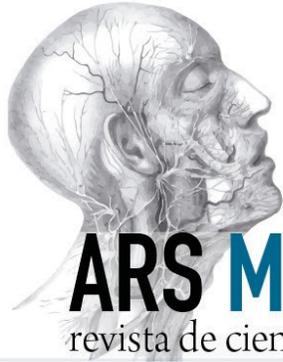


ARCHIVO HISTÓRICO

DOI: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v38i1.90>



ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Volúmen 38, número 1, año 2009

El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Ru486: del aborto químico a la contracepción de emergencia¹

Lucio Romano

Director Departamento

Ciencias Obstétrico-Ginecológicas, Urológicas y Medicina de la Reproducción

Universidad de Nápoles “Federico II”

María Luisa di Pietro

Profesora Asociada de Bioética

Universidad Católica del Sagrado Corazón de Roma

Resumen

El uso del mifepriston (RU486), en combinación con análogos de las prostaglandinas, en la inducción del aborto químico requiere una específica reflexión en relación a los principales aspectos farmacológicos y toxicológicos. La actual dialéctica bioética y biopolítica, a menudo ideologizada, impone aún más un tratamiento riguroso basado en evidencias científicas, para aclarar sobre todo los mecanismos de acción y de los eventos adversos. Estos últimos a veces también subvalorados o minimizados. Considerada la iniquidad del aborto voluntario, el artículo se propone también el objetivo de aclarar cómo, a la luz de una reciente bibliografía, el recurso al RU486 representa un significativo riesgo para la salud de las mujeres. Una particular atención está reservada a la aclaración etiopatogénica de las hemorragias y de las sepsis, en las cuales se han evidenciado también distintos decesos. En el artículo están presentes, además, los más actuales desarrollos de la investigación con RU486 sea para el tratamiento experimental de patologías –ginecológicas y no– como para el uso de la molécula de la contracepción hormonal y la “contracepción de emergencias”.

palabras clave: RU486; misoprostol; aborto químico.

RU486: FROM CHEMICAL ABORTION TO EMERGENCY CONTRACEPTION

The use of mifepristone (RU486), in combination with prostaglandin analogues, in chemical abortion requires a specific reflection on the main aspects in pharmacology and toxicology.

The current debate in bioethics and bio-policies, often ideological, imposes a more rigorous treatment based on scientific evidence, especially clarification of the mechanisms of action and severe adverse events. The latter is sometimes underestimated or minimized. Considering the inequity of voluntary abortion, this article aims also to

clarify how, in the light of the most recent literature; the use of RU486 represents a significant risk to women's health. Particular attention is given to etiopathogenetic clarification of bleeding and sepsis, which have also involved several deaths. The article reports the latest developments in research with RU486, whether for experimental treatment of pathologies –gynaecological and others– and for the use of the hormonal contraception molecule and “emergency contraception”.

Key words: RU486; misoprostol; chemical abortion.

1. Introducción

Que exista desde siempre un fuerte vínculo entre contracepción y aborto es un hecho conocido y al menos tres son las pruebas: científica, cultural y semántica.

La prueba científica. Está inscrito en el “ADN” de los contraceptivos hormonales que, donde fracase el efecto contraceptivo (bloqueo de la ovulación, modificación del mucus cervical), entre en acción el mecanismo abortivo (alteración del desarrollo endometrial, modificación de la motilidad tubárica). Con la posibilidad de que, modificando la relación estro-progestínica, las modalidades de suministración y las dosis, se pueda reforzar un mecanismo de acción respecto a otro sin que este último venga eliminado. Esto representa, sin embargo, una “garantía” de éxito para la realización del efecto que busca: que una nueva vida no tenga inicio y que, si lo ha tenido, no pueda continuar su desarrollo.

La prueba cultural. No es infrecuente que el recurso del aborto en todas sus formas (antes y después del implante; con modalidad quirúrgica o “química”) sea la consecuencia de una contracepción fracasada. La vida, que brotó accidentalmente del encuentro entre un hombre y una mujer, tiene dificultad en ser aceptada y hacerse parte de un proyecto común. Ciertamente, no todos los embarazos no programados resultan en un aborto, ni tampoco las razones de una elección abortiva son sólo los embarazos no programados. De hecho, el control de los nacimientos es una de las causas más frecuentes de aborto.

La prueba semántica. Para indicar productos a acción también antinidatoria, los anglosajones han inventado el término “interception”. Traducido como “interceptivo”. Tal término tenía el papel de evidenciar que el mecanismo de acción del producto utilizado no es contraceptivo (o sea, de obstaculizar la fecundación), sino abortivo (en cuanto el objetivo es impedir el implante del embrión en el útero).

Dificultad de comprensión y voluntad de falsear la comunicación han llevado a indicar los productos a acción también interceptiva como “contracepción de emergencia” (CE). Y si el término “contracepción” involucra y borra la acción abortiva, el término “emergencia” se limita a indicar los tiempos de asunción. También se subraya que “la emergencia” no es un pasaje del todo neutro: en términos médicos, representa también un tipo de “advertencia” para cuantos no compartieran prescripción y administración. Definir como “contraceptivo” un producto que actúa después de la fecundación habría sido, entre otros, una contradicción, la cual se ha obviado – como es sabido – a través la redefinición del concepto de embarazo.

Las pruebas –científica, cultural y semántica– ponen, empero, en evidencia otro hecho: la unidireccionalidad del pasaje contracepción hacia aborto. La novedad, en base a investigaciones publicadas, es la tentativa de fortalecer aún más el vínculo entre contracepción y aborto dando vida a una inversión en la tendencia: del aborto a la contracepción. Es el caso del RU486, que puesto en obra para finalidades contragestivas, o sea, para impedir la prosecución del embarazo después del implante, se viene haciendo tiempo experimentando también como contraceptivo de emergencia. Se cierra, así, un círculo: aborto → contracepción → aborto, al centro está una vida humana, rechazada a priori. Y en este punto poco importa cómo se concretiza el rechazo.

El RU486² (mifepriston) es una hormona esteroide sintética con acción específicamente antiprogestínica, antiglucocorticoide y moderadamente antiandrogénica³. Es comercializado⁴ bajo forma de comprimido, cada uno tiene 200 miligramos de producto activo que se queda estable a temperatura ambiente por 3 años⁵. En el ámbito obstétrico-ginecológico el RU486 se utiliza en los siguientes casos: inducción de aborto en la fase precoz del embarazo, dilatación de la cervix uterina antes de la interrupción quirúrgica del embarazo, preparación de la cervix uterina a la acción de las prostaglandinas (PG) en los abortos inducidos en el segundo trimestre de embarazo, inducción de trabajo de parto por expulsión de feto muerto en el tercer trimestre de embarazo⁶. Las investigaciones están en curso por cuanto pertenece al uso del RU486 en la contracepción estro-progestínica⁷ y en la así dicha CE⁸. El RU486 es experimentado en la terapia del útero fibromatoso. Los resultados clínicos más recientes, en *trial* controlados randomizados, conllevan una reducción de las dimensiones, de las algias pélvicas y de la presión abdominal ejercitada por el útero fibromatoso⁹. Desarrollando el RU486 acción antiglucocorticoide, ha sido considerado su uso en el síndrome de Cushing¹⁰. No se descubren significativos desarrollos para una entrada rutinaria en las pautas terapéuticas¹¹. Recientemente ha sido presentado un estudio sobre el

eventual efecto protector del RU486 en el cáncer de mama¹². El RU486 se ha experimentado en distintas patologías¹³: endometriosis pélvica¹⁴; tumores radio

2. Receptores de la progesterona, antagonistas y moduladores selectivos

El RU486 actúa sobre los receptores de la progesterona (P) y de los glucocorticoides, con débil vínculo para los andrógenos. También los metabolitos del RU486 se relacionan a los receptores de la P²³. Para poder describir los efectos del RU486 llamamos aquellos inducidos fisiológicamente por la P²⁴. Los efectos progesterona-dependientes son mediados por la interacción con los receptores específicos (PRs: *progesterone receptors*) de los cuales se conocen principalmente 2 formas: de tipo

A: (PR-A: *progesterone receptor-A*) y de tipo B (PR-B: *progesterone receptor-B*)²⁵. Ha sido reproducido un tercer tipo definido PR-C (P-C: *progesterone receptor-C*), que parece modular la actividad de los PR-A y PR-B. Los PR-A y PR-B tienen conformación distinta²⁶. La P ocupa los propios receptores y activa la transcripción génica²⁷. El RU486 antagoniza estos efectos ocupando los receptores sin estimularla transcripción y sin inducir síntesis proteica²⁸ desarrollando, por tanto, acción antagonista competitiva²⁹.

