

T
343

89114

 XOCHMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

EVALUACIÓN DEL USO INAPROPIADO DE MISOPROSTOL Y SUS
ANÁLOGOS EN MÉXICO

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
P R E S E N T A
MARTÍN DANIEL GUADARRAMA ATRIZCO
MATRÍCULA 202180989

COMITÉ TUTORIAL
TUTOR: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ
ASESOR: Dr. JAIME KRAVZOV JINICH
ASESOR M. EN C. ALMA ROSA CORTÉS ARROYO

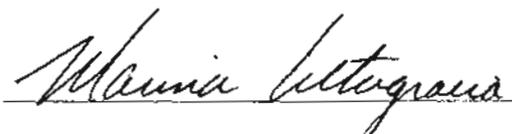
MÉXICO, D. F.

ENERO 2004

COMITÉ TUTORIAL

VoBo

TUTOR



Dra. Marina Altagracia Martínez

ASESOR



Dr. Jaime Kravzov Jinich

ASESOR



M. en C. Alma Rosa Cortés Arroyo

SINODALES

Presidente	Dra. Helgi Jung Cook
Secretaria	Dra. Marina Altagracia Martínez
Vocal	Dr. Camilo Rios Castañeda
Comisión de la Maestría	Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN	3
Objetivos	
II.- MARCO TEÓRICO	
2.1. Uso del misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo	6
2.1.1. Panorama global del aborto inducido	6
2.1.2. El aborto inducido en América Latina	8
2.1.2.1. Cifras sobre el aborto en América Latina	8
2.1.2.2. Métodos utilizados para la interrupción del embarazo	10
2.1.3. El aborto en México	11
2.1.3.1. El embarazo no deseado	11
2.1.3.2. La opinión de los mexicanos respecto al aborto	12
2.1.3.3. Marco legal del aborto en México	13
2.1.3.4. Datos del aborto en México	13
2.1.4. Estudios de uso del misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo	15
2.1.4.1. El estudio de Río de Janeiro, Brasil	15
2.1.4.2. El estudio de Fortaleza, Brasil	16
2.1.4.3. Otros estudios sobre uso de misoprostol	17
2.2. Características generales de las prostaglandinas	19
2.2.1. Estructura de las prostaglandinas	19
2.2.2. Biosíntesis de prostaglandinas	20
2.2.3. Catabolismo de las prostaglandinas	22
2.2.4. Efectos fisiológicos	22
2.2.5. Mecanismo de acción de las prostaglandinas	24
2.2.6. Aplicaciones terapéuticas de análogos de prostaglandinas	24
2.2.6.1. Dinoprostona (Pepridil)	24
2.2.6.2. Alprostadil (Caverject)	25
2.2.6.3. Latanoprost (Xalatan)	25
2.3. Características generales del misoprostol	26
2.3.1. Propiedades químicas y físicas	26
2.3.2. Farmacocinética	27
2.3.3. Farmacodinamia	27
2.3.4. Uso aprobado del misoprostol en la terapéutica de acuerdo con su registro sanitario: En el mundo y en México	28
2.3.4.1. Uso y toxicidad de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos(AINEs)	28
2.3.4.2. El misoprostol para el tratamiento y prevención de úlceras asociadas al uso de AINEs	28
2.3.5. Interacciones farmacológicas	29
2.3.6. Reacciones adversas.	29
2.3.6.1. Efectos adversos reportados y toxicidad aguda del misoprostol	30
2.3.6.2. Teratogénesis	31

2.4.	Uso del misoprostol en la práctica ginecoobstetricia	32
2.4.1.	Uso no aprobado de medicamentos	32
2.4.2.	Medicamentos utilizados para la interrupción del embarazo	34
2.4.2.1.	Antecedentes históricos	34
2.4.2.2.	Bases fisiológicas	35
2.4.2.3.	Fármacos utilizados para la inducción del aborto	36
2.4.3.	El uso de misoprostol para la interrupción legal del embarazo	37
2.4.4.	El uso de misoprostol para la inducción del trabajo de parto en el tercer trimestre del embarazo	39
2.4.5.	Otros usos del misoprostol en obstetricia	40
III.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
IV.-	HIPÓTESIS	43
V.-	METODOLOGÍA	44
5.1	Estimación de la población potencial de usuarios de misoprostol	44
5.2	Análisis de las ventas de misoprostol	45
5.3	Estudio de uso de misoprostol en un hospital general público de la delegación Iztapalapa	47
5.4	Búsqueda y análisis de información en foros de internet	51
5.5	Encuesta realizada a ginecólogos	53
VI.-	RESULTADOS	55
6.1	Estimación de la población potencial de usuarios de misoprostol	55
6.2	Análisis de las ventas de misoprostol	55
6.3	Estudio de uso de misoprostol en un hospital general público de la delegación Iztapalapa	62
6.4	Búsqueda y análisis de información en foros de internet	67
6.5	Encuesta realizada a ginecólogos	70
VII.-	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	73
VIII.-	CONCLUSIONES	85
IX.-	RECOMENDACIONES DERIVADAS DE ESTE ESTUDIO	88
X.	BIBLIOGRAFÍA	89
	ANEXOS	96

I.- INTRODUCCIÓN

El misoprostol es un medicamento que salió al mercado en diferentes países a mediados de los años ochenta y fue aprobado por los organismos correspondientes para el tratamiento y prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Pocos años después, el uso de este medicamento se extendió a la práctica obstétrica ya que, por tratarse de un análogo de la prostaglandina E₁, posee un efecto intrínseco sobre la contractilidad del útero y es a partir de los años noventa cuando surge la polémica en cuanto al uso del misoprostol en distintos ámbitos¹.

Existen diversos reportes y estudios que indican que en países donde el aborto es ilegal y existe poco control en la venta de los medicamentos, el misoprostol es utilizado como medio popular para la interrupción del embarazo²⁻⁴. Sin embargo, el misoprostol no es tan efectivo para la inducción del aborto como se cree popularmente y no es sorpresa que en Brasil una gran cantidad de mujeres que se automedicaron el misoprostol para este fin, hayan requerido asistir a un hospital para realizarse un legrado⁵⁻⁶. Además, si la mujer utiliza el misoprostol en el primer trimestre del embarazo y no logra su objetivo, al continuar con el embarazo existe la posibilidad de que el niño presente defectos congénitos como malformaciones faciales, malformaciones de las extremidades, defectos límbicos y del cráneo⁷⁻¹⁴.

Debido a que su indicación terapéutica no es como abortivo, la eficacia y seguridad para dicho fin no han sido establecidas y a la fecha existen reportes de efectos adversos graves como sangrado vaginal severo, shock, ruptura uterina e incluso muerte de la madre¹⁵⁻¹⁸. Considerando los problemas de salud pública que se pueden derivar de este uso ilegal del misoprostol, países como Brasil, Argentina y Chile han adoptado medidas para asegurar que el misoprostol se venda únicamente bajo prescripción médica y, en el caso de Argentina, existe la propuesta de evaluar la utilidad de este fármaco en obstetricia o bien, retirarlo del mercado¹⁹.

Existe la hipótesis de que la diseminación del uso de misoprostol como abortivo en la población de mujeres en edad reproductiva tuvo su origen en dos fenómenos: la publicación y difusión de las propiedades abortivas de este fármaco en revistas científicas y el uso del misoprostol por parte de los médicos para el manejo de un aborto incompleto, en sustitución de un legrado instrumental²⁰. A pesar de que el misoprostol está contraindicado en mujeres embarazadas y de que en ningún país en donde es comercializado se aprueba el uso en obstetricia de manera oficial, el misoprostol aún es utilizado por médicos en situaciones como la inducción del aborto en el primer trimestre del embarazo, inducción del trabajo de parto, prevención de la hemorragia posparto y la maduración cervical o ablandamiento del cérvix²¹.

En México, en el año de 1995, el porcentaje de mujeres embarazadas que había experimentado un aborto era 17.8%, y para ese mismo año el Consejo Nacional de Población estimó un total de 115 000 abortos inducidos²². En cuanto a la venta de medicamentos, la Ley General de Salud (LGS) establece que los medicamentos en cuya etiqueta se exprese la leyenda "su venta requiere receta médica" sólo deberán venderse bajo esa condición²³, sin embargo, la realidad es otra y tal como lo demuestran investigaciones sobre automedicación realizadas en los estados de Guerrero y Veracruz, esta restricción a la venta no es cumplida en muchos casos²⁴⁻²⁵.

Considerando la prevalencia del aborto inducido en México y que el misoprostol puede adquirirse sin receta, se estima que en México debe existir un alto número de abortos inducidos por misoprostol. No existen antecedentes respecto a la prevalencia y modo de uso del misoprostol en México como medio popular para la interrupción del embarazo y tampoco existen datos respecto a la prevalencia del uso de misoprostol por parte de los médicos obstetras. Por estas razones, es necesario un estudio que explore estas situaciones debido a que pueden tener importantes repercusiones sociales, económicas y de salud pública.

Para estudiar estas situaciones se planteó un análisis de la prevalencia de la patología para la cual está indicado el misoprostol y un análisis de las ventas de los productos que contienen misoprostol. También se diseñó un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo que se realizó en un hospital general público de la delegación Iztapalapa de la ciudad de México. Los objetivos que se plantearon son los siguientes:

Objetivo general

- Evaluar el uso inapropiado del misoprostol y sus análogos en México

Objetivos específicos

- Analizar las ventas (consumo) de misoprostol y sus análogos y comparar su magnitud con las tasas de morbilidad de la patología principal para la cual están registrados terapéuticamente.
- Analizar retrospectivamente en expedientes hospitalarios, la frecuencia y modo de uso de dichos productos (Rx) para la inducción del aborto.
- Documentar de manera científica el uso inapropiado del misoprostol y sus análogos en México.
- Proponer medidas sanitarias que contribuyan a mejorar la salud de la población mediante el uso racional de los medicamentos.

II.- MARCO TEÓRICO

2.1. Uso del misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo

2.1.1. Panorama global del aborto inducido

En lugares donde los métodos anticonceptivos no están disponibles o son inaccesibles, existe un gran número de embarazos no deseados. Aún si estos servicios se encuentran disponibles o son accesibles, una proporción de embarazos no deseados se asocian a la falla del método anticonceptivo utilizado²⁶.

Cuando se presenta un embarazo no deseado existen varias posibilidades: llevar a término el embarazo, que de manera natural ocurra un aborto (aborto espontáneo) o bien que se recurra a la interrupción del embarazo. Se estimó que en el año de 1990 se realizaron 30 millones de intervenciones para la interrupción del embarazo dentro del marco legal en los países donde el aborto es aprobado²⁷. Sin embargo, millones de abortos son realizados de manera ilegal y en su mayoría en condiciones inapropiadas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el aborto inseguro como un procedimiento para interrumpir un embarazo no deseado, practicado por personas sin capacitación o experiencia, o en un ambiente que carece de los estándares médicos mínimos²⁸. El aborto inducido se encuentra restringido por la ley en varios países²⁹, sin embargo, independientemente de las restricciones que impone la ley o de la falta de servicios adecuados, las mujeres que deciden terminar con un embarazo no deseado recurren a medios inapropiados o a un proveedor no autorizado o no capacitado, con lo cual ponen en peligro su salud y su vida.

Cuando el aborto es realizado por personal calificado, con técnicas adecuadas y en general en condiciones sanitarias apropiadas, el aborto es un procedimiento relativamente seguro. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América (EUA) la proporción de muertes por aborto es de 0.6 por 100 000 interrupciones o procedimientos y en países donde este procedimiento es ilegal y se realiza en condiciones inadecuadas, esta proporción se encuentra entre 100 y 1000 muertes por cada 100 000 operaciones (Tabla 1). Se estima que alrededor del mundo cada año ocurren al menos 20 millones de abortos en condiciones inapropiadas y que el 95 % de ellos se realizan en los países en desarrollo²⁷.

Tabla 1. Riesgo asociado con el embarazo y otras operaciones médicas²⁷.

Procedimiento	Muertes por cada 100 000 procedimientos	
	EUA	Países en desarrollo ^a
Aborto legal	1	4-6
Esterilización femenina	4	10-100
Parto	14	250-800
Cesárea	41	160-220
Aborto ilegal ^b	30	100-1000
Histerectomía	100	300-400

^a Estimación realizada por la OMS.

^b Cuando es realizado por médicos sin entrenamiento adecuado o sin facilidades médicas apropiadas

El aborto inseguro ocurre en prácticamente todo el mundo. Existen algunas excepciones donde el aborto es legal, seguro y relativamente accesible y el aborto inseguro prácticamente no existe como en Norteamérica, algunos países de Europa, China, Vietnam, Turquía y en Tunisia al norte de África²⁷. En Europa del este, en las ex repúblicas soviéticas, por razones económicas y políticas hay un incremento en el número de abortos realizados en condiciones inadecuadas, aunque el aborto es legal y la disponibilidad de métodos contraceptivos se ha incrementado²⁷.

