso que se presente.

¿Cuán seguro es el aborto con medicamentos con mifepristona y misoprostol?

El aborto con medicamentos con mifepristona y misoprostol es seguro. El análisis estadístico sugiere que tanto el aborto con medicamentos como el quirúrgico realizados en etapas tempranas del embarazo ofrecen márgenes similares de seguridad. El aborto con medicamentos se asocia con los mismos riesgos generados por un aborto espontáneo y es mucho más seguro que llevar a término el embarazo.

Aunque han ocurrido decesos por infección por *C. sordellii*, dicho tipo de infección es poco frecuente; se presenta en aproximadamente 1 de cada 120,000 tomas de mifepristona para aborto con medicamentos, incidencia mucho menor que la de muerte por anafilaxia inducida por penicilina (0.002% ó 1 de cada 50 000 inyecciones).⁹ A pesar del uso generalizado del aborto con medicamentos en Europa (de 1.5 a 2 millones de mujeres), no ha habido ningún reporte de muerte por infección. Por tanto, la FDA ha determinado que las pastillas administradas (mifepristona y misoprostol) a las pacientes que murieron no se encontraban contaminadas con las bacterias y reitera que no se ha encontrado una relación causal entre las muertes de las cuatro mujeres de California y el uso de mifepristona y misoprostol. Según las autoridades, es prematuro llegar a otra conclusión. Los medicamentos fueron administrados por distintos médicos de distintas clínicas y vinieron de distintos lotes.¹⁰ Actualmente, diversas organizaciones, entre ellas los CDC y la FDA, investigan tan inusitados casos, que no por ello dejan de ser preocupantes.¹¹ El 11 de Mayo 2006, los CDC, la FDA, y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas organizaron un taller para repasar la evidencia existente, identificar temas de investigación y prioridades para mejorar el entendimiento de la comunidad científica, y mejorar la detección de casos.

CAUSAS Y MECANISMOS

¿Los cambios inmunológicos que se presentan después de la administración de la mifepristona podrían explicar el riesgo de contraer una infección por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos?

Es muy poco probable que los cambios inmunológicos producidos por el uso de mifepristona hagan susceptible al individuo a contraer un solo tipo de infección bacteriana y no existe evidencia científica de inmunodeficiencia sistémica clínica inducida por dicho fármaco. De ser así, proliferaría todo tipo de infección, en vez de presentarse la desproporcionada cantidad de inusitadas infecciones por *C. sordellii* reportadas hasta la fecha. En Europa, el régimen más común de aborto con medicamentos con mifepristona y misoprostol emplea una dosis tres veces mayor de mifepristona (600 mg) que la utilizada en los Estados Unidos la mayoría de las veces (200 mg). No ha habido reportes de muerte debido a infección o shock exotóxico en Europa. Si la mifepristona ocasionara cambios inmunológicos que produjeran mayor susceptibilidad a la infección, sería razonable encontrar mayor mortalidad de mujeres por infección en Europa que en Estados Unidos; sin embargo, ése no ha sido el caso. Más aún, se ha prescrito mifepristona en dosis más elevadas a mujeres con padecimientos crónicos como meningioma y síndrome de Cushing y no se han registrado muertes por infección y/o shock exotóxico en ninguna de ellas.

¿La administración por vía vaginal del misoprostol podría dar cuenta del riesgo de infección por *C. sordellii* después del aborto con medicamentos?

- **¿Existe la posibilidad de que las pastillas de misoprostol empleadas por las mujeres infectadas hayan estado contaminadas?**
La FDA analizó tanto las tabletas de mifepristona como las de misoprostol y no encontró contaminación.
- **¿Existe la posibilidad de que se introduzcan contaminantes por la inserción vaginal?**
Los CDC investigaron la afirmación de que la inserción vaginal del misoprostol promueve la infección, pero no se encontró evidencia de que esa vía de administración fuera un factor en el deceso de las pacientes. Dada la frecuencia con que las mujeres utilizan productos vaginales o tienen relaciones sexuales, si la inserción vaginal aumentara el riesgo de infección, observaríamos muchos más casos de este tipo de infección tan seria e inusitada.

⁹ Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: An investigation into its epidemiology. Arch Intern Med. 2001;161:15-21.

¹⁰ Fischer, et al, 2005.

¹¹ "Questions and Answers on Mifeprex (mifepristone)," FDA. Julio 19, 2005, www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifeprixone/mifeprixone-ga20050719.htm

- **¿Existe la posibilidad de que el misoprostol induzca cambios en la vagina?**

En efecto, la inserción de misoprostol modifica el pH vaginal e induce cambios cervicales, mismos que podrían constituir un factor de riesgo de infección. Sin embargo, actualmente no existe evidencia científica o mecanismos causales mediante los cuales dichos cambios pudieran predisponer a las pacientes que se someten a un aborto con medicamentos a contraer en particular una infección por *C. sordellii*. Más aún, el misoprostol vaginal se emplea comúnmente para inducir el parto y antes de un aborto quirúrgico para madurar el cuello cervical y no se han reportado infecciones similares después de dichos procedimientos a pesar de que el ambiente y la flora vaginales en el postparto sean diferentes a los observados antes y después de un aborto.

¿Sería posible que el proceso de aborto con medicamentos promoviera el riesgo de infección por *C. sordellii*?

La presencia de sangrado o dilatación del cuello podría aumentar el riesgo de infección ascendente de la vagina hacia el útero, pero no existe ninguna razón especial que favorezca la infección por *C. sordellii*.

¿Sería posible que el uso de un régimen no aprobado por la FDA (misoprostol por vía vaginal) promoviera el riesgo de infección por *C. sordellii*?

Aunque el régimen aprobado por la FDA especifica el uso de misoprostol por vía oral, en los Estados Unidos el uso vaginal de dicho fármaco combinado con la mifepristona constituye la norma. Por tanto, sería de esperarse que la mayoría de los decesos se registrara entre usuarias de misoprostol vaginal, debido a la baja frecuencia de administración por vía oral. Por consiguiente, es casi imposible sacar conclusiones sobre la vía oral comparada con la vía vaginal. Cientos de miles de mujeres de Europa y de otros lugares han utilizado el misoprostol vaginal y no se han registrado infecciones similares.

¿Existen otros factores que explicaran el riesgo de infección por *C. sordellii* después de un aborto con medicamentos con mifepristona?

Al día de hoy, las y los investigadores no han podido identificar otros factores de riesgo que expliquen por qué algunas mujeres son más vulnerables que otras al riesgo de infección por *C. sordellii* después del aborto con medicamentos con mifepristona. Los casos se siguen investigando.

¿Qué puedo responder si me preguntan por qué ocurrieron esas muertes en los Estados Unidos?

La mejor respuesta es que a la fecha no se ha encontrado una explicación adecuada desde el punto de vista científico y epidemiológico. Por el momento, es mejor aceptar la incertidumbre que difundir falsos rumores o llegar a conclusiones poco confiables.

Para obtener más información, consulte las siguientes publicaciones

- Danco Laboratories, sitio Web de Mifeprex®: www.earlyoptionpill.com
- FDA's Center for Drug Evaluation and Research (Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos de la FDA), información sobre la mifepristona. www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifepristone/default.htm
- Richard Hausknecht, "Mifepristone and Misoprostol for Early Medical Abortion: 18 Months Experience in the United States", *Contraception* 67:463-65 (2003).
- National Abortion Federation, Facts About Mifepristone www.prochoice.org/about_abortion/facts/facts_mifepristone.html

La elaboración del presente material fue posible gracias al apoyo de Richard and Rhoda Goldman Fund.