La P asegura el mantenimiento del embarazo relajando la musculatura uterina, regulando el desarrollo de la mama, interviniendo sobre la ovulación y modulando el funcionamiento del aparato reproductivo. Los estrógenos inducen la síntesis de los propios receptores³⁰ y de aquellos de la P³¹, mientras que la P modula la expresión de sus receptores y de aquellos de los estrógenos³². De este modo, estrógenos y Pejercitan una acción trófica balanceada sobre la maduración y diferenciación del endometrio, necesarias para el implante.

Los PR-A y PR-B están presentes en el cuerpo lúteo, en el endometrio y en el miometrio³³. En la glándula mamaria el PR-B parece ser mayormente implicado en los efectos inducidos por la P que estimula los lóbulos y alvéolos³⁴. La expresión de los receptores para la P a nivel uterino varía en relación a las fases del ciclo menstrual: los PRs alcanzan el máximo de la expresión en el endometrio en la tardíafase folicular y al inicio de la fase luteal. Entre los efectos inducidos por los PRs es importante recordar que la P inhibe la expresión de los receptores específicos para la oxitocina, obstaculizando así la acción de estímulo para la contracciones uterinas³⁵. La P actúa también sobre

los gametos induciendo la maduración del oocito y favoreciendo la reacción acrosomial del espermatozoide³⁶. En consideración a la elevada afinidad para los receptores de la P el RU486 antagoniza las acciones³⁷.

Los antiprogestínicos pueden ser: antagonistas selectivos de los receptores de la P y denominados Pas (*Pure Progesterone Receptor Antagonists*), o fármacos agonistas-antagonistas y definidos SPRMs (*Selective Progesterone Receptor Modulators*). El RU486 actúa como antagonista selectivo de los receptores de la P³⁸ con mínima actividad agonista³⁹. Después del RU486 han sido sintetizados otros Pas⁴⁰ y SPRMs con actividad mixta agonista/antagonista⁴¹: el onapristone; el CDB 2914 (*Contraceptive Development Branch of NICHD*); el Org 33628; el asoprisnil⁴². El RU486 y el onapristone son principalmente Pas; el asoprisnil presenta sólo una parcial acción agonista para los Pas⁴³. Otras moléculas, no esteroides, Pas y SPRMs han sido sintetizadas pero no actualmente estudiadas en el ámbito clínico⁴⁴. Para el mecanismo de acción los Pas pueden ser divididos en 3 tipos: “Tipo I Pas”⁴⁵; “Tipo II Pas (RU486)”⁴⁶; “Tipo III Pas”⁴⁷. En el ámbito clínico⁴⁸ el potencial de uso de los Pas y de los SPRMs es distinto. Podemos recordar que el RU486 y los otros Pas, suministrados a bajas dosis, inhiben o retrasan la ovulación y bloquean el pique del LH; retrasan el desarrollo del endometrio a través de la acción antiproliferativa, por la cual el endometrio no puede soportar el implante del embrión. A dosis más alta, el RU486 y los Pas bloquean la maduración de los folículos e inducen la atresias folicular. Además, los Pas causan pérdidas hemáticas cuando son suministrados en la tardía fase luteal de manera que obstaculizan el implante⁴⁹. El RU486 actúa también a nivel de tubas, de los gametos, sobre la maduración de los oocitos y sobre los mismos mecanismos de fertilización⁵⁰. La indicación mayormente representada en literatura por el RU486 es la inducción del aborto en la fase precoz del embarazo (7^a-9^a semana de amenorrea)⁵¹. El RU486 sensibiliza el miometrio a las contracciones inducidas por las PG. La acción abortiva aumenta cuando es usada en combinación con las PG⁵², en particular con el misoprostol⁵³. Para la *Planned Parenthood Federation of America*, después de suministrarse RU486 y misoprostol en > 95.000 abortos voluntarios, se revela un fracaso del método en el 3,5%⁵⁴.

3. Farmacodinámica

Consideramos los siguientes aspectos: a) efectos interceptivos y contragestivos; b) efectos sobre la ovulación; c) efectos sobre la contractilidad uterina.

a) Efectos interceptivos y contragestivos. En experimentación sobre animales el RU486 inhibe la decidualización del endometrio (acción interceptiva) e impide la continuación del embarazo (acción interceptiva y contragestiva). En una investigación sobre mujeres voluntarias, bajo suministro de RU486 entre el día LH+2 y LH+6, a la biopsia endometrial resultaban: inhibición de la actividad secretoria de las células glandulares, modificaciones en sentido degenerativo de las células glandulares, cambio a cargo de las arteriolas espirales⁵⁵.

b) Efectos sobre la ovulación. En experimentación sobre mujeres el RU486 ha provocado caída de las concentraciones séricas de 17Beta estradiol y regresión del folículo dominante. De la misma forma por el FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) y el LH (*Luteinizing Hormone*) se ha encontrado una disminución de las concentraciones séricas⁵⁶. En otra investigación⁵⁷ el RU486 ha sido suministrado del primer al 14º día del ciclo y se ha encontrado la inhibición de la foliculogénesis. Durante la fase folicular, suministrado antes del tope del LH, el RU486 ha causado retraso en la formación del tope del LH y prolongamiento de la fase folicular (acción antigonadótropa del RU486)⁵⁸.

c) Efectos sobre la contractilidad uterina. El RU486 sensibiliza la musculatura uterina al inducir contracciones de parte de las PG⁵⁹. No es correcta la administración combinada RU486/PG para el aborto en fase precoz. El RU486 desempeña también una acción antiglucocorticoide sea a nivel central sea a nivel periférico⁶⁰. A nivel central inhibe el mecanismo de *feedback* de control del cortisol del cual sigue un aumento del ACTH; a nivel periférico suprime la vasoconstricción cutánea⁶¹. Los efectos antiglucocorticoides permanecen durante al menos 24 horas luego de su administración⁶².

4. Farmacocinética

Después del RU486 por boca se averigua una inicial fase de distribución que dura 6-10 horas seguida por un *plateau* que dura 24 horas y más⁶³. Después del suministro oral en única dosis⁶⁴ el RU486 ha sido rápidamente absorbido con tope plasmático a cerca de 90 minutos de su uso⁶⁵. El RU486 se vincula a las proteínas plasmáticas,

en particular al alfa 1- glicoproteína ácida (AAG), en una medida de 94-99%, pero también la albúmina tiene un papel de transporte⁶⁶. La cuota de RU486 que excede las capacidades de vínculo de la AAG es mayormente susceptible a la difusión en los tejidos periféricos⁶⁷. Después de la fase de distribución, el 50% se elimina entre las 12 y las 72 horas (demetilación e hidroxilación)⁶⁸, mediante oxidación del RU486 en el hígado⁶⁹. Los mayores metabolitos identificados en el hombre y farmacológicamente activos son RU486, RU42848, y RU42698⁷⁰, que contribuyen para los efectos propios del RU486⁷¹. Varias metodologías de dosificación se han empleado para la determinación sérica del RU486.