En los países en vías de desarrollo, Asia tiene la más baja proporción de abortos inducidos, 11 de 1 000 mujeres en edad reproductiva, sin embargo, el número absoluto de abortos es considerable debido al número de mujeres en edad reproductiva en la zona. Tan solo en Asia Sudcentral se estiman 29 000 muertes anuales debidas a la práctica del aborto. En África tienen lugar 5 millones de abortos inseguros cada año y en Oceanía se estiman 30 000 abortos realizados en los países en desarrollo de esta región lo que corresponde a 15 por 1 000 mujeres en edad reproductiva²⁷.

Tabla 2. Incidencia y mortalidad del aborto inseguro en el mundo²⁷.

	Estimado de abortos inseguros (x 1000)	Incidencia del aborto inseguro (Número de abortos por cada 1000 mujeres en edad reproductiva)	Mortalidad materna (% de muertes maternas debidas al aborto inseguro)
En el mundo	20 000	13	13
África	5 000	27	13
Asia	9 900	11	12
Europa	900	5	17
América Latina y Caribe	4 000	30	21
Oceanía	30	15	8

2.1.2. El aborto inducido en América Latina

2.1.2.1. Cifras sobre el aborto en América Latina

En un estudio publicado en 1993, América Latina fue caracterizada como una zona epidémica en cuanto al aborto inducido³⁰. En dicho estudio los investigadores estimaron que se realizan de 3 a 5 millones de abortos cada año en la región. La mayoría de estos abortos son realizados en la clandestinidad y en condiciones inadecuadas de higiene, lo que se refleja en las altas cifras de mortalidad y morbilidad relacionadas con el aborto; por ejemplo, se estimó que el aborto era la causa de 1 de cada 3 muertes maternas, así como la causa de 800 000 hospitalizaciones. En casos específicos se estimó que para Perú y Chile por lo menos una mujer de cada 20, entre los 15 y 49 años, tiene un aborto inducido al año; para Brasil, Colombia y la República Dominicana la cifra estimada es de por lo menos una mujer de cada 30 (Tabla 3).

Tabla 3. Incidencia del aborto inducido en seis países de América Latina³⁰.

Pais	Número de abortos por año	Tasa por cada 1 000 mujeres	Promedio de abortos por cada mujer
Brasil, 1991	1 433 350	36.5	1.3
Chile, 1990	159 650	45.4	1.6
Colombia, 1989	288 400	33.7	1.2
Rep. Dominicana, 1992	82 500	13.7	1.5
México, 1990	533 100	23.2	0.8
Perú, 1989	271 150	51.8	1.8
Total	2 768 150		
Estimado global para América Latina	4 000 000	33.0	1.2

Diversos estudios realizados en hospitales de América Latina muestran que la mayoría de las mujeres que deciden abortar son casadas, con al menos un hijo y en su mayoría mayores de 20 años³¹. Esto contrasta con la situación en los países desarrollados en donde las mujeres que presentan un aborto inducido son en su mayoría solteras, generalmente muy jóvenes y por lo menos la mitad no tiene hijos³². Un estudio realizado en cuatro países de Sudamérica mostró que la mayoría de las personas hospitalizadas por complicaciones por aborto inducido eran casadas (79%), la mitad tenía dos o más hijos, y la mitad tenía siete años o más de estudios escolares; el 86% de las mujeres eran mayores de 20 años³¹. La razón principal que refirieron las mujeres para no llevar a término su embarazo es porque no podían mantener a un hijo por razones económicas, personales o familiares.

Acerca de la práctica contraceptiva y su relación con el aborto se han realizado estudios que muestran que en Colombia y México los niveles de aborto se mantienen constantes, e incluso disminuyen, en regiones donde existe difusión y acceso a métodos anticonceptivos²⁶. Sin embargo, en las regiones urbanas de estos países, y en general en América Latina, no existe acceso a los servicios de planificación familiar por lo que se utilizan métodos tradicionales de planificación poco eficientes³¹. En Brasil, por ejemplo, a mediados de los noventa no existía un programa nacional de planificación familiar y el nivel de aborto se mantenía en constante aumento²⁶.

En las regiones urbanas donde existen programas de planificación familiar se sabe que las mujeres pueden utilizar estos métodos incorrectamente o de manera esporádica³³. Por estas razones no es de extrañarse que un gran porcentaje de los embarazos en la región son no deseados. En encuestas realizadas en 10 países de América Latina a mujeres que habían tenido un hijo en los últimos cinco años, del 24 al 65% manifestó que no deseaban su más reciente embarazo (Figura 1).

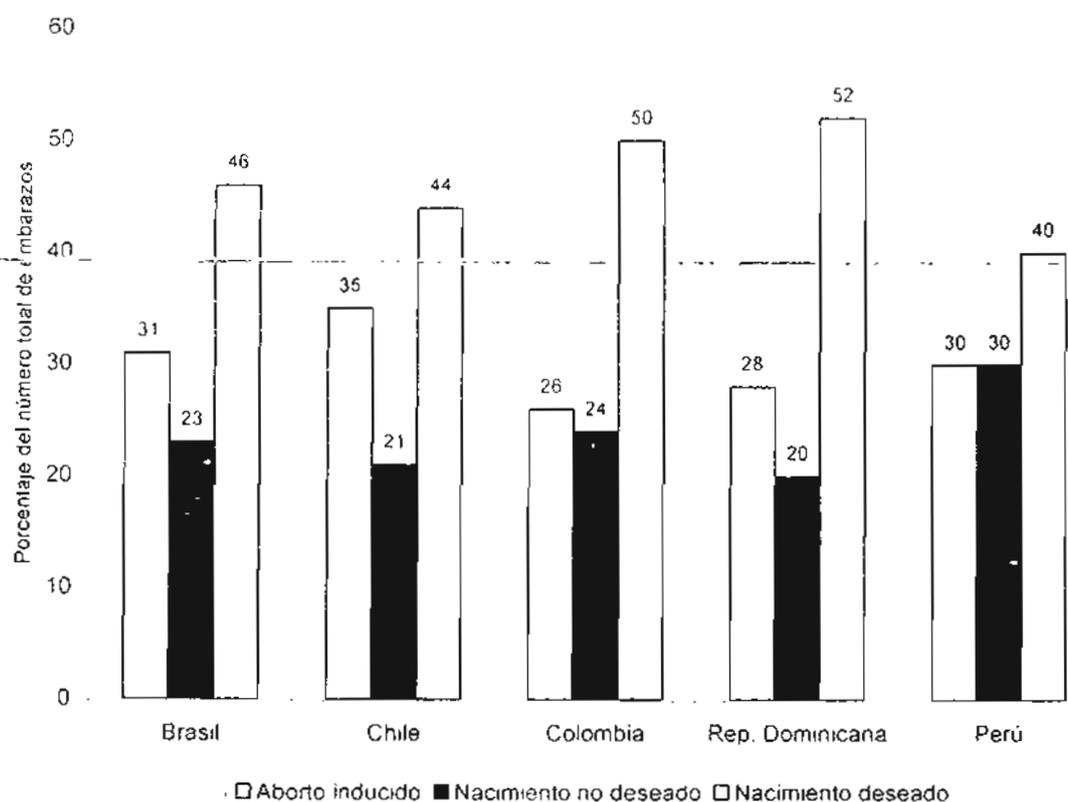


Figura 1. Desenlace del embarazo en países de América Latina³⁰. El número total de embarazos en cada país fue: Brasil (1991), 4 693 000; Chile (1990), 451 800; Colombia (1989), 1 108 400; Perú (1989), 905 400; República Dominicana (1992), 294 500.

El marco legal impone severas restricciones a la interrupción del embarazo y en la mayoría de los países de la región, el aborto es permitido legalmente en casos de violación, incesto, cuando se encuentra en peligro la vida de la madre o cuando existen malformaciones en el feto. Las excepciones son Belice, Barbados y Cuba³⁴. En el caso de Cuba se establecen cuatro circunstancias bajo las cuales el aborto en el primer trimestre es ilegal: cuando se realiza sin el consentimiento de la mujer, cuando se realiza por personal no capacitado que pueda garantizar la seguridad del procedimiento, cuando es realizado con fines de lucro y cuando no es realizado en una institución oficial³⁴.

2.1.2.2. Métodos utilizados para la interrupción del embarazo

La seguridad de un aborto inducido depende de factores como el método utilizado, la habilidad de la persona que lo realiza, la etapa del embarazo y la accesibilidad y calidad del servicio médico para tratar las posibles complicaciones²⁷. Los médicos particulares y los hospitales utilizan métodos instrumentales como el legrado o curetage y la aspiración por vacío mientras que los métodos utilizados por personal no médico o por la mujer misma incluyen el uso de infusiones herbales, inserción de catéteres o sondas metálicas en el útero, entre otros (Tabla 4).

Tabla 4. Métodos utilizados para la inducción del aborto de acuerdo a una encuesta realizada en seis países de América Latina en 1992³¹

Trauma voluntario
Caidas, golpes, actividad física excesiva
Productos naturales ingeridos por vía oral o aplicados por la vagina
Algas marinas, verduras / hortalizas, semillas
Tés e infusiones preparadas de hierbas y de verduras / hortalizas
Productos fabricados ingeridos por vía oral o aplicados por la vagina
Cerveza, vino, vinagre
Sustancias jabonosas
Sustancias cáusticas como blanqueadores, tinturas, sales de potasio
Objetos introducidos en el útero
Catéteres
Objetos punzados como alambre y agujas de tejer
Productos farmacéuticos administrados por vía oral o intravaginal
Misoprostol, prostaglandinas, estrógenos, laxantes, quinina, oxitocina
Técnicas médicas
Dilatación y legrado
Succión o aspiración al vacío

El uso de plantas como abortifacientes es conocido tradicionalmente en América Latina, sin embargo, en la actualidad se incluyen productos farmacéuticos entre los métodos populares para la interrupción del embarazo, por ejemplo: hormonales, medicamentos que inducen contracciones uterinas y otros medicamentos utilizados para tratar otras enfermedades³².

Las mujeres de áreas urbanas y de clase media y alta, generalmente recurren a clínicas o consultorios donde se realizan métodos instrumentales como dilatación y legrado o aspiración y las mujeres de escasos recursos, en las áreas urbanas o rurales, generalmente acuden a personas no capacitadas o a métodos tradicionales que ellas mismas pueden utilizar para inducir el aborto³².

2.1.3. El aborto en México

2.1.3.1. El embarazo no deseado

Hablar del aborto en nuestro país es generar controversia ya que es un tema complicado y difícil de estudiar debido a que involucra aspectos legales, éticos, morales, religiosos, económicos, políticos y sociales. Un estudio realizado a principios de los años noventa mostró que en las regiones urbanas de México el número de abortos disminuía conforme aumentaba o se estabilizaba el uso de métodos anticonceptivos²⁶. De acuerdo a las estadísticas oficiales, el uso de anticonceptivos ha aumentado en los últimos años y a escala nacional el 68.5% de las mujeres en edad fértil que vive en unión con su pareja utiliza algún método anticonceptivo³⁵. Sin embargo, el uso y acceso de métodos anticonceptivos en México no es igual para todas las personas, por ejemplo, la proporción del uso de estos métodos es inferior al 50% en mujeres adolescentes, en mujeres sin escolaridad, en mujeres que viven en zonas rurales y en mujeres indígenas²². Además, aún cuando se utilice un método anticonceptivo de manera correcta existe la posibilidad de que el método falle y por lo tanto tenga lugar un embarazo no deseado. Un embarazo no deseado es definido como el rechazo activo y razonado de la concepción²² y en México, en un estudio realizado en los años noventa, se estimó que el 40% de los embarazos fueron no deseados y de estos embarazos no deseados el 17% terminó en aborto inducido y el 23% en nacimientos no deseados³¹.

Organizaciones no gubernamentales opinan que la mayoría de las mujeres que presentan un embarazo no deseado y que están decididas a abortar son mujeres que viven permanentemente con un hombre (casadas o unión libre), con hijos, y de bajos recursos económicos ya sea porque el marido gana poco, porque está desempleado o porque es un desobligado.

En nuestro país no existen estudios recientes acerca de las características de las mujeres que abortan sin embargo, en una encuesta realizada a 100 mujeres que abortaron en el Hospital General de México en el año de 1990 se encontró que la mayoría de las mujeres que abortaron eran jóvenes, con al menos instrucción primaria, católicas (88%) y que tenían de 1 a 4 hijos (50%). Un 34% expresó que la razón que las llevó a abortar fue por motivos económicos³⁶.

2.1.3.2. La opinión de los mexicanos respecto al aborto

En México, una mujer que presenta un embarazo no deseado y examina la posibilidad de un aborto enfrenta un medio social con severas restricciones morales, religiosas y legales. En los medios de comunicación y en el ámbito legislativo predomina el pensamiento conservador respecto al aborto, sin embargo, se han realizado encuestas a la población en general y a los médicos que muestran una posición liberal en los últimos años. Así, en el año 2001 se realizó una encuesta en una muestra representativa del país de 3 000 personas (medio rural y urbano, ambos sexos, de 15 a 65 años, diferentes niveles socioeconómicos) donde se encontró que la mayoría de los mexicanos están de acuerdo con la práctica del aborto en casos de violación, cuando el embarazo pone en riesgo la vida o salud de la mujer y cuando existe alguna anomalía en el producto²². En el caso de los médicos además de las tres causas mencionadas se señala la inseminación artificial no consentida como causa aceptable para la interrupción del embarazo. El 87% de los médicos encuestados opinó que todos los hospitales públicos deberían tener la capacidad para ofrecer servicios de interrupción del embarazo cuando éste se encuentra dentro de la legalidad.

2.1.3.3. Marco legal del aborto en México

Al igual que en la mayoría de los países de América Latina, en México existen restricciones legales en cuanto a la interrupción del embarazo. En todos los estados de la República Mexicana el aborto es legal en caso de violación, en 29 estados no se castiga el aborto cuando es provocado accidentalmente y en 27 estados el aborto no es punible cuando se encuentra en riesgo la vida de la mujer (Tabla 5). Únicamente en la legislación del estado de Yucatán se contempla la interrupción del embarazo por razones socioeconómicas cuando la mujer tenga al menos 3 hijos. En otros países se permite el aborto por razones más amplias como poner en riesgo la salud mental de la mujer, por razones socioeconómicas y a solicitud de la mujer²⁹.

Tabla 5. Circunstancias en las que el aborto es legal en México³⁷.

Circunstancia	Número de estados
El embarazo es resultado de una violación	32
El aborto es provocado accidentalmente	29
Se encuentra en riesgo la vida de la mujer	27
Existen malformaciones genéticas o congénitas	13
Se encuentra en riesgo la salud de la mujer	9
Existe inseminación artificial no consentida	8
Situación socioeconómica grave y al menos tres hijos	1

2.1.3.4. Datos del aborto en México

El hecho de que el aborto sea ilegal en nuestro país no impide que este se lleve a cabo. Las cifras oficiales muestran que en el año de 1997 el 19.0% de mujeres en edad reproductiva (entre 15 a 49 años) experimentaron un aborto alguna vez en su vida³⁵ y que el número de abortos atendidos en el sistema de salud pública en el año de 1998 fue de 145 436 abortos (Tabla 6). Estos datos que proporciona el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), no diferencian entre aborto espontáneo y aborto inducido, sin embargo se han realizado estimaciones para obtener el número de abortos inducidos en el país.

El Consejo Nacional de Población (CONAPO) estimó un total de 110 000 abortos inducidos en el año de 1995³⁸ y el Instituto Alan Guttmacher estimó que en 1990 la proporción de abortos inducidos fue de 21 por cada 100 criaturas nacidas vivas lo que da un total de 533 100 abortos para ese año³².

Tabla 6. Número de abortos atendidos en el Sistema Nacional de Salud en el año de 1998³⁹.

Institución	Número de abortos
Secretaría de Salud	57 474
IMSS	71 881
ISSSTE	3 778
Secretaría de la Defensa Nacional	0
Secretaría de Marina	351
Petróleos Mexicanos	0
Estatat	1 972
Total	145 436

Respecto a las consecuencias de la práctica del aborto se reporta que es la tercera causa de muerte materna en el país; las primeras causas de muerte materna son la toxemia del embarazo y la hemorragia del embarazo y parto⁴⁰, se ha señalado que esta última causa en realidad es provocada por complicaciones de aborto realizado en condiciones inadecuadas²².

En los hospitales, las complicaciones por aborto representan una de las principales causas de morbilidad, por ejemplo, en el año de 1999, éstas ocuparon el cuarto lugar en hospitales de la Secretaría de Salud (SS)²². En la década de los años noventa se calculó que un tercio de las mujeres que abortaron presentaron complicaciones y que cada año se ocupaban por esta causa alrededor de 600 000 camas hospitalarias²². Se ha documentado que la atención a las mujeres con complicaciones del aborto inseguro consume, después de los partos normales, la mayor cantidad de los recursos gubernamentales destinados a la atención de la salud reproductiva⁴¹.

2.1.4. Estudios de uso del misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo

El amplio uso que tiene el misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo se encuentra bien documentado en Brasil, donde el aborto es legal sólo en casos de incesto, violación o cuando se encuentra en peligro la vida de la madre. En una encuesta realizada en farmacias de Fortaleza, Brasil, el misoprostol fue mencionado como método para la interrupción del embarazo en 99 de 121 casos². Las dosis que recomendaban los dependientes de la farmacia iban de 400 a 3 200 µg y aunque es una forma farmacéutica diseñada para la administración oral se recomendó la administración simultánea de tabletas por vía vaginal y oral en 46 casos. En 71 casos se recomendó el uso de misoprostol solo y en 28 casos, en combinación con otros medicamentos, por ejemplo: oxitocina y prostigmina.

2.1.4.1. El estudio de Río de Janeiro, Brasil⁵

En Río de Janeiro, Brasil, se realizó un estudio en siete hospitales de la ciudad sobre los determinantes y consecuencias del aborto inducido entre mujeres admitidas por complicaciones relacionadas con el aborto inducido. El periodo de estudio fue de abril a diciembre de 1991. Se reclutaron un total de 803 mujeres, excluyendo a las que presentaron más de 28 semanas de gestación. Los investigadores realizaron entrevistas y registraron datos acerca de las características socioeconómicas, historia reproductiva, práctica contraceptiva y tipo de aborto de las mujeres en estudio. Esta información fue complementada con la registrada en el expediente clínico. El 58% de las mujeres entrevistadas fue menor de 24 años y el 80% de ellas tenía menos de 2 hijos. Respecto al estado marital el 56% vivía sola, 10% eran casadas y un 34% vivían en unión libre. Sólo el 23% de ellas tenía más de 8 años de escolaridad.

El misoprostol como medio para la inducción del aborto fue utilizado por 57% de las mujeres entrevistadas, sin embargo, debido a que en Río de Janeiro se puede comprar el medicamento sin su empaque original, los investigadores concluyeron que el uso de misoprostol por las mujeres en el estudio podría ser hasta del 70%. La mayoría de las mujeres se enteraron del uso de misoprostol como abortivo a través de amigos, familiares o compañeros de trabajo (84%) y sólo un 10% mencionó al personal de la farmacia, sin embargo, el 70% obtuvo el medicamento directamente de la farmacia y la mitad de ellas recibieron consejo del dependiente de la farmacia sobre como utilizar el medicamento para la interrupción del embarazo.

Las dosis utilizadas y las vías de administración variaron: el medicamento fue administrado por vía oral en el 65% de los casos, el 6% utilizó la vía vaginal y el 29% utilizó ambas vías; las dosis reportadas variaron entre 200 µg y 16 800 µg (mediana de 800 µg). La mayoría de las mujeres tomaron el medicamento en una sola dosis pero las que tomaron dosis grandes del medicamento lo hicieron en varias dosis. El diagnóstico de admisión se registró para 454 mujeres que utilizaron misoprostol: en 72% de los casos se diagnosticó un aborto incompleto y sólo 4% de ellas tuvo un aborto completo; 20% fue clasificado como amenaza de aborto o aborto inevitable. Tres mujeres que utilizaron el misoprostol murieron. En un caso se reportó ruptura uterina, era una mujer de 32 años en su segundo embarazo, que utilizó misoprostol a las 16 semanas de gestación. En los otros dos casos se reportó sepsis.

2.1.4.2. El estudio de Fortaleza, Brasil⁶

En la ciudad de Fortaleza, Brasil, se realizó un estudio con el fin de analizar la frecuencia del uso de misoprostol para la inducción del aborto. El diseño del estudio fue transversal y se realizó en el archivo clínico del hospital de la Universidad Federal de Ceará. Se registraron los datos de los expedientes de mujeres a las que se les practicó evacuación uterina después de un aborto entre enero de 1990 y julio de 1992. De 593 casos, el 75% fue atribuido al uso de misoprostol y el 16% a otros fármacos. Los investigadores observaron una relación directa entre el número de evacuaciones uterinas y la disponibilidad o accesibilidad del misoprostol. Las ventas de misoprostol fueron suspendidas en el estado en julio de 1991 y de 89 evacuaciones uterinas realizadas en el mes de agosto de 1990 el número bajó hasta 20 evacuaciones uterinas en el mes de diciembre de 1991. Los autores señalan que el acceso inadecuado de servicios contraceptivos es la razón primaria del alto número de embarazos no deseados y que el pobre control de la venta de medicamentos exagera el problema al favorecer el uso irracional de éstos.

2.1.4.2. Otros estudios sobre uso de misoprostol.

El CYTOTEC®, producto comercial de los laboratorios Pfizer (antes Searle) cuyo principio activo es el misoprostol, fue introducido en Brasil en 1986 y en el año de 1988 ya generaba controversia por su uso como abortifaciente³. En 1991 un laboratorio farmacéutico brasileño reportó que el uso de misoprostol como abortifaciente era un 35% de su uso total³. Los datos de la venta de misoprostol mostraron un promedio de 50 000 unidades por mes en enero de 1988 y la tendencia se mostró igual hasta julio de 1991, cuando el ministerio de salud impuso restricciones a su venta³.

En este estudio se realizó una entrevista a mujeres de diferentes estratos sociales entre 18 y 40 años en 1992 que admitieron haber usado el misoprostol para la interrupción del embarazo³. Las dosis que reportaron se encuentran entre 1 y 16 tabletas (200 µg/tableta), aunque con una preferencia por la dosis de 4 tabletas (2 por vía oral y 2 por vía vaginal). Acerca de la razón de uso, todas las mujeres entrevistadas mencionaron su bajo costo en comparación con otros métodos, además señalaron que el uso de este medicamento hizo la decisión más fácil, que fue un método cómodo y fácil porque se administra en la privacidad del hogar y que lo percibieron como un método seguro. Sin embargo, todas estuvieron de acuerdo en que fue una experiencia negativa debido al dolor que les ocasionó y a la necesidad de acudir a los servicios médicos.

En ese mismo estudio se realizó una encuesta a ginecólogos del sector público en San Pablo, Brasil. Los especialistas confirmaron el amplio uso del misoprostol como método popular para la interrupción del embarazo, además consideraron que este medicamento es un “pasaporte” para obtener un aborto en el servicio público ya que cuando el misoprostol es inefectivo, la persona con un aborto incompleto puede ser atendida en un hospital público. Respecto al uso del misoprostol en la práctica obstétrica los especialistas mencionaron que era de gran valor terapéutico en casos de muerte fetal, aborto incompleto y para la inducción del trabajo de parto.

En EUA se realizó un estudio transversal en una clínica especializada en ginecología y obstetricia⁴², en la primavera de 1999. Un total de 610 mujeres contestaron un cuestionario de manera anónima. Se les preguntó sobre sus características demográficas, historia reproductiva, patrones de uso de métodos anticonceptivos, aceptabilidad, percepción y accesibilidad del aborto así como el conocimiento, prevalencia de uso y disponibilidad del misoprostol.

El promedio de edad de las personas que contestaron el cuestionario fue de 26 años, la mayoría de ellas originarias de República Dominicana (73%), sólo el 2% había nacido en EUA y el 50% tenía más de cinco años de residencia en este país. La mitad de las respondientes consideraron aceptable el aborto y 34% de ellas tenía historia de uno o más abortos.

Respecto al uso de misoprostol, 34% de las mujeres entrevistadas mencionó haber escuchado del medicamento por su nombre comercial (CYTOTEC) o bien como la píldora estrella (por su forma hexagonal). Las fuentes para obtener el misoprostol que se citaron fueron: los médicos, los farmacéuticos, otro país y los amigos y familiares. La mayor prevalencia de uso de misoprostol se encontró entre los inmigrantes recientes, y entre los factores de riesgo para el uso de misoprostol se mencionan el tener un aborto previo, haber nacido en el extranjero y conocer a alguien que hubiera utilizado el medicamento.

2.2. Características generales de las prostaglandinas

2.2.1. Estructura de las prostaglandinas

Las prostaglandinas (PG's) son sustancias derivadas de fosfolípidos de la membrana celular. Se les llama eicosanoides porque se derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 o 5 dobles ligaduras. En seres humanos el ácido araquidónico (Figura 2a) es el precursor más importante de las prostaglandinas y proviene del ácido linoléico de los alimentos o se ingiere como parte de la dieta⁴³. Por su estructura, las prostaglandinas se pueden considerar como análogos del ácido prostanoico (Figura 2b).