Después del suministro oral, el RU486 es rápidamente absorbido y alcanza el tope de concentración después de 1-2 h. Mediante una dosificación RIA y HPLC, el máximo es semejante sea por suministro de 200 mg o de 600 mg, así la C máxima, para la saturación del AAG, no difiere significativamente por dosis variables entre 100 mg y 800 mg. En concentraciones inferiores a los 2.5 micromoles/L el 94-99% del RU486 está vinculado a la proteína de transporte AAG. El RU486 en exceso en la sangre circulante, no vinculado a la AAG, puede difundirse con mayor facilidad en los tejidos periféricos⁷². La excreción de RU486 y de los metabolitos pasa principalmente con las heces (~92%), mientras que sólo una pequeña fracción (~9%) es excretada por el riñón. Los metabolitos demetilados e hidroxilados son más metabolizados y excretados por la bilis. El RU486 atraviesa la barrera placentaria y la relación de las concentraciones entre sangre materna y fetal es de 9:1⁷³. No resultan efectos sobre la P, el 17 β estradiol y el cortisol fetal⁷⁴. Es empleado con cautela si es suministrado contemporáneamente con fármacos de restringido intervalo terapéutico, incluidos algunos utilizados durante la anestesia general.⁷⁵

5. Toxicología en los animales

La Roussel Uclaf condujo en los años 1980 un estudio toxicológico sobre los animales, del cual se deduce la seguridad de la molécula y la posibilidad de uso también en el hombre. No se practicaron estudios sobre la toxicidad a largo plazo y sobre la carcinogénesis⁷⁶. Estudios sobre la embriotoxicidad, efectuados sobre roedores en dosis subabortivas no revelaron anomalías. Sin embargo, otras investigaciones evidenciaron en los conejos malformaciones del encéfalo después de suministrarles bajas dosis de RU486 en embarazo⁷⁷. Después de toma de RU486 en ratones neonatos no se han revelado efectos adversos sobre la función reproductiva⁷⁸.

6. Eventos adversos

La Empresa Italiana del Fármaco⁷⁹ ha llamado la atención sobre el uso del RU486, cómo evitar su aplicación en mujeres afectadas por asma grave, trastornos hemorrágicos y en el curso de una terapia anticoagulante; con sospecha de un embarazo extrauterino; en la insuficiencia suprarrenal crónica; en la porfiria. Se desaconseja su aplicación a las fumadoras mayores de 35 años, por el riesgo mayor de eventos cardiovasculares. El RU486 está contraindicado en el amamantamiento⁸⁰. Los eventos adversos del RU486 pueden ser clasificados en: a) para suministros a largo plazo; b) en la inducción del aborto en fase precoz de embarazo; c) en la inducción del aborto en fase avanzada de embarazo; d) en la contracepción de emergencia.

a) Eventos adversos por suministro a largo plazo. En una investigación realizada con sujetos de sexo masculino que habían usado RU486 fueron reveladas erupciones cutáneas⁸¹, mientras los mismos fenómenos no fueron observados con posologías reducidas⁸². Informaciones más detalladas sobre los eventos adversos han sido sacadas de los tratamientos efectuados, en estudios pilotos, sobre tumores de mama⁸³, meningiomas⁸⁴, endometriosis⁸⁵ y leiomiomas uterinos⁸⁶. De estos *trials* han sido observados los siguientes efectos colaterales: hipertransaminemia, sofoco (*hot flushes*), astenia, grave cansancio, erupciones cutáneas, poliposis e hiperplasia endometrial, hipotiroidismo (viene aconsejado, en efecto, monitorear la función

b) Eventos adversos en la inducción del aborto en fase precoz de embarazo. Suministrar el RU486 entre las primeras 7-9 semanas de amenorrea representa la indicación mayormente referida en la literatura. Se debe recordar que las pautas para la inducción del aborto en la fase precoz del embarazo contemplan el uso también de las PG. Los eventos adversos, por tanto, pueden relacionarse con el RU486, las PG o la combinación de RU486 + PG. La mayoría de los eventos adversos se analizó en un estudio⁸⁹ realizado en 16.173 mujeres que habían empleado la combinación RU486 + PG (sulprostone)⁹⁰. Los eventos adversos implicaron el 8,5% de las mujeres: malestar (1,2%), cansancio (1,1%), cefaleas (1%), *rash* cutáneo (0,2%), infecciones vaginales (0,2%), fiebre (0,3%), endometritis (0,2%), salpingitis (0,03%). Los autores atribuyeron los eventos adversos a la asociación de las PG con el RU486, más que al antiprogestínico. Confrontando los resultados luego del suministro de sólo RU486 con placebo, en mujeres entre la 8ª y la 13ª semana de gestación, náusea y vómito estaban mayormente presentes después de RU486 (25,5% vs. 18%), así como dolores abdominales de leve y moderada intensidad (24,7%

vs. 13,9%)⁹¹. En relación a las pérdidas hemáticas, toda las mujeres incluidas en los *trials* clínicos para la inducción del aborto en la fase precoz del embarazo “refieren”⁹² haber adquirido experiencia acerca de la entidad de las pérdidas hemáticas que tienden a aumentar levemente, antes de la toma de las PG, a formas moderadas o con caracteres hemorrágicos (10%) a cerca 4 horas después del uso o aplicación de PG con sucesiva intervención quirúrgica de *curettage* hemostático (0,3-1,4%) y transfusiones (0,25%)⁹³. Recientemente se ha hipotetizado en cuanto a que el mecanismo patogénico en la base de las hemorragias de RU486 estaría vinculado a su acción antagonista sobre los receptores de los glucocorticoides⁹⁴. Los glucocorticoides reducen la síntesis de la isoforma endotelial de la nitroxido sintetasis (eNOS), enzima usada para la formación de nitróxido (NO). El nitróxido es un potente agente vasodilatador que provoca la relajación de la musculatura uterina⁹⁵, la inhibición de la activación⁹⁶ y la adición de plaquetas⁹⁷. Por tanto, la hemorragia post-abortiva sería agravada por el bloqueode los receptores glucocorticoides inducido por el RU486.

Otras temidas consecuencias adversas son las infecciones. Son referidas en la literatura salpingitis, endometritis, vaginitis⁹⁸. Infecciones pélvicas han sidotambién recientemente referidas en la literatura por el suministro combinado de RU486/PG, estas últimas sea por vía oral sea por vía vaginal⁹⁹. Una ulterior consideración es aquella inherente a los efectos teratógenos¹⁰⁰. Después de varios años no se advierte, por motivos lógicos, una literatura con respecto a lo que pueda dar una respuesta satisfactoria¹⁰¹. Se ha referido un caso de sirenomelia¹⁰² después de la aplicación de RU486, aun si los mismos autores piensan que la malformación no se debe al antiprogestínico en cuanto se desarrolla en una fase muy precoz del embarazo (en la 4^a semana), mientras la toma del RU486 había pasado en la 5^a semana¹⁰³. Se ha señalado recientemente un *case report* de síndrome de bandas amnióticas después de RU486¹⁰⁴. Sin embargo, la *Empresa Italiana del Fármacosubraya* que “más allá de la relevancia científica y clínica de la discusión en mérito a la posible teratogenicidad del RU486, respecto a la cual sin embargo se mantiene una atenta vigilancia, el empleo de esta molécula en el aborto médico en asociacional misoprostol, cuyo riesgo teratógeno es sabido, rinde indispensablemente una conducta clínica de *follow up* activo de las mujeres sujetas a tal procedimiento y de los fracasos vinculados al tratamiento¹⁰⁵.

La consideración asumida por los ejecutores de la inducción química del abortocon RU486 en la fase precoz del embarazo es la siguiente: visto que la incidencia de los defectos en el nacimiento es de 2,5% por año en la población normal, no es posible determinar si las