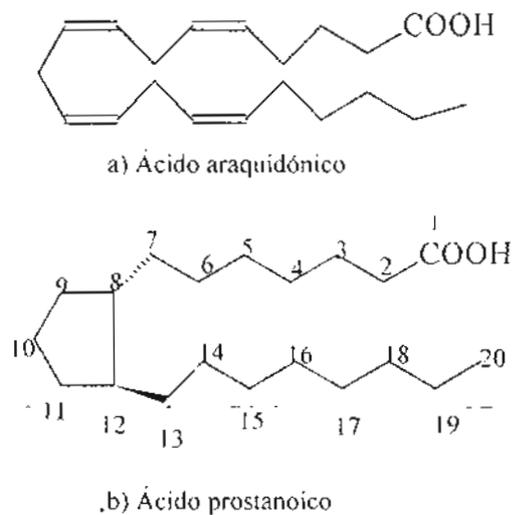


Figura 2. Estructura del ácido araquidónico, precursor bioquímico de las PG's, y del ácido prostanoico, análogo estructural de las PG's.

Se conocen varias clases principales de prostaglandinas, designadas por letras y diferenciadas por sustituciones en el anillo ciclopentano. Las prostaglandinas de las series E y D son hidroxicetonas en tanto que las F α son 1-3 dioles. La prostaciclina (PGI) tiene una estructura anular doble; además del anillo ciclopentano se forma otro más por un puente de oxígeno entre los carbonos 6 y 9 (Figura 3). Las clases principales se subdividen en base al número de dobles ligaduras en las cadenas laterales, situación que es indicada por los subíndices 1, 2 o 3⁴³.

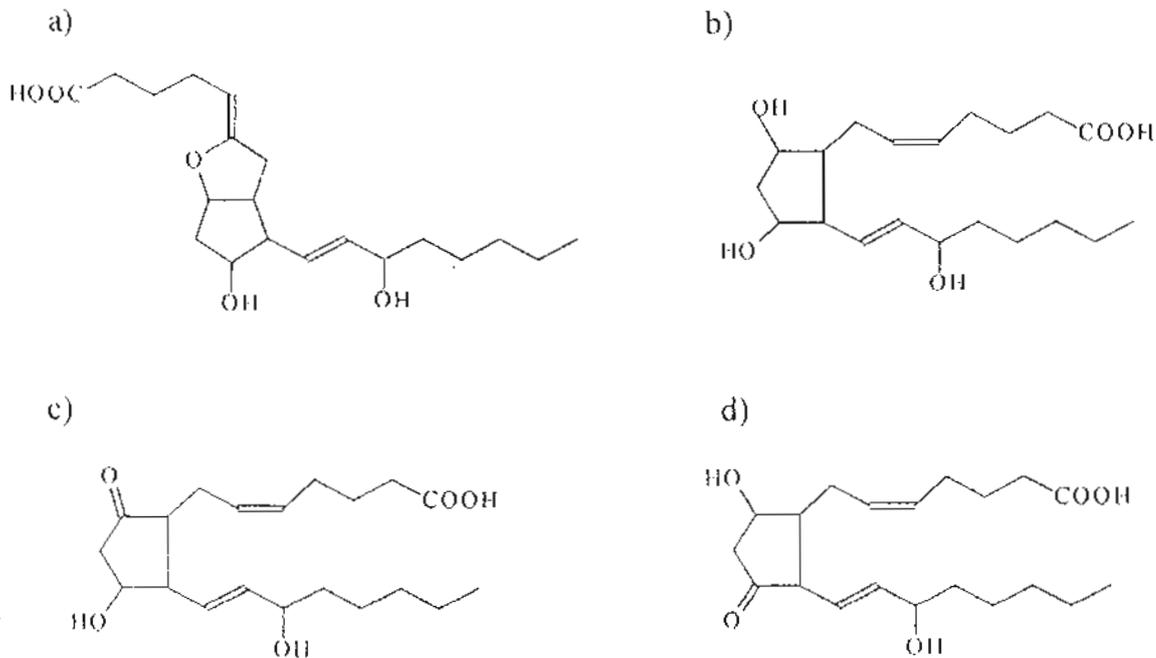


Figura 3. Estructura de las prostaglandinas naturales más importantes: a) PGI₂, b) PGF₂₀, c) PGE₂ y d) PGD₂.

2.2.2. Biosíntesis de prostaglandinas

Las hormonas, los autacoides y otras sustancias intensifican la biosíntesis de los eicosanoides al interactuar con los receptores en la membrana plasmática que se acoplan con las proteínas reguladoras en unión con GTP (proteínas G), el resultado es la activación directa de las fosfolipasas o incremento de las concentraciones citosólicas de calcio que también activan a las enzimas mencionadas⁴³. En particular, la fosfolipasa A₂ hidroliza el enlace éster de fosfolípidos de membrana (sobre todo de la fosfatidilcolina y de la fosfatidiletanolamina) con la liberación de ácido araquidónico. Una vez liberado, parte del ácido araquidónico es metabolizado en forma rápida para obtener productos oxigenados por acción de diferentes sistemas enzimáticos como las ciclooxigenasas.

La primera enzima en la vía de síntesis de las prostaglandinas es la sintetasa del endoperóxido de prostaglandina, llamada también ciclooxigenasa de ácido graso. Existen dos isoformas de la enzima y se denominan COX-1 y COX-2⁴⁹. La COX-1 se expresa en forma constitutiva en casi todas las células y la COX-2 es inducida por algunos factores séricos, citocinas y factores de crecimiento, efecto que es inhibido por la administración de glucocorticoides como la dexametasona (Figura4).

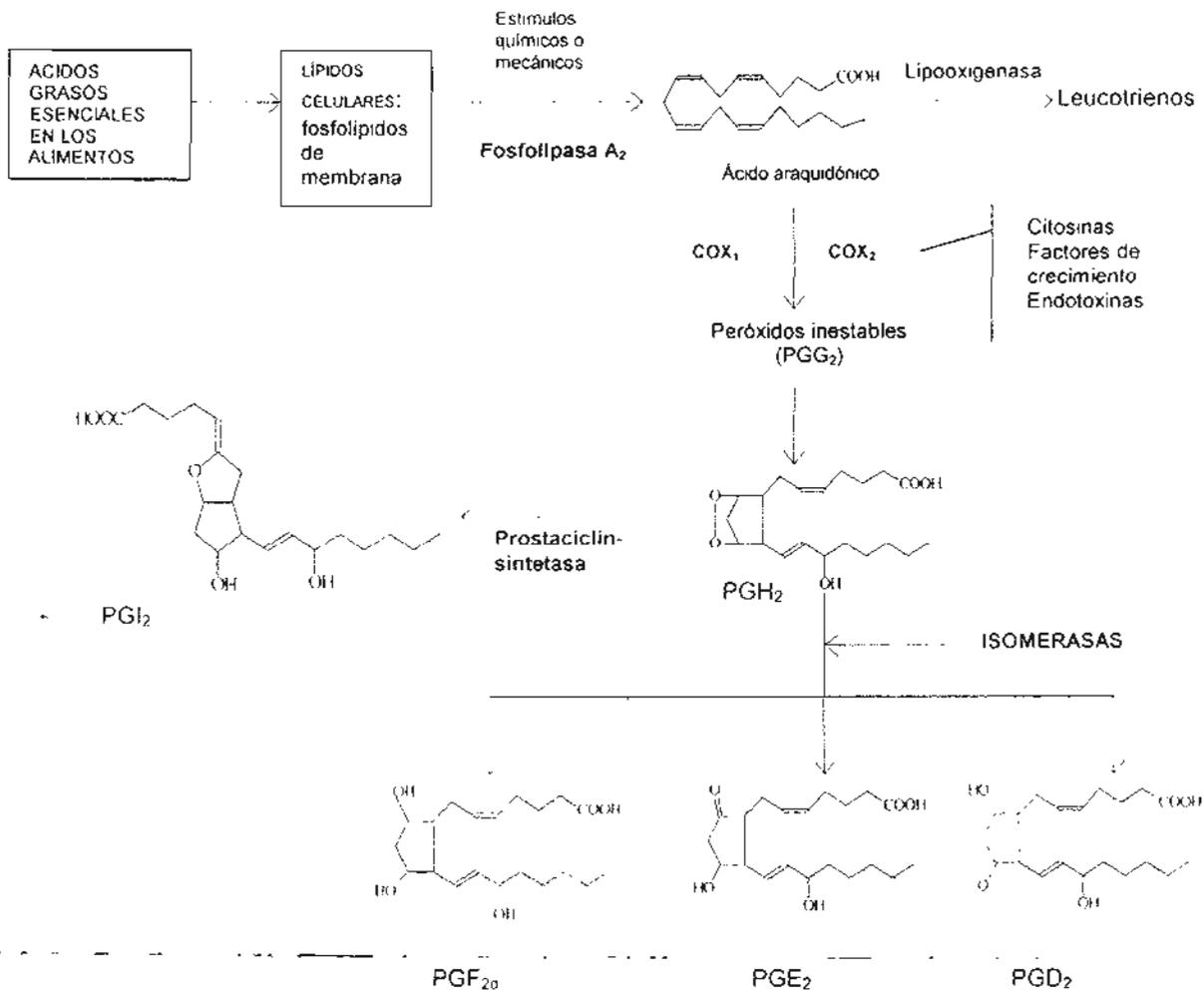


Figura 4. Esquema simplificado de la biosíntesis de las prostaglandinas. Las enzimas involucradas en la biosíntesis de las prostaglandinas se encuentran resaltadas en **negritas**. COX₁ y COX₂ son las ciclooxigenasas 1 y 2 respectivamente.

Las ciclooxigenasas poseen dos actividades diferentes, una de sintetasa de endoperóxido que oxigena y produce una estructura en anillo en el ácido graso precursor no esterificado para formar endoperóxido cíclico de PGG, y una actividad de peroxidasa que transforma PGG en PGH. Las prostaglandinas G y H son químicamente inestables, pero por acción enzimática se transforman en diversos productos que incluyen PGI, PGE, PGF, PGD y tromboxano A.

Casi todos los tejidos pueden sintetizar los productos intermedios PGG y PGH a partir del ácido araquidónico libre, pero su biotransformación varía en cada tejido y depende del conjunto de enzimas que existen en él y de su abundancia relativa. Por ejemplo, en pulmón y bazo se puede sintetizar toda la gama de prostaglandinas; en plaquetas sólo se metaboliza la PGH ya que contienen tromboxano sintetasa, en tanto que las células del endotelio contienen más bien prostaciclina sintetasa.

2.2.3. Catabolismo de las prostaglandinas

Hay mecanismos eficaces para el catabolismo y la inactivación de casi todos los eicosanoides. En promedio, 95% de PGE_2 en venoclisis son inactivadas durante su paso por la circulación pulmonar⁴⁴. De manera general, las reacciones catabólicas enzimáticas para estos compuestos son de dos tipos: una fase inicial (relativamente rápida), catalizada por enzimas específicas de prostaglandinas, de distribución amplia en que las prostaglandinas pierden gran parte de su actividad biológica, y una segunda fase (relativamente lenta) en que dichos metabolitos son oxidados por enzimas quizás idénticas a las que se encargan de la oxidación β y ω de casi todos los ácidos grasos. El metabolito mayor de las prostaglandinas E_1 y E_2 , es un ácido dicarboxílico excretado en la orina (Figura 5).

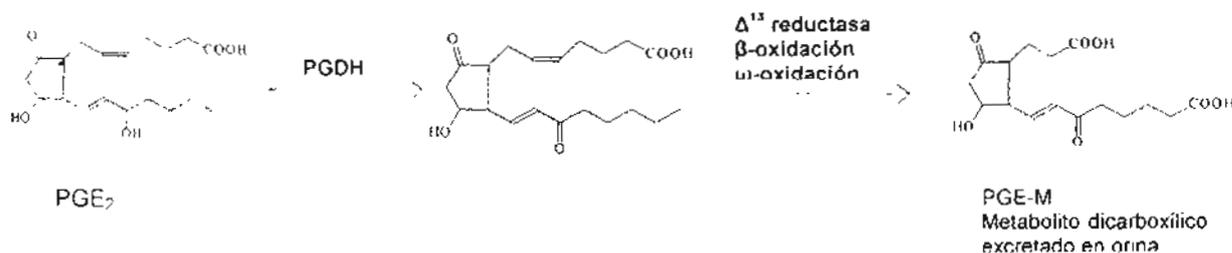


Figura 5. Catabolismo de PGE_2 . El primer paso es la oxidación por la 15-OH prostaglandina deshidrogenasa (PGDH) seguido de una reducción catalizada por la Δ^{13} -reductasa de prostaglandina. Las fases siguientes consisten de la oxidación β y ω de las cadenas laterales. El producto final es un metabolito polar excretarlo en orina.

2.2.4. Efectos fisiológicos

Para la comprensión de los efectos farmacológicos de los análogos de prostaglandinas es necesario conocer los efectos fisiológicos de las prostaglandinas naturales. Prácticamente todas las células del cuerpo sintetizan eicosanoides por lo que no es una sorpresa que se vean involucradas en diversos procesos fisiológicos y patológicos. La Tabla 7 presenta un resumen de los principales efectos fisiológicos en los que se ven involucradas las PG's.

La participación de las prostaglandinas en procesos patológicos se ha estudiado en su relación con la reproducción y el parto, afecciones vasculares, respuesta inflamatoria e inmune y afecciones del riñón. Un ejemplo es el síndrome de Bartter que se caracteriza por un aumento en la biosíntesis de prostaglandinas y tiene repercusión en el sistema renal⁴⁵. Las personas con este síndrome presentan presión arterial baja o normal, menor sensibilidad a la angiotensina, aumento en la concentración sanguínea de renina y aldosterona y pérdida excesiva del ión potasio. Su tratamiento es a base de inhibidores de la ciclooxigenasa.

Tabla 7. Resumen de los principales efectos fisiológicos de las prostaglandinas⁴⁴.

Sitio de acción	Efecto	
Aparato cardiovascular	PGE	En general, las prostaglandinas de tipo E son vasodilatadoras potentes y sus efectos se observan en arteriolas, esfínteres precapilares y vénulas poscapilares, al parecer no afectan venas de gran calibre. Disminuyen la presión arterial y aumentan la corriente sanguínea en casi todos los órganos. Incrementan el gasto cardíaco.
	PGD ₂	Puede ocasionar vasoconstricción y vasodilatación en los diferentes lechos vasculares incluyendo mesentérico, coronario y renal. En la circulación pulmonar sólo ocasiona vasoconstricción.
	PGI _{2a}	El efecto varía de acuerdo al lecho vascular. Posee un potente efecto vasoconstrictor en arterias y venas pulmonares en seres humanos.
	PGI ₂	Causa vasodilatación cinco veces más potente que PGE ₂ .
Sangre	PGI _s	Poseen un efecto inhibidor de la agregación plaquetaria.
	PGE _s	Inhíben la diferenciación de linfocitos B en plasmocitos. Impiden la proliferación de linfocitos T estimulada por antígeno y la liberación de linfocitos T sensibilizados.
Bronquios y tráquea	PGF	Contraen bronquios y tráquea. En pacientes asmáticos pueden causar intenso broncoespasmo.
	PGE	PGE ₁ y PGE ₂ producen broncodilatación al aplicarse de manera local (en aerosol) aunque también se ha observado broncoconstricción.
	PGI	Ocasionan broncodilatación, antagonizan la broncoconstricción ocasionada por otros agentes. En pacientes asmáticos se obtienen diferentes resultados.
	PGD	Contraen bronquios y tráquea.
Vías gastrointestinales	PGE y PGI ₂	En general disminuyen el tránsito en el intestino delgado y contraen el músculo longitudinal del estómago hasta el colon. Inhíben la secreción de ácido en el estómago estimulada por alimentos, histamina o gastrina. Disminuyen el volumen de secreción de ácido y el contenido de pepsina. Las PGE aumentan la secreción de moco en el estómago y el intestino delgado e incitan el paso de agua y electrolitos al interior del intestino.
	PGF	Contraen el músculo longitudinal y circular del estómago al colon. Incitan el paso de agua y electrolitos al interior del intestino.
Riñón y formación de orina	PGE	Inhíben la resorción de agua inducida por la hormona antidiurética (ADH). La PGE ₂ inhibe la resorción de cloruro en la rama gruesa ascendente del Asa de Henle en el conejo.
	PGI ₂ , E ₂ y D ₂	Causan secreción de renina por la corteza renal por un efecto directo en las células yuxtaglomerulares.
SNC	PGE y PGI ₂	Sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes a los efectos de los estímulos químicos y mecánicos al disminuir el umbral nociceptor.
Sistema endocrino y metabolismo.	PGE	Inhíben la tasa basal de lipólisis por tejido adiposo <i>in vitro</i> y la estimulación por exposición a catecolaminas u otras hormonas lipolíticas. Poseen acción similar a la hormona paratiroidea en cuanto a la movilización del calcio desde el hueso en cultivo tisular.

2.2.5. Mecanismo de acción de las prostaglandinas

La diversidad de los efectos de las prostaglandinas se explica por la existencia de receptores característicos que median sus acciones. Los receptores han sido clasificados en base a la prostaglandina natural por la cual muestran la máxima afinidad y se han dividido en cinco tipos. DP (PGD), FP (PGF), IP (PGI₂), TP para tromboxano A₂ y EP (PGE)⁴⁴. En el caso del receptor EP existe una segunda clasificación basada en el efecto fisiológico: EP₁ (relajación del músculo liso) y EP₂ (contracción del músculo liso). Existen otras clasificaciones basadas en estudios de clonación molecular.

Todos los receptores identificados se acoplan a mecanismos efectores en que intervienen las proteínas G. En plaquetas y músculo liso intervienen dos sistemas de segundo mensajero: la estimulación o inhibición de la adenililciclasa, lo que da lugar a cambios en la acumulación de cAMP, y la estimulación de la fosfolipasa C, que aumenta la formación de diacilglicerol e inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃) estimulando un aumento en la concentración de calcio citosólico.

2.2.6. Aplicaciones terapéuticas de análogos de prostaglandinas

En la actualidad existen diferentes fármacos análogos de prostaglandinas cuyo uso ha sido aprobado en humanos (Figura 6). El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E₁ y será analizado en detalle en la siguiente sección.

2.2.6.1. Dinoprostona (PREPIDIL®)

La dinoprostona es un análogo de la prostaglandina E₂, en México se incluye en el catálogo básico de medicamentos⁴⁵ y se encuentra en el mercado como gel para aplicación local⁴⁶. Está indicado para la dilatación y maduración del cuello uterino, previa a la inducción del parto, en mujeres con embarazo a término o al comprobar la madurez pulmonar fetal en pacientes con condiciones desfavorables para la inducción⁴⁶. Constituye el medio más utilizado para favorecer la maduración cervical. Se absorbe a la circulación general a través del epitelio vaginal o cervical, y vuelve al útero a través de la circulación general. Las reacciones adversas que se han reportado en la práctica obstétrica son alteraciones del ritmo cardíaco fetal, bradicardia fetal, náusea, vómito y diarrea en la madre, hiperestimulación uterina, ruptura uterina y fiebre. Como práctica preventiva se recomienda al médico permanecer al lado de la parturienta durante 20-30 minutos, por si ocurre una excesiva reacción uterina.

2.2.6.2. Alprostadil (CAVERJECT®)

El alprostadil es un análogo de la prostaglandina $F_{1\alpha}$, se encuentra en el mercado en solución inyectable y al ser aplicada de manera local en el pene (intracavernosa) relaja el músculo liso trabecular y dilata las arterias cavernosas induciendo la erección⁴⁶. Su indicación terapéutica es el tratamiento de la disfunción eréctil con etiologías específicas. Debido al extenso metabolismo de las prostaglandinas, la inyección local no altera los niveles basales de PGE_1 en sangre. Está contraindicado en personas que presentan algún tipo de fibrosis o deformación anatómica del pene. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran dolor leve a moderado en el pene, fibrosis peneal y erección prolongada.

2.2.6.3. Latanoprost (XALANTAN®)

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor FP el cual reduce la presión intraocular al incrementar el flujo de salida del humor acuoso. Está indicado en los casos de glaucoma⁴⁶. Existe un riesgo cuando se administra durante el embarazo ya que aumenta la incidencia de aborto y peso fetal reducido en pruebas realizadas en animales. También está contraindicado en mujeres que están amamantando ya que el latanoprost pasa a leche materna. Entre los efectos adversos observados se encuentran la hiperpigmentación del iris y el agravamiento del asma.

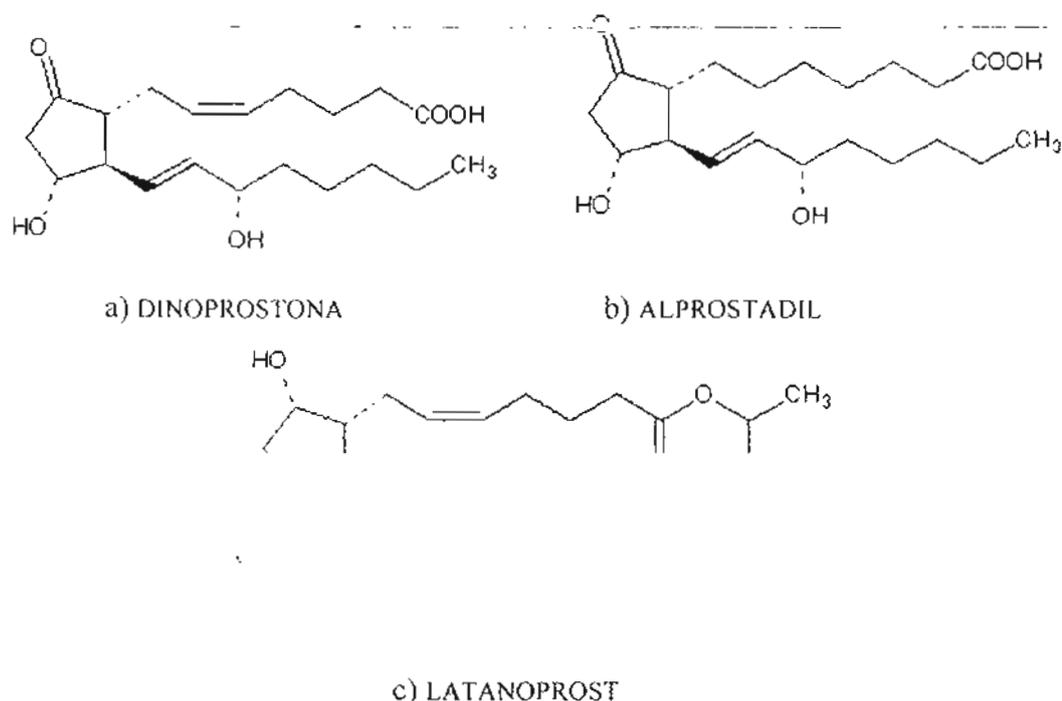


Figura 6. Análogos de prostaglandinas en México. Se presentan los fármacos comercializados en México, aunque en el mercado farmacéutico internacional existe una mayor cantidad de análogos de PG's y otros se encuentran en estudio.

2.3. Características generales del misoprostol

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E, y es comercializado en diferentes formas farmacéuticas solo o en combinación con diclofenaco (Tabla 8). La indicación terapéutica del misoprostol es para la prevención y tratamiento de úlcera gástrica y duodenal asociada al uso de analgésicos no esteroideos (AINEs), sin embargo, ha ganado popularidad en la práctica obstétrica debido a sus propiedades uterotónicas además de su estabilidad en anaquel, disponibilidad y relativamente bajo precio. El uso para fines obstétricos no ha sido aprobado por ningún organismo oficial en los países en donde se comercializa y a partir de su salida al mercado a finales de los años ochenta ha generado una polémica por éste uso ilegal. En esta sección se exponen algunas características importantes del misoprostol, así como la información que existe respecto al uso aprobado en la práctica terapéutica.

Tabla 8. Medicamentos comercializados en México que contienen misoprostol⁴⁶.

Producto	Laboratorio	Presentación
Cyrotec (Misoprostol)	Searle (Pfizer)	Frasco con 28 tabletas hexagonales de 200 µg de misoprostol
Artrenac Pro (Misoprostol + diclofenaco)	Merck	<ul style="list-style-type: none"> Frasco con 10 cápsulas de 100 mg de diclofenaco y 100 µg de misoprostol. Frasco con 20 cápsulas de 75 mg de diclofenaco y 50 µg de misoprostol.
Artrotec (Misoprostol + diclofenaco)	Searle (Pfizer)	<ul style="list-style-type: none"> Caja con 10 ó 30 tabletas de 50 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol. Caja con 10 o 20 tabletas de 75 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol.

2.3.1. Propiedades químicas y físicas

El misoprostol a temperatura ambiente es un líquido amarillo aceitoso, soluble en agua⁴⁷. Su fórmula condensada es $C_{22}H_{38}O_5$ (PM= 382.54 g/mol). Su nombre químico es metil(11 α , 13E)-11,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-oato. El enantiómero farmacológicamente activo es la forma (11R,16S), aunque el producto comercial es una mezcla de dos diastereoisómeros (Figura 7).