malformaciones evidenciadas después de inducción abortiva pueden ser redirigidas a las pautas usadas o entran, en cambio, en la normal estadística general. Tales evidencias, sin embargo, tendrían que inducir a una mayor sobre los eventos adversos sucesivos a la aplicación de RU486 y misoprostol según la pauta aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2000: 600 mg de RU486 por os y, al 3^{er} día, 400 microgramos de misoprostol por vía oral en mujeres embarazadas entre el 49^o día de amenorrea (7^a semana). Los eventos adversos registrados han sido: náusea (36-67%), diarrea (8-23%), cefalea (13-32%), vértigo (12-37%), vómito (13-34%), fiebre (4-37%). Los resultados han sido aún más preocupantes, a la luz de un reciente *report*¹⁰⁸ sobre los eventos adversos después del uso de RU486/misoprostol en la inducción abortiva en la fase precoz del embarazo. El objetivo del estudio ha sido poder determinar la mortalidad, la morbilidad y los eventos llamados “Centinela” correlativos al uso del RU486, así como para poder evaluar la calidad de la vigilancia del *marketing* por consideración al registro de los eventos adversos. El *report* registra 607 casos en los cuales se presentan eventos adversos de grado severo¹⁰⁹. Entre los eventos adversos más frecuentes se presentaron: hemorragias (n. 237) con un deceso, transfusiones (n. 68), 168 casos definidos como serios; infecciones (n. 66) con 7 *shocks* sépticos de los cuales 3 fatales, 4 tratamientos vitales y 43 tratamientos antibióticos por vía inyectable. Se practicaron 513 intervenciones quirúrgicas, de las cuales 235 fueron urgentes y 278 no urgentes: entre los casos urgentes, 17 intervenciones por embarazo extrauterino, con ruptura de trompa en 11 casos. Se han señalado 5 muertes maternas: 2 por sepsis, 1 por embarazo extrauterino, 1 por metrorragia y 1 por etiología desconocida. El *report* toma en consideración también los embarazos que siguieron: se han documentados 22 gestaciones con determinación del *outcome* fetal sólo en 13. En el ámbito de los 13 neonatos, 3 (23%) presentaban al nacer malformaciones serias. Al misoprostol se asocian anomalías si es usado en el primer trimestre del embarazo. En la literatura se registran casos de defectos de los huesos frontales y temporales en mujeres que habían usado misoprostol por vía oral o vaginal y casos de anomalías de los miembros, entre los cuales 4 también con diagnóstico de síndrome de Moebius¹¹⁰, de mujeres que habían asumido misoprostol por vía oral o vaginal entre la 4^a y la 12^a semana de amenorrea¹¹¹. Sin embargo en el *report* de Gary et al. se han referido 3 casos de anomalías fetales: síndrome de Moebius, defecto del tubo neural, oligomonodactilia-dismorfismo facial-meningoencefalocelo¹¹².

Pero la alarma ciertamente justificada se refiere a los decesos por choque séptico. Respecto a esto, es significativo el rápido sucederse de comunicaciones difundidas por la FDA en un tiempo extremadamente breve¹¹³: 9 de julio de 2005¹¹⁴; 4 de noviembre de 2005¹¹⁵; 17 de marzo

de 2006¹¹⁶; 10 de abril de 2006¹¹⁷; 29 de agosto de 2007¹¹⁸. En el 2005 la FDA señala 4 casos de muerte por sepsis después de toma de RU486, entre septiembre de 2003 y junio de 2005¹¹⁹. Otra señal de deceso por choque séptico es referida en Canadá siempre en el 2005¹²⁰. En el 2006 otras 2 notificaciones de decesos después de aborto químico con RU486, de las cuales una claramente atribuible al RU486. Recientemente ha sido publicado un caso ulterior de muerte por hemorragia de RU486¹²¹. En el último *report* de la FDA se han clasificado 6 decesos por sepsis a partir del 2000: 5 atribuibles al *C. sordellii* y uno al *Clostridium perfringens*¹²².

Antes de analizar las más recientes investigaciones sobre el asunto es oportuno recordar esquemáticamente las pautas en uso¹²³, en cuanto también al análisis de las varias posologías del RU486 y del misoprostol¹²⁴, así como de las modalidades de suministro (vía oral o vía vaginal)¹²⁵ se puede tener ulterior ayuda para la evaluación etiopatogénica de los decesos de *C. sordellii* referidos en la literatura. Según el Committee for Medicinal Products for Human Use del EMEA (European Medicines Agency) en los embarazos hasta el 63º día el suministro de RU486 con sucesiva aplicación de las PG por vía vaginal (gemeprost) conlleva efectos abortivos sobrepuestos. En cambio, por embarazos entre el 49º día, la aplicación de RU486 y misoprostol por vía oral no puede excluir la continuación del embarazo.

Se recuerdan, luego, los riesgos de infecciones fatales cuando, después de RU486 se aplica a nivel vaginal el misoprostol¹²⁶.

En base a los *report* de la FDA, las causas desconocidas de deceso son atribuibles a embarazos extrauterinos e infecciones de *C. sordellii*¹²⁷. Se han excluido posibles contaminaciones de *C. sordellii* de confección, sospechadas en cuanto los primeros decesos habían ocurrido todos en California y en un breve período (desde septiembre 2003 hasta junio 2005). Se ha hipotizado sobre mecanismos etiopatogénicos por los decesos de *C. sordellii*. Un primer estudio¹²⁸ ha analizado con detalle los 4 decesos asociados a infección de *C. sordellii* antes de los 7 días de la inducción del aborto en fase precoz de embarazo. Los aspectos clínicos y los cuadros patológicos revelados resultan semejantes a los otros 10 casos de infección de *C. sordellii* de las vías genitales, referidos en la literatura¹²⁹, caracterizados principalmente por ausencia de fiebre, leucocitosis, hemoconcentración, taquicardia, hipotensión y evidente edema de los tejidos, con decurso muy rápido y deceso. Es significativo lo referido en el artículo de Green et al.¹³⁰: “Los aspectos particularmente preocupantes que han caracterizado estos eventos (mujeres jóvenes y de buena salud, pauta abortiva cumplida aparentemente con éxito,

síntomas asociados a la insurgencia de las infecciones poco significativos: ausencia de fiebre y presencia de calambre, comunes después de este tipo de pautas abortivas, muerte acaecida en tiempos rápidos) deben necesariamente alertar a los clínicos respecto a la insurgencia de un cuadro potencialmente letal”¹³¹.

Algunos autores¹³² piensan que el uso del RU486 reduce las defensas del organismo predisponiéndolo a la infección letal. La motivación sería referible a la potente acción de competencia inhibitoria, desarrollada por el RU486, en referencia a los receptores glicocorticoides. El RU486 bloquea las respuestas hormonales al estrés y aumenta los efectos también letales. Se pensaría en un estado de reducida defensa inmunitaria. Cofactor en la base de la infección podría ser también el tejido necrótico al interior del útero. Se hipotetiza el siguiente mecanismo: el bloqueo de receptores para la P conlleva la necrosis del embrión y de la decidua¹³³. La presencia de tejido necrótico en el útero representa un substrato anaeróbico ideal para el desarrollo y la multiplicación del *C. sordellii*. Otra posible causa de muerte se debería al suministro de misoprostol por vía vaginal, en condiciones de frustrada esterilidad y con dilatación del canal cervical que predispondría a las mujeres a las infecciones de *C. sordellii*¹³⁴. Una ulterior consideración es que el riesgo de aborto incompleto es más elevado en las mujeres que usan bajas dosis de RU486 y sin PG, por lo cual E. Baulieu recomienda el uso sistemático de 600 mg de RU486 seguido por el misoprostol por os entre el 49º día de embarazo o por vía vaginal hasta el 63º día, y siempre con cobertura antibiótica¹³⁵. En otro estudio se está conforme con el suministro profiláctico de los antibióticos¹³⁶. Sin embargo, se expresan también las perplejidades en mérito al uso profiláctico de los antibióticos en cuanto no habría evidencias directas para la prevención de la infección de *C. sordellii*¹³⁷. Se han usado otras pautas para la inducción del aborto en el primer trimestre de embarazo¹³⁸, pero sobre su eficacia y seguridad nada se ha establecido todavía por la FDA.

La evidencia de decesos después de un aborto químico ha puesto el interrogativo acerca de la seguridad del RU486 respecto al aborto quirúrgico¹³⁹. Confrontando el riesgo de mortalidad entre aborto químico y aborto quirúrgico, en la misma fase de embarazo, se deduce que el riesgo de mortalidad por aborto químico (1/100.000) es cerca de 10 veces superior respecto al riesgo de mortalidad por aborto quirúrgico (0,1/100.000)¹⁴⁰. Una reciente *review* no ha revelado casos de choque séptico atribuible al *C. sordellii* después de un aborto quirúrgico¹⁴¹.

c) Eventos adversos en la inducción del aborto en fase avanzada de embarazo. La interrupción del embarazo, llamada “aborto

terapéutico”, se realiza en el segundo trimestre de embarazo con métodos quirúrgicos (dilatación de la cervix uterina y vaciamiento) o con métodos químicos (administración de PG). El uso del RU486 sería incentivado en la inducción del aborto en la fase tardía del embarazo en cuanto reduciría el tiempo necesario entre aplicación de PG y parto abortivo, que normalmente se verifica después de 36-48 horas¹⁴². Es del caso mencionar también el riesgo de ruptura del útero en las mujeres con precedente cesárea¹⁴³.

d) Eventos adversos en la contracepción de emergencia (CE). El suministro de RU486 en la así llamada CE se sirve en posologías bastante distintas que varían en las diversas experimentaciones efectuadas (10-600 mg). Los efectos están más o menos sobrepuestos con la CE a base de sólo estrógenos en altas dosis o con progestínicos¹⁴⁴. Náusea, vómito, dolor de mama, representan los principales efectos colaterales, en los cuales se asocia, en el 13% de los casos, retraso en la aparición del flujo menstrual¹⁴⁵. También en lo que respecta a las experimentaciones en la CE, se recomienda no usar el RU486 en mujeres con déficit crónico suprarrenal¹⁴⁶, así como en los casos de insuficiencia renal, insuficiencia hepática y malnutrición. Las razones son atribuibles a la metabolización hepática de la molécula y excreción con las heces. En la insuficiencia renal severa se podría verificar una acumulación de RU486. En la malnutrición se aconseja asumir una cantidad menor¹⁴⁷.

Citas

¹ La traducción del italiano ha sido hecha por el Dr. P. Pietro Magliozzi, Profesor del Programa de Estudios Médicos Humanísticos de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

² La sigla de identificación en las primeras experimentaciones era RU38486, donde RU estaba por Roussel Uclaf, la empresa productora. Sucesivamente la molécula ha sido indicada con la sigla RU486.

³ La denominación química es 11 β -*p*-(Dimethylamino)phenyl-17 β -hydroxy-17 α -propynyl-4,9-estradiene-3-one. La fórmula empírica es C₂₉H₃₅NO₂. Derivado 19-norsteroido, con peso molecular de 429.6, la molécula se caracteriza por la presencia en C11 β de cadenas que le atribuye las propiedades antagonistas hacia la progesterona y los

glucocorticoides. Es insoluble en agua y, cuando se suministra por vía oral, se disuelve rápidamente en los jugos gástricos.

⁴ El RU486 es comercializado con el nombre de Mifegyne® en Austria, Bélgica, China, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Grecia, Israel, Luxemburgo, Noruega, Nueva Zelanda, Holanda, Rusia, España, Sudáfrica, Suecia, Suiza. En Gran Bretaña también como MT Pill® y en Rusia Pencroftonum®. En India Mifegest® y en Estados Unidos Mifeprex®.

⁵ Sitruk-Ware R., Spitz i.M. Pharmacological properties of RU486: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception*. 2003; 68: 409-420.

⁶ *Ibíd.*

⁷ Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19: 547-553; Lakha F., Ho P.C., Van der Spuy Z.M. et al. A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of RU486 and progesterone-only pill (levonorgestrel). *Hum Reprod*. 2007; 22: 2428-2436; Pei K., Xiao B., Jing X. et al. Weekly contraception with RU486. *Contraception*. 2007; 75: 40-44.

⁸ Cheng L., Gulmezoglu A.M., Van Oel C.J. et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3: CD001324.

⁹ Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S. et al. Effect of RU486 for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 1381-1387.

¹⁰ Para el tratamiento del síndrome de Cushing de origen paraneoplásico, en Italia el RU486 ha sido incluido en el elenco de las medicinas otorgables a total cargo del Servicio Sanitario Nacional según el art. 1, coma 4, del DL n.º 536 del 21 de octubre de 1996, convertido por la ley el 23 de diciembre de 1996, n.º 648 (Gaceta Oficial n.º 51 del 3 de marzo de 1999, pág. 24). Según el Oficio Experimentaciones Clínicas de la Empresa Italiana del Fármaco, no ha sido registrado algún pedido de utilización del RU486, otorgable a total cargo del SSN, según la ley 648/96 con indicación terapéutica "Síndrome de Cushing de origen paraneoplásico".

¹¹ Chu J.W., Matthias D.F., Belanoff J. et al. Successful long-term treatment of refractory Cushing's syndrome with high-dose RU486 (RU486). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3568-3573; Newfield

R.S., Spitz I.M., Isacson C. et al. Long-term RU486 (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 399-404.

¹² Poole A.J., Li Y., Kim Y. et al. Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science.* 2006; 314: 1467-1470.

¹³ Tang O.S., Ho P.C. Clinical applications of RU486. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22: 655-659.

¹⁴ Weingertner A.S., Hamid D., Baldauf J.J. et al. Utilisations actuelles et potentielles de la mifépristone en gynécologie-obstétrique et dans les autres disciplines médicales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004; 33: 692-702.

resistentes de la cervix uterina¹⁵; tumor de la próstata¹⁶; depresión psicótica¹⁷; inmunodeficiencia de HIV-1¹⁸; meningioma¹⁹; depresión post-aborto médico y quirúrgico²⁰; depresión bipolar²¹; leiomiomas²².

¹⁵ Kamradt M.C., Mohideen N., Vaughan, A.T. RU486 increases radiosensitivity and restores apoptosis through modulation of HPV E6/E7 in dexamethasone-treated cervical carcinoma cells. *Gynecol Oncol.* 2000; 77: 177-182.

¹⁶ Liang Y., Eid M.A., El Etreby F. et al. RU486-induced secretion of transforming growth factor beta1-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Int J Oncol.* 2002; 21: 1259-1267.

¹⁷ De Battista C., Belanoff J., Glass S. et al. RU486 versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. *Biol Psychiatry.* 2006; 60: 1343-1349; Keller J., Schatzberg A.F. Reply: clinical and biological effects of RU486 treatment for psychotic treatment. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2795-2797.

¹⁸ Schafer E.A., Venkatachari N.J., Ayyavoo V. Antiviral effects of RU486 on human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1): Targeting Vpr and its cellular partner, the glucocorticoid receptor (GR). *Antiviral Res.* 2006; 72: 224-232.

¹⁹ Spitz I.M., Grunberg S.M., Chabbert-Buffet N. et al. Management of patients receiving long-term treatment with RU486. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1719-1726; Grunberg S.M., Weiss M.H., Russell C.A. et al. Long-Term administration of RU486 (RU486): clinical tolerance

during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.* 2006; 24: 727-733.

²⁰ Sit D., Rothschild A.J., Creinin M.D. et al. Psychiatric outcomes following medical and surgical abortion. *Hum Reprod.* 2007; 22: 878-884.

²¹ U.S. National Institutes of Health, <http://www.clinicaltrials.gov/ct>

²² Koivisto-Korander R., Leminen A., Heikinheimo O. RU486 as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 512-514.

²³ Heikinheimo O., Kekkonen R., Lahtenmaki P. The pharmacokinetics of RU486 in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogestin action. *Contraception* 2003; 68: 421-426.

²⁴ Strauss J.F., Barbieri R.L. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology, and clinical management. 5th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: 125-174.

²⁵ Evans R.M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science.* 1988; 240: 889-895.

²⁶ Giangrande P.H., Kimbrel E.A., Edwards D.P. et al. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol.* 2000; 20: 3102-3115.

²⁷ Wagner B.L., Norris J.D., Knotts T.A. et al. The nuclear corepressors NCoR and SMRT are key regulators of both ligand- and 8-bromo-cyclic AMP-dependent transcriptional activity of the human progesterone receptor. *Mol Cell Biol.* 1998; 18: 1369-1378; Liu Z., Auboeuf D., Wong J. et al. Coactivator/corepressor ratios modulate PR-mediated transcription by the selective receptor modulator RU486. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2002; 99: 7940-7944; Smith C., O'Malley B.W. Coregulator functions: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev.* 2004; 25: 45-71.

²⁸ Christin-Maitre S., Bouchard P., Spitz I.M. Drug therapy: medical termination of pregnancy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 946-956.