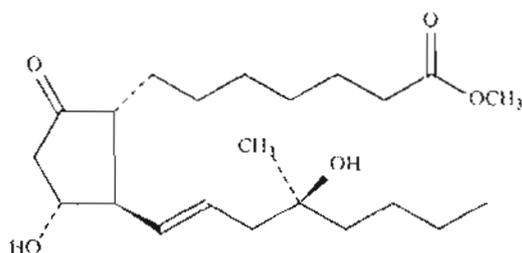


Figura 7. Estructura del misoprostol. En la figura se presenta la forma (11R,16S), aunque en el producto comercial también se encuentran las formas (11R,16R), (11S,16R) y (11S,16S).

2.3.2. Farmacocinética

El misoprostol es un profármaco y su forma activa es el ácido derivado de la hidrólisis del misoprostol. La formación de este ácido tiene lugar en el estómago, luego de la administración oral. La absorción del ácido es rápida y la concentración plasmática máxima (Cpmax) se obtiene luego de 15 a 30 minutos. Una dosis oral de 200 µg de misoprostol produce una Cpmax de 309 ng/L del ácido⁴⁸. El ácido presenta una vida media plasmática de 13 a 40 minutos. El 85% del metabolito se une a la albúmina, aunque esta unión disminuye en presencia del ácido salicílico en concentraciones altas (>100 µg /mL)⁴⁸. En estudios de dosis múltiples no se observó acumulación del ácido de misoprostol con dosis de 400 µg cada 12 horas¹⁸. Después de administrar misoprostol marcado radiactivamente, el 80% se recupera en orina en forma de metabolitos polares inactivos. En un estudio en sujetos con diferente grado de insuficiencia renal se observó un aumento en los parámetros Cpmax y área bajo la curva (ABC) en las personas con insuficiencia renal con respecto a las personas normales¹⁸. Se ha planteado que esta situación no es de significancia clínica debido a que la concentración en plasma disminuye antes de que se administre la siguiente dosis¹⁸.

2.3.3. Farmacodinamia

Las prostaglandinas tienen variados y diversos efectos fisiológicos y el misoprostol, al ser un análogo de la prostaglandina E₁, no es la excepción. Cuando es administrado en las dosis recomendadas (400 a 800 µg diarios) se observan cuatro efectos principalmente, el primero es la citoprotección gastrointestinal (el efecto para el cual es indicado en la terapéutica) y después como efectos secundarios se observan diarrea, dolor abdominal y uterotonocidad en las mujeres. Estos efectos son resultado de la interacción entre el fármaco y los receptores en músculo liso del sistema gastrointestinal y el útero. En el caso del sistema gastrointestinal, el misoprostol es un agonista selectivo de los receptores EP₂ y EP₃⁴⁴. La citoprotección del misoprostol comprende los siguientes efectos¹⁸:

- Inhibición de la secreción basal de ácido, así como la secreción de ácido estomacal estimulada por histamina, pentagastrina, consumo de alimentos y café.
- Disminución de la producción de pepsina y de ácido gástrico y el volumen de líquido gástrico en condiciones basales.
- Estimulación de la secreción duodenal de bicarbonato y la producción de moco gástrico. También se observa una preservación de la hemodinamia de la mucosa.

La retención del misoprostol en el intestino aumenta la frecuencia y severidad de los efectos adversos debido a que el misoprostol interactúa con los receptores responsables de estos efectos de manera local en el lumen del intestino. Esto se suma a la cantidad de misoprostol que llega a los receptores por vía sistémica, después de la absorción oral.

2.3.4. Uso aprobado del misoprostol en la terapéutica de acuerdo con su registro sanitario: En el mundo y en México

2.3.4.1. Uso y toxicidad de analgésicos antiinflamatorios no esteroidales(AINEs)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) son fármacos ampliamente utilizados. En el Reino Unido se realizan en promedio 24 millones de prescripciones de AINEs al año, la mitad de ellas a pacientes mayores de 60 años⁴⁹. En este mismo país, menos del 10% de los AINEs que se consumen son utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide y en una gran proporción para tratamiento de inflamación de tejido blando, torceduras, luxaciones y de manera crónica para el tratamiento del dolor de espalda. El uso crónico de AINEs es más elevado en los adultos mayores.

Estudios endoscópicos muestran que cerca del 20% de personas que toman AINEs de manera crónica presentan una úlcera gástrica o duodenal y una de cada 50-100 personas al año desarrolla una perforación o una úlcera con sangrado, situación que requiere hospitalización⁴⁹. Por esta secuela, en Inglaterra se estima que 1 200 pacientes mueren cada año⁴⁹.

2.3.4.2. El misoprostol para el tratamiento y prevención de úlceras asociadas al uso de AINEs

Estudios preclínicos en animales y humanos sugieren dos mecanismos por los cuales se desarrolla una úlcera durante la utilización de los AINEs⁴⁹. Los AINEs inhiben a las enzimas COX₁ y COX₂ aliviando el dolor y la inflamación, pero también perjudican a la mucosa que protege al epitelio gástrico al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Aunado a esto, el ataque ácido agrava la situación debido a que el pH ácido favorece la absorción pasiva de los AINEs hacia la mucosa. Por estas razones se han propuesto esquemas terapéuticos que incluyen H₂-antagonistas, inhibidores de la bomba de protones y al misoprostol (análogo de la prostaglandina E₁) para el tratamiento y prevención de la úlcera asociada al uso de AINEs⁵⁰⁻⁵¹.

Varios estudios muestran que el misoprostol en dosis de 400 a 800 µg diarios previene la úlcera gástrica y probablemente la duodenal asociada al uso de AINEs⁵². En un estudio prospectivo se observó que el uso de misoprostol reduce el número de hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales debido al uso de AINEs⁵². Sin embargo, son comunes los efectos gastrointestinales cuando se utilizan en las dosis recomendadas, además, el misoprostol es un fármaco caro si se utiliza por tiempo prolongado (en México el precio máximo del frasco con 28 tabletas de 200 µg es de 825 pesos y un dólar estadounidense en el año 2003 equivalía aproximadamente a 10 pesos). Por estas razones algunos autores afirman que el uso de misoprostol debe ser reservado para usuarios crónicos de AINEs que se encuentran en condiciones de riesgo para el desarrollo de úlcera como son pacientes mayores de 65 años o con historia de úlcera péptica y sangrado⁵³(Tabla 9).

Tabla 9. Factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de AINEs⁴⁹.

Factores relacionados con el paciente
<ul style="list-style-type: none">• Mayores de 60 años• Antecedentes clínicos de úlcera
Factores relacionados con el fármaco utilizado
<ul style="list-style-type: none">• Toxicidad relativa del AINE• Altas dosis de AINE o más de dos AINES utilizados conjuntamente• Uso simultáneo de anticoagulantes o corticosteroides
Otros posibles factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none">• Duración del tratamiento con AINES• Sexo femenino• Enfermedad cardiovascular• Infección por <i>Helicobacter pylori</i>• Consumo de tabaco• Consumo de alcohol

2.3.5. Interacciones farmacológicas del misoprostol

La administración del misoprostol con los alimentos disminuye la C_{max} e incrementa el tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima (t_{max})⁵⁴. Después de administrar una dosis de 400 μ g de misoprostol se observa una C_{pmax} de 303 ± 176 pg/ml y un t_{max} de 64 ± 79 min; cuando se administra el misoprostol en ayuno se obtienen los siguientes valores: C_{max} de 811 ± 317 pg/mL y t_{max} de 14 ± 8 min⁵⁴.

Se han realizado estudios de la interacción entre el misoprostol y diferentes AINEs como: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina y piroxicam. También se ha estudiado la interacción con otros fármacos como diazepam, nordiazepam, antipirina y propanolol. Hasta la fecha no se han reportado alteraciones en los parámetros farmacocinéticos al administrarse estos medicamentos junto con el misoprostol⁵⁴. Existen estudios que reportan una posible inhibición del efecto anticoagulante con el acenocumarol, además de una posible potenciación de la toxicidad neurológica del naproxeno y la fenilbutazona, y del dolor abdominal y diarrea con el diclofenaco y la indometacina²⁰.

2.3.6. Reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema gastrointestinal. Las reacciones adversas que se reportan en los ensayos clínicos controlados y en la práctica médica se observan cuando el misoprostol se administra en las dosis recomendadas y para la indicación terapéutica para la que fue registrado el medicamento. Sin embargo, debido al uso del misoprostol en la práctica obstétrica y a la automedicación, ha aumentado el número observado de efectos adversos en obstetricia, los casos de intoxicación aguda y los reportes de teratogenicidad.

2.3.6.1. Efectos adversos reportados y toxicidad aguda del misoprostol

Cuando el misoprostol se utiliza para la prevención y tratamiento de úlceras asociadas al uso de AINEs, el 2% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender su administración debido a la diarrea⁵². La reacción adversa que se presenta más frecuentemente es la diarrea (>25%), se relaciona con la dosis administrada, habitualmente después de 13 días de tratamiento y desaparece 8 días después. Ocasionalmente (1-9%) se presenta dolor abdominal, náusea, flatulencia, dispepsia, vómito y estreñimiento, y raramente (<1%) puede presentarse calambres abdominales, hipermenorrea, alteraciones menstruales, hemorragia vaginal y cefalca¹⁸. Cuando este medicamento se utiliza para fines no autorizados, como en obstetricia, se han reportado graves efectos adversos en mujeres embarazadas: muerte fetal o de la madre, hiperestimulación uterina, ruptura o perforación uterina (lo cual puede requerir intervención quirúrgica, histerectomía o salpingo-ooforectomía)¹⁶, embolia de fluido amniótico, sangrado vaginal severo, retención de placenta, shock, bradicardia fetal y dolor pélvico¹⁷. Además, el fabricante reporta otra serie de eventos adversos cuya causalidad o asociación con el uso de misoprostol no se ha demostrado aún (Tabla 10).

No se han determinado la dosis tóxicas en humanos, sin embargo existen reportes de sobredosificación. Un caso se trata de una mujer de 71 años que tomó 15 tabletas de 200 µg de misoprostol (3 000 µg); tres horas después de la toma del medicamento se presentó en la sala de emergencia con hipertermia, taquicardia, hipertensión, náusea y calambre abdominal. La resolución de los síntomas fue a las 12 horas de haber ingresado al hospital¹⁵. Otro caso reportado es el de una mujer de 19 años con 31 semanas de embarazo y que había tomado 30 tabletas de 200 µg (6 000 µg) y cuatro tabletas de 2 mg de trifluoperazina (neuroléptico). Los síntomas que presentó fueron: contracción uterina hipertónica acompañada de muerte fetal, hipertermia, rhabdomiólisis, hipoxemia, alcalosis respiratoria y acidosis metabólica¹⁵. De manera general, los signos clínicos que podrían indicar una sobredosificación con misoprostol son los siguientes: sedación, temblores, convulsiones, disnea, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión o bradicardia¹⁵.

Tabla 10. Eventos adversos reportados cuya relación causal con el uso de misoprostol no ha sido establecida¹⁸.

General Dolor, astenia, fatiga, fiebre, rigidez, cambios de peso, anafilaxis.	Aparato genitourinario Poluria, disuria, hematuria.
Piel y órganos de los sentidos Dermatitis, erupciones, alopecia, dolor de pecho, palidez, visión anormal, sordera, conjuntivitis.	Sistema nervioso Ansiedad, cambios en el apetito, depresión, mareo, somnolencia, impotencia, pérdida de la libido, neuropatía, neurosis, confusión.
Sistema cardiovascular y respiratorio Edema, diaforesis, hipotensión, hipertensión, arritmia, flebitis, bronquitis, broncoespasmo, disnea, epistaxis.	Músculo y sangre Artralgia, mialgia, dolor de espalda, anemia, trombocitopenia púrpura.

2.3.6.2. Teratogénesis

El misoprostol se ha utilizado ampliamente como método popular para la interrupción del embarazo en Brasil y debido a que no es un abortifaciente muy efectivo, se ha expuesto a una gran cantidad de niños a este fármaco⁸. Desde 1990 los médicos brasileños han reportado asociación entre el uso de misoprostol en el primer trimestre del embarazo y defectos congénitos como malformaciones faciales, malformaciones de las extremidades, defectos límbicos y del cráneo^{9,14,15}. En un estudio de casos y controles llevado a cabo en Brasil, se encontró que la exposición del feto al misoprostol es un factor de riesgo importante para presentar el Síndrome de Möbius (parálisis facial)¹⁰.