- ²⁹ Milgrom E., Atger M., Baulieu E.E. Progesterone in uterus and plasma. Progesterone receptor (s) in guinea pig uterus cytosol. *Steroids*. 1970; 16: 741-754.
- ³⁰ Jensen E.V., Jacobson H.I., Smith S. et al. The use of estrogen antagonists in hormone receptor studies. *Gynecol Invest*. 1972; 3: 108-123.
- ³¹ Janne O., Kontula K., Luukkainen T. et al. Oestrogen-induced progesterone receptor in human uterus. *J Steroid Biochem*. 1975; 6: 501-509.
- ³² Tseng L. Physiologic changes in binding and metabolism of estradiol and progesterone in human endometrium during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol Annu*. 1979; 8: 1-17.
- ³³ Mangal R.K., Wiehle R.D., Poindexter A.N. et al. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997; 63: 195-202.
- ³⁴ Conneely O.M., Jericevic B.M., Lydon J.P. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2003; 8: 205-214.
- ³⁵ Hazzard T.M., Pinckard K.L., Stormshak F. Impact of chronic treatment of ewes with estradiol-17beta or progesterone on oxytocin receptor gene transcription and ovarian oxytocin secretion. *Bio Reprod*. 1998; 59: 105-110.
- ³⁶ Strauss. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology, and clinical management...
- ³⁷ Christin-Maitre. Drug therapy: medical termination of pregnancy...
- ³⁸ Moguilewsky M., Philibert D. Biochemical profile of RU486, in Baulieu E.E., Segal S.J. (a cura di), *The antiprogestin steroid RU486 and human fertility control*. New York: Plenum Press, 1985, pág. 87-97.
- ³⁹ Slayden O.D., Nayak N.R., Burton K.A. et al. Progesterone antagonists increase androgen receptor expression in the rhesus macaque and human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2668-2679.

⁴⁰ Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*. 2003; 68: 981-993.

⁴¹ Elger W., Bartley J., Schneider B. et al. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids*. 2000; 65: 713-723.

⁴² La acción antagonista del asoprisnil es estudiada para que pueda desarrollar también una acción terapéutica, como en el caso de los leiomiomas uterinos. Cf.: Wang J., Ohara N., Wang Z. et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGFβ3 and their receptors in cultured uterine leiomyoma cells. *Human Reprod*. 2006; 21: 1869-1877.

⁴³ Chabbert-Buffett N., Meduri G., Bouchard P. et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonist: mechanism of action and clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2005; 3: 293-307.

⁴⁴ Negro-Vilar A. New progestins and potential actions. *J Soc Gynecol Invest*. 2000;7: S53-S54.

⁴⁵ Klein-Hitpass L., Cato A.C.B., Henderson D. et al. Two types of antiprogestins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. *Nucleic Acids Res*. 1991; 19: 1227-1233.

⁴⁶ Beck C.A., Weigel N.L., Moyer M.L. et al. The progesterone antagonist RU486 acquires agonist activity upon stimulation of cAMP signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1992;90: 4441-4445.

⁴⁷ Fuhrmann U., Beekman J., Chwalisz K. et al. Molecular characterization of a novel class of highly selective and potent antiprogestins. Progesterone, progestins and antiprogestins in the next millennium, Jerusalem, Israel, August 31-September 3. Program and Abstracts, 1999: 42.

⁴⁸ Spitz. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview...

⁴⁹ Croxatto H.B. RU486 for luteal phase contraception. *Contraception*. 2003; 68: 483-488.

⁵⁰ Gemzell-Danielsson K., Mandl I., Marions L. Mechanisms of action of RU486 when used for emergency contraception. *Contraception*. 2003; 68: 471-476.

⁵¹ El desarrollo de la investigación sobre el RU486 para la interrupción del embarazo se ha tenido a partir de 1982, cuando Etienne Baulieu presenta a la *Académie des Sciences* los efectos sobre la interrupción del ciclo menstrual y del embarazo en fase precoz: *RU-486 is a steroid which possesses a great affinity for the progesterone receptor, does not have a progesterone activity, but is indeed a strong antagonist of progesterone effects in animals. Oral administration induces the interruption of the luteal phase of the menstrual cycle and that of early pregnancy in women. Its mode of administration and its properties enable us to envisage a new methodology for menstrual cycle regulation and human birth control*, in Herrmann W., Wyss R., Riondel A. et al. The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy. *CR Seances Acad Sci. III* 1982; 294: 933-938.

⁵² Murray S., Muse K. RU486 and first-trimester abortion. *Clin Obstet Gynecol*. 1996;

39: 474-485.

⁵³ El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1. Ejerce una acción citoprotectora sobre mucosa gastrointestinal, reforzando la integridad de la barrera mucosa en correspondencia de sustancias lesivas. Las indicaciones son: tratamiento de la gastroduodenopatía ulcerosa por fármacos (FANS), úlceras gástricas y duodenales. La administración de las comprimidas es por vía oral y la confección individual contiene 50 comprimidas. El misoprostol es comercializado en Italia con las denominaciones de Cytotec® y Misodex®. Después de su uso, el misoprostol se convierte en el hígado (*first pass* hepático) en la forma activa. El máximo nivel plasmático es alcanzado en 12 minutos y en 60 minutos si se consume después de la comida. La vida media es de 20-40 minutos. La excreción de los metabolitos pasa por la mayor parte (~70%) con las orinas y con las heces. La administración sublingual incrementa el máximo nivel de concentración hemática, mientras la administración por vía vaginal prolonga en cambio la persistencia. Cf.: Aronsson A., Fiala C., Stephansson O. et al. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod*. 2007; 22: 1912-1918.

⁵⁴ Henderson J.T., Hwang A.C., Harper C.C. et al. Safety of RU486 abortions in clinical use. *Contraception*. 2005; 72: 175-178.

⁵⁵ Li T.C., Dockery P., Thomas P. et al. The effects of progesterone receptors blockade in the luteal phase of normal fertile women. *Fertil Steril*. 1988; 50: 732-742.

⁵⁶ Liu J.H., Garzo G., Morris S. et al. Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of antiprogesterone RU486. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 1135-1140.

⁵⁷ Luukkainen T., Heikinheimo O., Haukkamaa M. et al. Inhibition of folliculogenesis and ovulation by the antiprogesterone RU486. *Fertil Steril*. 1988; 49: 961-963.

⁵⁸ Spitz I.M., Bardin C.W. RU486 (RU486), a modulator of progestin and glucocorticoid action. *NEJM*. 1993; 329: 404-412.

⁵⁹ Swahn M.L., Bygdeman M. The effect of the antiprogesterone RU486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988; 95: 126-134.

⁶⁰ Moguilewsky. Biochemical profile of RU486 ...

⁶¹ Bertagna X., Basin C., Picard F. et al. Peripheral antiglucocorticoid action of RU486 in man. *Clin Endocrinol*. 1988; 28: 537-541.

⁶² Gaillard R.C., Riondel A., Muller AF. et al. RU486: a steroid with antiglucocorticoid activity that only disinhibits the human pituitary-adrenal system at a specific time of day. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1984; 81: 3879-3882.

⁶³ Foldesi I., Falkay G., Kovacs L. Determination of RU486 (RU486) in blood by radioreceptor assay; a pharmacokinetic study. *Contraception* 1996; 54: 27-32.⁶⁴ El suministro de 600 mg, en asunción única, es el aprobado por la FDA para la interrupción del embarazo en fase precoz.⁶⁵ Heikinheimo O. The pharmacokinetics of RU486 in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterone action...⁶⁶ Heikinheimo O., Kontula K., Croxatto H. et al. Plasma concentration and receptor binding of RU486 and its metabolites in human. *J Steroid Biochem*. 1987; 26: 279-284.⁶⁷ Heikinheimo O., Haukkamaa M., Lahteenmaki P. Distribution of RU486 and its demethylated metabolites in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68: 270-275.

⁶⁸ Philibert D., Moguilewsky M., Mary I. et al. Pharmacological profile of RU486 in animals. In: Baulieu EE, Segal SJ. editors. The antiprogesterin steroid RU486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, pág. 49-68.

⁶⁹ El citocromo P450 (CYP450) es un sistema dedicado a la transformación química de las moléculas. Cada enzima perteneciente al sistema CYP450 es clasificado con una sigla y aquello considerado implicado en el metabolismo del RU486 es el CYP450-3A4.

⁷⁰ Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. RU486. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*. 1993; 45: 384-409.

⁷¹ Heikinheimo O., Ranta S., Grunberg S. et al. Alterations in the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes-consequences of long-term RU486 treatment. *Metabolism*. 1997; 46: 292-296.

⁷² El RU486 y sus metabolitos pueden ser medidos en el suero con técnica HPLC hasta 6-7 días después del suministro y con técnica RIA hasta 10 días.

⁷³ En la sangre fetal los niveles de aldosterona resultan aumentados entre 4-24 horas de administrarse al dosaje de 600 mg.

⁷⁴ Hill N.C., Selinger M., Ferguson J. et al. Transplacental passage of RU486 and its influence on maternal and fetal steroid concentrations in the second trimester of pregnancy. *Hum Reprod*. 1991; 6: 458-462.

⁷⁵ <http://www.fda.gov/oc/ohrt/ru486/ru486.html>
<http://www.fda.gov/oc/ohrt/ru486/ru486.html>

⁷⁶ Deraedt R., Vannier B., Fournex R. Toxicological study on RU486. In Baulieu EE, Segal S.J. (a cura di), The antiprogesterin steroid RU486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, pág. 123-126.

⁷⁷ Ost A. New data on the hormonal requirements of the pregnant rabbit: partial pregnancies and fetal abnormalities after treatment with a hormonal antagonist at subabortifacient doses. *CRAcad Sci*. 1986; 303 (series III, no. 7): 281-284.

⁷⁸ Van der Schoot P., Baumgarten R. Effects of treatment of male and female rats in infancy with RU486 on reproductive function in adulthood. *J Reprod Fertil.* 1990; 90: 255-266.

⁷⁹ aiFa. Guida all'uso dei farmaci (Guía al uso de los fármacos). 11 novembre 2006, n° 3.

⁸⁰ Ninguna información disponible. El productor aconseja suspender el amamantamiento por al menos 14 días después de su uso.

⁸¹ Laue L., Lotze M.T., Chrousos G.P. et al. Effect of chronic treatment with the glucocorticoid antagonist RU486 in man: toxicity, immunological and hormonal aspects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1474-1480.

⁸² Grunberg S.M., Weiss M.H., Spitz I.M. et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent RU486. *J Neurosurg.* 1991; 74: 861-866.

⁸³ Perrault D., Eisenhauer E.A., Pritchard K.I. et al. Phase II study of the progesterone antagonist RU486 in patients with untreated metastatic breast carcinoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2709-2712.

⁸⁴ Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. et al. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone RU486 (RU486). *Fertil Steril.* 1996; 65: 23-28.

⁸⁵ Murphy A.A., Morales A.J., Kettel L.M. et al. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril.* 1995; 64: 187-190.

⁸⁷ Heikinheimo O. Alterations in the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes—consequences of long-term RU486 treatment...

⁸⁸ Youssef J.A., Badr M.Z. Hepatocarcinogenic potential of the glucocorticoid antagonist RU486 in B6C3F1 mice: effect on apoptosis, expression of oncogenes and the tumor suppressor gene p53. *Mol Cancer.* 2003; 2: 3.

⁸⁹ Ulmann A., Silvestre L., Chemama L. et al. Medical termination of early pregnancy with RU486 (RU486) followed by a prostaglandin analogue. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 278-283. ⁹⁰ Nombre comercial Nalador®. ⁹¹ Lefebvre Y., Proulx L., Elie R. et al. The effects of RU38486 on cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 61-65; Henshaw R.C., Templeton A.A. Pre-operative cervical

preparation before first trimester vacuum aspiration: a randomized controlled comparison between gemeprost and RU486 (RU486). *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98: 1025-1030.

⁹² Pensamos que pueden existir significativas dudas al respecto. La experiencia de las pérdidas hemáticas, desde formas leves hasta las con francos caracteres hemorrágicos, resulta ser siempre frustrante y de difícil integración de parte de las mismas mujeres. En efecto, la experiencia clínica sugiere cómo es extremadamente influenciable y subjetivo el juicio respecto a la cuantificación de la entidad de las pérdidas hemáticas.

⁹³ Urquhart D.R., Templeton A.A., Shinewi F. et al. The efficacy and tolerance of RU486 and prostaglandin in termination of pregnancy of less than 63 days gestation; UK multicenter study—final results. *Contraception.* 1997; 55: 1-5.

⁹⁴ Miech R.P. Pathopharmacology of excessive hemorrhage in RU486 abortions. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 2002-2007.

⁹⁵ Al-Hijji J., Andolf E., Laurini R. et al. Nitric oxide synthase activity in human trophoblast, term placenta and pregnant myometrium. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1: 51.

⁹⁶ Freedman J.E., Loscalzo J., Barnard M.R. et al. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J Clin Invest.* 1997; 100: 350-356.

⁹⁷ Simon D.I., Stamler J.S., Jaraki O. et al. Antiplatelet properties of protein S-nitrosothiols derived from nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 791-799.

⁹⁸ Peyron R., Aubeny E., Targosz V. et al. Early termination of pregnancy with RU486 (RU486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1509-1513; Spitz I.M., Bardin C.W., Benton L. et al. Early pregnancy termination with RU486 and misoprostol in the United States. *NEJM.* 1998; 338: 1241-1247.

⁹⁹ Knudsen U.B. First trimester abortion with RU486 and vaginal misoprostol. *Contraception.* 2001; 63: 247-250.

¹⁰⁰ Estudios practicados sobre animales han evidenciado efectos teratógenos sobre conejos con deformidad del cráneo y no revelado en otras especies. Cf.: Jost. New data on the hormonal requirements of the pregnant rabbit: partial pregnancies and fetal abnormalities after treatment with a hormonal antagonist at subabortifacient doses...;

Sitruk-Ware. Pharmacological properties of RU486: toxicology and safety in animal and human studies...

¹⁰¹ Sitruk-Ware R., Davey A., Sakiz E. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy (correspondence). *Lancet*. 1998; 352: 323.

¹⁰² La sirenomelia es una rara malformación letal, caracterizada por la asociación de graves anomalías de la parte caudal del feto: miembro inferior único, con varios niveles de implicación, fémur de único a separado en el mismo revestimiento cutáneo, presencia de dos pies (sirena sín-pode), un pie (sirena monopode), o ausencia de los pies (sirena ectromélica); anomalías urogenitales, con agenesia renal bilateral, ausencia del tracto de salida y ausencia de los genitales externos; ano inperforado; agenesia sacro-coccígea. Todas estas malformaciones juntas representan la forma extrema de secuelas por regresión caudal. Entre las malformaciones asociadas descritas han sido relacionadas aquellas de la asociación VATER (aplasia radial, atresia traqueo-esofágica), cardiopatía y espina bífida. Esta malformación tiene una prevalencia cercana a 1 por 100.000 natos y generalmente es esporádica. se han descritos casos familiares excepcionales (acceso del 3.12.2007, a: <http://www.orpha.net/static/IT/sirenomelia.html>)

¹⁰³ Pons J.C., Imbert M.C., Elefant E. et al. Development after exposure to RU486 in early pregnancy (correspondence). *Lancet*. 1991; 338: 763.

¹⁰⁴ Es una anomalía destructiva asimétrica que puede implicar cualquiera estructura fetal en particular respecto a los miembros. [...] La incidencia es cercana a 1/48.500 natos vivos. Cuando pasa la ruptura del amnios en época precoz se puede observar onfalócele, espina bífida, severa escoliosis, defectos del rostro, gastrosquisis, ectopia cordis, amelia, etc. Hasta configurar la *Limb Body Wall Complex*. Cuando la ruptura pasa tarde puede determinar sólo constricción y/o amputación de parte de los artos, <http://www.dimed.com/specialista/secure/database/Indexdb.aspx>.

¹⁰⁵ AIFA. RU486: eficacia y seguridad de un fármaco que no existe... profundización sobre la acción combinada RU486/PG, en particular por lo que atañe a la influencia que pueda tener sobre la morfología embrio-fetal¹⁰⁶.

¹⁰⁶ Jost. New data on the hormonal requirements of the pregnant rabbit: partial pregnancies and fetal abnormalities after treatment with a hormonal antagonist at subabortifacient doses...

¹⁰⁷ Stewart F.H., Wells E.S., Flinn S.K. et al. Early medical abortion: issues for practice, UCSF Center for Reproductive Health Research & Policy: San Francisco, California 2001.

¹⁰⁸ Gary M.M., Harrison D.J. Analysis of Severe Adverse Events related to the use of RU486 as an abortifacient. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 191-197.

¹⁰⁹ El grado de severidad de los eventos es derivado por la *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events*, según la siguiente clasificación: grado 1 (baja), grado 2 (moderada), grado 3 (severa), grado 4 (tratamiento vital), grado 5 (muerte vinculada a un evento adverso).