En Francia y Estados Unidos existe un régimen medicamentoso aprobado para la interrupción del embarazo y consiste de mifepristona y misoprostol; en otros países donde la interrupción del embarazo es legal se utiliza el medicamento mifepristona con otros análogos de la prostaglandina E₁ como gemeprost y sulprostona. En estos países se ha alertado sobre el riesgo de malformaciones en el niño si el método abortivo fracasa y la madre decide seguir con el embarazo¹¹⁻¹².

Son relativamente pocos estudios los que se han realizado sobre la teratogenicidad del misoprostol en los últimos años. Entre las muchas dificultades que presentan estos estudios se encuentran las cuestiones éticas debido a que no se debe cuestionar demasiado a la madre, si ella no quiere participar en el estudio o no quiere admitir que ha utilizado el misoprostol, no se le puede obligar. Por otro lado existe un sesgo debido a que, cuando hablamos de estudios de casos y controles, entre los controles pueden existir personas que utilizaron misoprostol pero lo niegan debido a las implicaciones legales.

2.4. Uso del misoprostol en la práctica ginecoobstétrica

La principal indicación de misoprostol es en la prevención y tratamiento de úlcera duodenal y gástrica asociadas al uso de AINEs (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos). Sin embargo, debido a sus propiedades uterotónicas, así como a su estabilidad en anaquel y relativamente bajo costo, es utilizado ampliamente en obstetricia en países como Estados Unidos, aún cuando las autoridades sanitarias no han aprobado este uso²¹. Los ginecoobstétricas utilizan al misoprostol en los siguientes casos: inducción del aborto temprano, maduración del cervix antes del aborto quirúrgico, evacuación del útero en caso de muerte fetal o embriónica, inducción de la labor y el tratamiento de la hemorragia posparto²¹. A continuación se expone una descripción de la situación actual respecto al uso de este medicamento en obstetricia.

2.4.1. Uso no aprobado de medicamentos

Las autoridades sanitarias de todo el mundo exigen evaluaciones rigurosas sobre la eficacia y seguridad de un medicamento nuevo antes de comercializarse. Por esta razón, para obtener el registro de un medicamento, las compañías farmacéuticas deben proporcionar información detallada sobre los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos del fármaco así como la dosificación, efectos adversos y contraindicaciones, esta información esta relacionada con el uso para el que fue diseñado ese medicamento. Sin embargo, una vez que el medicamento sale al mercado no existe legislación que regule su uso por parte del personal médico por lo que tiene la libertad de utilizarlo de acuerdo a su criterio, aún cuando este uso sea diferente al aprobado y registrado. El uso no aprobado de los medicamentos incluye prácticas como: utilizar regímenes de dosificación diferentes a los establecidos en el registro oficial del medicamento, dar un uso terapéutico diferente al registrado, modificar la forma farmacéutica original o modificar la vía de administración.

La prescripción de un medicamento para un uso no aprobado es común en oncología, pediatría y ginecología: una encuesta realizada a 731 mujeres embarazadas mostró que el 23% de ellas tomó uno o más medicamentos con una indicación no aprobada⁵⁵ y en un estudio reciente, realizado en varios países de Europa, se encontró que 30% de las prescripciones realizadas a pacientes pediátricos eran diferentes al uso aprobado de los medicamentos⁵⁶.

Respecto a la prevalencia del uso no aprobado de medicamentos, en Estados Unidos se realizó una encuesta a nivel nacional con 500 médicos de distintas especialidades⁵⁷. La encuesta se realizó a través de internet y cuando se les preguntó si estaban de acuerdo con la regulación del registro de nuevos medicamentos, la mayoría contestó que sí; cuando se les preguntó si se debería regular el uso subsecuente de los medicamentos la mayoría contestó que no, proporcionando diferentes argumentos. En conclusión, los médicos están de acuerdo con los requerimientos exigidos de eficacia y seguridad para un nuevo fármaco pero no para los nuevos usos que se les den a los fármacos existentes en el mercado.

El uso de medicamentos para fines no registrados oficialmente involucra aspectos éticos y legales. Por ejemplo, la mayoría de las veces estos medicamentos son recetados sin informar al paciente que se trata de un uso no aprobado del medicamento, por esta razón diversas personas han iniciado procesos legales por considerar que se trata de experimentar con ellos⁵⁸. Los médicos argumentan que el uso no aprobado de un medicamento no es experimental cuando existe evidencia suficiente que respalde su uso. Sin embargo, si surgen problemas relacionados con el uso de un medicamento que ha sido prescrito para una indicación terapéutica diferente a la aprobada, toda la responsabilidad recae en el médico que prescribió aunque cuando este uso no aprobado es adoptado por una institución oficial o una asociación profesional reconocida, el médico puede contar con cierto respaldo legal⁵⁸.

En la actualidad existen propuestas para la regulación de esta práctica como la de hacer obligatorio a los fabricantes el proporcionar información detallada y sustentada en la literatura especializada acerca de los nuevos usos que se le den a los medicamentos que se encuentran en el mercado⁵⁹. Sin embargo, algunas instancias establecen que cuando un médico utiliza un medicamento para un uso no aprobado este tiene la responsabilidad de estar bien informado acerca del producto y basar su uso en el pensamiento racional y la evidencia médica, además de mantener registros del uso y efectos observados de estos medicamentos⁶⁰.

2.4.2. Medicamentos utilizados para la interrupción del embarazo

2.4.2.1. Antecedentes históricos

En los últimos cincuenta años se han estudiado diversos medicamentos para la interrupción del embarazo. En 1950 se publicó un estudio sobre el antagonista del ácido fólico aminopterín (ácido 4-aminopteroglutámico)⁶¹. Este se administró por vía oral a mujeres con menos de tres meses de embarazo y en las cuales estaba indicado el aborto médico, el aborto se produjo en cerca del 80% de las mujeres. No se continuó el trabajo en esta área. En la década de los setentas se encontró que las prostaglandinas naturales como PGE₂ y PGF_{2α} eran efectivas en la inducción del aborto en embarazos tempranos cuando eran administradas de manera intravaginal o transcervical, pero sus efectos secundarios gastrointestinales provocados eran intolerables⁶². A mediados de los setenta se desarrollaron análogos de prostaglandinas más selectivos al miometrio por lo que se utilizaron dosis más bajas, aunque los efectos secundarios continuaron siendo un problema y la estabilidad en anaquel era inadecuada⁶². A principios de los 80's se utilizó el gemeprost (16,16 dimetiltransΔ²PGE₁ metil ester) en supositorios intravaginales de 1 mg cada 3 horas⁶¹. Se presentó aborto completo en 87 a 97% de las mujeres del estudio con embarazo de hasta 56 días de gestación. Como efecto secundario se presentó vómito y diarrea en 20 a 43% y 30 a 32% de las personas, respectivamente.

Un análogo inyectable, sulprostona (16-fenoxitetrano-PGE₂ sulfanilamida) probó ser efectivo cuando administraron 0.5 mg de sulprostona por vía intramuscular cada 3 horas; este esquema era comparable al método de aspiración por succión. Sin embargo el vómito y la diarrea fueron frecuentes⁶¹. En 1980, las investigaciones de Étienne-Émile Baulieu llevaron al desarrollo del fármaco RU 486 (mifepristona) cuyos ensayos clínicos empezaron en 1982⁶¹. En los ensayos se emplearon dosis de 50 hasta 400 mg en mujeres con embarazos de hasta 49 días, sin embargo, sólo se obtuvo la inducción del aborto en 60 a 80% de las mujeres involucradas en el estudio. En 1985 se reportó que cuando se administran pequeñas dosis de un análogo de prostaglandina se incrementa la eficacia de la mifepristona como abortifaciente⁶¹. La frecuencia de efectos adversos fue menor con este esquema ya que se utilizaron menores dosis de análogo de prostaglandina. En países como Estados Unidos se prohibió la importación de la mifepristona por lo que se comenzó a estudiar métodos alternativos para la inducción del aborto⁶³. En 1993 inició el estudio de un esquema con metotrexato y misoprostol y recientemente se han reportado esquemas con misoprostol solo⁶⁴.

2.4.2.2. Bases fisiológicas

Después de la ovulación, el sitio del ovario de donde se desprendió el óvulo se transforma en un órgano llamado cuerpo lúteo cuya función principal es la de secretar progesterona, que es la hormona necesaria para el establecimiento y mantenimiento del embarazo en los mamíferos⁶⁵. Si el óvulo ha sido fecundado y ocurre la implantación del embrión en el útero, un conjunto de células precursoras de la placenta llamado trofoblasto comienza a secretar grandes cantidades de hormona gonatropina coriónica humana (hGC). Esta glicoproteína interacciona con el receptor de la hormona luteinizante en el cuerpo lúteo para mantener la secreción de la progesterona. El mantenimiento del embarazo es dependiente de la progesterona del cuerpo lúteo hasta la séptima semana, cuando la secreción de progesterona por la placenta es suficiente⁶⁵.

Cuando la concentración de progesterona baja (regresión del cuerpo lúteo) o cuando el feto o el embrión mueren, la amplitud y la frecuencia de estas contracciones se incrementa. Durante un embarazo normal, la progesterona mantiene un estado de quietud por inducción de hiperpolarización de la membrana de las células del miometrio por lo que son necesarios cambios grandes en el potencial eléctrico para que tenga lugar una contracción⁶⁶. Aunado a esto la progesterona ejerce supresión en la síntesis de unas proteínas llamadas conexinas⁶⁶. Las conexinas forman parte de las conexiones intercelulares necesarias para acoplar a las células del miometrio que participan en el proceso de contracción.

Durante el embarazo el útero es un balance entre la cantidad relativa de agentes relajantes (progesterona y relaxina) y sustancias contráctiles (prostaglandinas), y la progesterona contribuye a mantener baja la concentración de prostaglandinas mediante dos mecanismos: uno es a través de la inhibición de la acción estimuladora del estradiol en la síntesis de las prostaglandinas; el otro mecanismo tiene que ver con la estimulación de una serie de enzimas (PDGH, prostaglandina deshidrogenasa) que metabolizan a las prostaglandinas⁶⁶. Cuando la concentración de progesterona baja, hay un decremento en la actividad de PGDH la cual contribuye, en parte, a las altas concentraciones de prostaglandinas concentradas en el fluido menstrual.

2.4.2.3. Fármacos utilizados para la inducción del aborto

En los últimos 20 años se han propuesto esquemas para la interrupción del embarazo que utilizan diferentes fármacos. Estos se pueden agrupar en tres categorías: fármacos antagonistas de la progesterona como el epostano y mifepristona; antimetabolitos como el metotrexato; y aquéllos que causan contracciones uterinas como la oxitocina y las prostaglandinas⁶⁶.

Antagonistas de la progesterona

Los altos niveles de progesterona mantienen la estabilidad del miometrio y cuando disminuye la concentración o la actividad de la progesterona se produce una contracción uterina. En la actualidad existen fármacos que producen estos efectos. El *epostano* es un inhibidor de la 3- β -ol esteroide deshidrogenasa que cataliza la conversión de pregnenolona a progesterona y la *mifepristona* es un antagonista del receptor de progesterona⁶⁷. El efecto de la *mifepristona* es rápido debido a que inhibe la acción de la progesterona de manera casi inmediata. El efecto del *epostano* es un poco más lento debido a que es necesario inhibir la síntesis de progesterona en el trofoblasto y en el cuerpo lúteo y porque toma tiempo metabolizar la progesterona.

Antimetabolitos

El trofoblasto es un tejido que se encuentra en división, por lo tanto presenta sensibilidad a fármacos citotóxicos que interfieren con el ciclo del ácido fólico e inhiben la síntesis del DNA⁶⁶. El tejido trofoblástico normal es destruido por el metotrexato, lo que provoca la muerte fetal. La falta de producción de progesterona y la creciente producción de prostaglandinas y citocinas, da lugar al aumento en la contractilidad uterina, sangrado y eventual expulsión del tejido fetal⁶⁶.

Fármacos que producen contracciones

Oxitocina

La oxitocina estimula la frecuencia y potencia de la actividad contráctil del músculo liso uterino⁶⁸. Además, regula las propiedades contráctiles de las células miometriales y desencadena la producción de prostaglandinas por las células del endometrio y la decidua. Estos efectos dependen de la presencia del estrógeno. La sensibilidad del útero a la oxitocina se intensifica al evolucionar el embarazo debido que el número de receptores para ella en el miometrio y la decidua aumenta en las etapas finales de la gestación por lo que el útero inmaduro es resistente a la acción de esta hormona⁶⁸.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas $F_{2\alpha}$ y E_2 causan contracción miométrial en cualquier etapa de la gestación y su acción es mediada por receptores específicos en el miometrio. Los análogos sintéticos como el misoprostol y el gemeprost también ejercen una acción contráctil en el miometrio pero, a diferencia de las prostaglandinas naturales, son relativamente resistentes al metabolismo por lo que presentan un efecto prolongado⁶⁸. Cuando se utilizan dosis grandes de prostaglandinas se puede lograr el aborto, pero como los efectos adversos que se presentan son severos, se utilizan dosis pequeñas de prostaglandinas junto con un antimetabolito o con mifepristona.