¹¹¹ Creinin M.D. Early medical abortion with RU486 and other agents: overview and guidelines. National Abortion Federation 2002.

¹¹⁰ El síndrome de Moebius es una enfermedad rara por etiología desconocida, cuya característica principal es la parálisis del rostro congénita. El ausente o reducido desarrollo del nervio facial causa anomalías de los músculos faciales y del hueso maxilar. Sobre todo son afectados el VI y el VII nervios cránicos. Además los pacientes pueden presentar malformaciones de los miembros. El retraso mental está presente en cerca del 10% de los casos. La mayor parte de los casos son situaciones aisladas, sin una particular historia familiar. Los neonatos tienen problemas de succión y pueden necesitar de biberones especiales para garantizar una alimentación adecuada. El estrabismo es generalmente corregible quirúrgicamente. Los pacientes pueden beneficiarse con fisioterapia y logoterapia para mejorar la motilidad gruesa, la coordinación y el control del lenguaje y de la alimentación. Las deformidades de los miembros y de la mandíbula pueden corregirse con el tratamiento quirúrgico. Se han descrito más de 100 casos. El síndrome puede ser considerado uno de aquellos de más amplio espectro entre los síndromes que implican la ausencia de desarrollo del rostro y de los miembros. En Orphanet. Anuario Orphanet-Italia delle malattie rare. Orphanet 2005: 577.

¹¹² Gary. Analysis of severe adverse events related to the use of RU486 as an abortifacient...

¹¹³ FDA, <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RU486/default.htm>

¹¹⁴ *Ibíd.*

¹¹⁵ *Ibíd.*

¹¹⁶ *Ibíd.*

¹¹⁷ *Ibíd.*

¹¹⁸ *Ibíd.*

¹¹⁹ *Ibíd.*

¹²⁰ Murray S., Woollorton E. Septic shock after medical abortions with RU486 (Mifeprex, RU486) and misoprostol. *CMAJ* 2005; 173: 485.

¹²¹ Lo Woei C., Su-Peng Y., Ching-Yun H. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to RU486 in a patient of medical termination in early pregnancy. *Ann Hematol.* 2007; 86: 385-386.

¹²² FDA. Questions and Answers on Mifeprex.
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RU486/qa2007.htm>

¹²³ El RU486 ha sido puesto por la OMS entre los fármacos esenciales para la saludreproductiva. Sin embargo, como se deduce del texto original, el uso del RU486 y del misoprostol tiene que considerarse subordinado al respeto de la legislación de la nación y donde sea culturalmente aceptado (where permitted under national law and where culturally acceptable). Además, se pide que el RU486 y el misoprostol sean suministrados bajo control médico (requieres close medical supervision), in WHO. Essential medicines for reproductive health: guiding principles for their inclusion on national medicines lists. March 2007.

¹²⁴ En la literatura son referidas pautas que se basan también en el suministro al mismo tiempo de RU486-misoprostol o de misoprostol después de 6-8 horas del RU486, con resultados abortivos sobrepuestos a aquellos con misoprostol después de 24 horas. Cf.: Creinin M.D., Schreiber C.A., Bednarek P. et al. RU486 and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion. A randomized controller trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 885-894. Otros estudios, en cambio, no confirman lo dicho. Cf.: Guest J., Chien P.F., Thomson M.A. et al. Randomized controller trial comparing the efficacy of same-day administration of RU486 and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG.* 2007; 114: 207-215.

¹²⁵ En EE.UU. y en Francia se puede recurrir al aborto químico con RU486 hasta el 49° día de la última menstruación. En Gran Bretaña y Suecia hasta el 63° día. El RU486 es suministrado a 600 mg en EE.UU., Francia, Gran Bretaña y Suecia. En Gran Bretaña y Suecia se usa como prostaglandina el gemeprost por vía vaginal; en Francia el misoprostol por vía vaginal u oral, y también el gemeprost.

¹²⁶ <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/14413407en.pdf>

¹²⁷ El *Clostridium sordellii* es una bacteria anaeróbica que en raros casos produce toxinas rápidamente fatales. Raras infecciones de *Clostridium sordellii* pueden pasar después de partos vaginales o por cesárea (endometritis), sucesivamente a episiotomía, así como después de abortos médicos. Se pueden verificar raramente infecciones después de intervenciones quirúrgicas en pelvis, abdominales o de tipo ortopédico. Puede estar presente en las infecciones profundas del cutis. De igual manera raramente se encuentra en el aparato genital femenino, y también en el aparato digestivo, sobre todo a nivel rectal, sin manifestar alguna sintomatología ni infecciones en cuanto no produce toxinas. En efecto, esta colonización no es motivo de algún problema para la salud de la mujer. La acción tóxica del *Clostridium sordellii* es desarrollada por las toxinas definidas: *lethal toxin* (TcsL) y *hemorrhagic toxin* (TcsH). Estas toxinas interactúan en el desencadenar los dramáticos efectos letales por infección de *Clostridium sordellii*, que es causa también de neumonía, endocarditis, peritonitis, artritis, úlceras corneales y mionecrosis. Se piensa que la acidez vaginal puede acentuar los efectos citopáticos de las toxinas letales. Estudios in vitro han demostrado una cierta sensibilidad a los antibióticos (penicilinas, ampicilina, eritromicina, rifampicina, tetraciclina, clindamicina, metronidazolo, ...). No hay datos clínicos sobre el uso de inmunoglobulinas o anticuerpos específicos frente a las toxinas letales para el tratamiento de las infecciones.

¹²⁸ Fischer M., Bhatnagar J., Guarner J. et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2352-2360.

¹²⁹ McGregor J.A., Soper D.E., Lovell G. et al. Maternal deaths associated with *Clostridium sordellii* infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 987-995; Hogan S.F., Ireland K. Fatal acute spontaneous endometritis resulting from *Clostridium sordellii*. *Am J Clin Pathol.* 1989; 92: 128.

¹³⁰ Greene M.F. Fatal infections associated with RU486-induced abortion. *NEJM.* 2005; 353: 2317-2318.

¹³¹ Cit. en: AIFA. RU486: eficacia e sicurezza di un farmaco che non c'è... ¹³² McGregor J.A., Equiles O. Risks of RU486 abortion in context. *Contraception*. 2005; 72: 393. ¹³³ Nelson R. RU486 linked to lethal toxic shock syndrome *The Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 11. ¹³⁴ Baulieu E.E. Deaths from *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1645. ¹³⁵ Sicard D. Deaths from *Clostridium sordellii* after medical abortion. *NEJM* 2006;354: 1646.

¹³⁶ *Ibíd.*

¹³⁷ ACOG. Clinical management guidelines of obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 871-872; Fischer M., Reagan S., Zaki S.R. Deaths from *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1647.

¹³⁸ Kulier R., Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J. et al. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 1: CD002855.

¹³⁹ Aun si no están referidos en la literatura científica, han sido registrados otros decesos atribuibles al uso del RU486/misoprostol o muy sospechosos por etiopatogénesis al abortoquímico practicado.

¹⁴⁰ Greene M.F. Fatal infections associated with RU486-induced abortion. *NEJM* 2005; 353: 2317-2318. ¹⁴¹ Fischer M. *Clostridium sordellii* toxic shock syndrome following medical abortion. Center for Drug Evaluation and Research, <http://www.fda.gov/cder/meeting/clostridial/fisher.pdf>

¹⁴² Rodger M.W., Baird D.T. Pretreatment with RU486 (RU486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 41-45.

¹⁴³ U.S. National Institutes of Health... ¹⁴⁴ Sitruk-Ware. Pharmacological properties of RU486: toxicology and safety in animal and human studies...

¹⁴⁵ Von Hertzen H., Piaggio G., Ding J. et al. For the WHO Research Group on post-ovulatory methods of fertility regulation. Low dose RU486 and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet*. 2002; 360: 1803-1810.

¹⁴⁶ Sitruk-Ware R. Medical recommendations for the safe use of RU486. In: Coutinho EM, Spinola P. editors. *Reproductive medicine*.

A millenium review. London: Parthenon Publishing Group, 1999: pág. 288-99.

¹⁴⁷ Von Hertzen H., Piaggio G., Ding J. et al. For the WHO Research Group on post-ovulatory methods of fertility regulation. Low dose RU486 and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. Lancet. 2002; 360: 1803-1810.