2.4.3. El uso de misoprostol para la interrupción legal del embarazo

Se han reportado diversos protocolos que utilizan al misoprostol como medicamento único para la interrupción del embarazo obteniéndose diferentes resultados, por ejemplo, en un estudio donde se utilizó un total de 400 μg de misoprostol por vía oral se reportó un aborto completo en menos del 10% de las mujeres en el estudio⁶⁹, mientras que en otro estudio se reportó un éxito del 96% en mujeres con menos de 63 días de gestación con dosis de 800 μg por vía vaginal⁶⁹. Por otro lado, en un estudio comparativo, se reportó que 47% de las mujeres tuvieron un aborto completo cuando se administraron 800 μg de misoprostol por vía vaginal²¹.

Esta es la situación actual con los protocolos que involucran al misoprostol como único medicamento en esquemas para la interrupción del embarazo: en general, no existe consenso, el protocolo que reporta más de 90% de éxito no ha sido confirmado, y los ensayos aleatorizados muestran una menor proporción de abortos completos. Un problema para comparar los protocolos reportados es que utilizan diferentes metodologías como la administración de tabletas humectadas para favorecer la absorción del misoprostol o la limpieza de la vagina con agua antes de la administración. La conclusión a la que llegan varios investigadores es que no existe evidencia suficiente para avalar este uso debido a que no se cuenta con la información básica de eficacia, seguridad y farmacocinética cuando el misoprostol se administra con este fin⁶⁴.

En países donde el aborto es legal, el único régimen aprobado es el de mifepristona más la administración de una prostaglandina. En mujeres con menos de 49 días de embarazo la administración de 600 mg de mifepristona por vía oral y 48 horas después, 400 µg de misoprostol también por vía oral, ocasiona un aborto completo en el 92-97% de los casos⁷⁰; este es el esquema aprobado y utilizado en Estados Unidos⁷¹. En mujeres con un embarazo de no más de 56 días se ha reportado 83 a 95% de éxito utilizando el mismo esquema oficial. Cuando se utilizan 200 mg de mifepristona y 600 µg de misoprostol en mujeres con embarazo de menos de 49 días de gestación se reportó aborto completo en 96 a 97% de los casos y de 50 a 63% en mujeres con no más de 56 días de gestación⁷⁰. También se han reportado estudios donde se utiliza la misma combinación de mifepristona y misoprostol y con las mismas dosis sólo que administrando el misoprostol por vía vaginal. Con este último esquema se reporta un aborto completo en más del 90% de los casos⁷².

La mifepristona no se comercializa en varios países por lo que se han investigado esquemas con otros medicamentos como el metotrexate. La administración de 50 mg/m² de área superficial corporal de metotrexate seguido de una dosis de 800 µg de misoprostol por vía vaginal resulta en un aborto completo en 88 a 100% de las mujeres⁷³. Con este esquema 20 a 30% de las mujeres tuvieron que esperar más de cinco semanas para que el aborto ocurriera; en los demás casos la expulsión del producto se presentó dentro de las 24 a 48 horas después de la administración. Con estos esquemas de mifepristona-misoprostol y metotrexate-misoprostol se reporta un aborto completo en más del 90% de las mujeres, sin embargo, existe la posibilidad de que no ocurra el aborto o surjan complicaciones por lo que los lugares en donde se provee este servicio se cuenta con los medios para realizar un legrado instrumental y atender las emergencias que pudieran surgir.

Existen razones para interrumpir un embarazo en el segundo trimestre, como son: severas anomalías del feto, muerte fetal o bien por razones médicas debido a la salud de la mujer²¹. Al inicio del segundo trimestre el método usual para la interrupción del embarazo es la succión mientras que en etapas tardías es necesaria la dilatación cervical y la extracción del feto con un método instrumental o bien, la inducción de la labor. El misoprostol se ha utilizado en esta etapa para la inducción de la labor y la maduración cervical.

Para la inducción de la labor en el segundo trimestre del embarazo, se han utilizado dosis menores que en el primer trimestre (usualmente 200 µg por vía vaginal en diferentes regímenes) con lo que se reporta una eficacia del 71 al 100%²¹. Cuando se utilizan dosis mayores de misoprostol se observan en mayor proporción efectos adversos como temperatura de 38°C, náusea, vómito y diarrea. En estos ensayos clínicos se reportaron dos casos de ruptura uterina: una mujer tenía una cesárea previa y la otra no tenía antecedentes de cirugía uterina o legrado²¹.

2.4.4. El uso de misoprostol para la inducción del trabajo de parto en el tercer trimestre del embarazo

Inducción es el procedimiento que pretende, mediante el uso de medios artificiales, iniciar el trabajo de parto antes de que este se presente en forma espontánea, y tiene como fin el conseguir un parto vaginal⁷⁴. Tradicionalmente se utilizan medicamentos como la oxitocina y la dinoprostona en gel (Prostaglandina E₂), sin embargo, el uso de misoprostol ha cobrado gran popularidad, sobre todo en los Estados Unidos de América⁷⁵.

Se han realizado diversos ensayos clínicos que comparan el uso de misoprostol para la inducción del aborto con los métodos tradicionales y uso de placebos⁷⁶. El misoprostol demostró ser efectivo para la inducción del trabajo de parto y en un metaanálisis de ensayos clínicos se encontró que el tiempo de inducción del trabajo de parto con misoprostol es 4.6 horas más corto que los controles (dinoprostona en gel)²¹; el número de cesáreas practicadas en los grupos tratados con misoprostol fue menor que en el grupo control.

Un revisión sistemática de ensayos clínicos para la inducción del trabajo de parto con misoprostol en el tercer trimestre de embarazo mostró que, comparado con el placebo, el misoprostol administrado por vía oral fue efectivo para la inducción, sin embargo, al comparar la efectividad con otras prostaglandinas por vía vaginal o intracervical no se encontró diferencia significativa⁷⁶. Siete ensayos clínicos realizados con 1 278 mujeres mostraron que la administración de misoprostol por vía oral fue menos efectiva que la administración por vía vaginal y que no hubo diferencia significativa en la frecuencia de hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardiaca fetal al utilizar la vía oral o vaginal⁷⁶.

La administración de misoprostol por vía vaginal mostró ser más efectiva que la administración de oxitocina (vía intravenosa) o la prostaglandina E₂(vía vaginal), sin embargo, se observó una mayor incidencia de hiperestimulación uterina y cambios en la frecuencia cardíaca fetal en el grupo del misoprostol⁷⁷. Para disminuir la incidencia de la hiperestimulación uterina se han realizado estudios con dosis de 25 µg cada tres horas (con un máximo de 8 dosis), 25 µg cada cuatro horas y 25 µg cada seis horas (con un máximo de 4 dosis). No se observó diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos con estos tres esquemas aunque el régimen con mayor intervalo resultó en un mayor tiempo para el inicio del trabajo de parto y en muchos casos la necesidad de administrar oxitocina⁷⁷.

Existen varios reportes de ruptura uterina asociada con la administración de misoprostol para la inducción del trabajo de parto, estos casos se han asociado con una cesárea, desgarre o cirugía previa⁷⁸⁻⁷⁹. En un estudio de casos y controles de mujeres con cesárea previa se observó que el 5.6% de las mujeres en el grupo que recibió misoprostol tuvo ruptura uterina, mientras que en el grupo control sólo se encontró un 0.2% de ruptura uterina²¹.

La conclusión de diversos autores es que si bien el misoprostol oral o vaginal es efectivo para la inducción del trabajo de parto, es necesario investigar las posibles consecuencias en la salud de la madre y el hijo ya que los estudios actuales son insuficientes para establecer la seguridad de este medicamento cuando se utiliza para la inducción⁷⁶⁻⁷⁷.

2.4.5. Otros usos del misoprostol en obstetricia

Antes de realizar un aborto instrumental, la maduración cervical reduce la incidencia de laceraciones cervicales y perforación uterina al momento del aborto²¹. El misoprostol ha sido utilizado para la maduración cervical en diferentes dosis y vías de administración. Se han utilizado dosis de 200, 400, 600 y 800 µg. La dosis de 200 µg es menos efectiva y con las dosis de 600 y 800 µg se presenta una mayor incidencia de efectos adversos por lo que la más recomendada es la de 400 µg tres o cuatro horas antes de realizar el legrado²¹.

El misoprostol también se ha utilizado para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto debido a sus propiedades uterotónicas. En el caso de la prevención de la hemorragia posparto se realizaron diversos estudios clínicos y no se encontró evidencia para apoyar el uso de misoprostol cuando existen alternativas como la oxitocina o la metilergonovina^{21,80} y en el caso del tratamiento de la hemorragia posparto aún no existe evidencia para recomendar su uso aunque se ha sugerido que se podría utilizar en situaciones en las que no hay respuesta con el uso de oxitocina o de ergonovina²¹.

En situaciones en las que es necesario realizar una evacuación uterina, por ejemplo, en casos de un embarazo anembriónico o de muerte fetal, se han utilizado dosis de 400 µg de misoprostol por vía oral y 800 µg por vía vaginal con un éxito reportado al administrar la primera dosis del 25 y 88% respectivamente²¹. También se ha utilizado el misoprostol en casos de aborto incompleto, aunque en un estudio clínico realizado con 50 mujeres se mostró que los métodos instrumentales son más efectivos y con menores complicaciones²¹.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el misoprostol pertenece al grupo IV de medicamentos que por ley requieren receta médica para su dispensación. En el contexto de la automedicación y el aborto ilegal, el libre acceso a los medicamentos utilizados para la inducción del aborto, como el misoprostol, puede generar serios problemas de salud. Este uso inapropiado se relaciona de manera directa con el número de mujeres atendidas por complicaciones por aborto inducido y, en caso de que el embarazo llegue a término, con la aparición de defectos congénitos en niños que fueron expuestos al misoprostol. También es importante considerar el uso que se le da al misoprostol por parte de los ginecólogos y obstetras ya que este uso puede tener repercusiones sociales, económicas y de salud.

Consideramos que un estudio como el que se propone a continuación, es necesario para conocer la prevalencia de estos problemas en México, sentar las bases para la realización de estudios más específicos, y proporcionar información para el uso racional de estos medicamentos. Surgen interrogantes en relación al uso de misoprostol, como: ¿Cuál es la prevalencia del uso del misoprostol y sus análogos como abortivos en México?, ¿Cuáles son las consecuencias de dicho mal uso tanto para las mujeres que lo utilizan como para el producto?, ¿Se utiliza el misoprostol en la práctica obstétrica en México? Y de ser así, ¿Cuál es la prevalencia y modo de uso del misoprostol por parte de los especialistas en obstetricia?

IV.- HIPÓTESIS

- Dado que en México existe un alto grado de automedicación y el aborto esta legalmente prohibido, se estima que el uso de medios inapropiados para lograrlo sea alto.
- El uso de misoprostol como medio para la interrupción del embarazo es conocido por la población mexicana .
- Se estima que las ventas de misoprostol en México son más altas que las que corresponden a la indicación terapéutica registrada.
- La frecuencia de uso de misoprostol en mujeres que llegan a la sala de urgencias por complicaciones por aborto inducido por diferentes medios es alta, aunque es probable que no se registren como tales.
- En México no existen restricciones en el uso de los medicamentos una vez que se encuentran en el mercado, aún cuando este uso sea diferente al indicado en el registro sanitario, por lo que se estima que el uso del misoprostol en la práctica ginecoobstétrica es alto.

V.- METODOLOGÍA

5.1. Estimación de la población potencial de usuarios de misoprostol en México

1.-La población potencial usuaria del misoprostol, cuando es utilizado conforme a su indicación terapéutica aprobada, son las personas mayores de 65 años y de acuerdo al censo del año 2000⁸¹ es la siguiente: **4 485 237 personas.**

2.-Consideramos que el medicamento en estudio será más accesible en zonas urbanas. El porcentaje de la población global que vive en zonas urbanas es de 74.6%⁸¹. Si suponemos la misma proporción en la población en estudio, la población de adultos mayores de 65 años que vive en zonas urbanas es de: **3 345 987 personas.**

3.-Debido a que el gasto por persona es considerable pensamos que las personas que podrían pagar un tratamiento con misoprostol son las personas que ganan más de 5 salarios mínimos. El porcentaje de la población cuyo ingreso fue de más de 5 salarios mínimos en México para el año 2001 es de 10.4%⁸¹. Si suponemos una proporción similar en la población mayor de 65 años que vive en zonas urbanas, la población con poder adquisitivo para cubrir un tratamiento con misoprostol es de: **347 983 personas.**

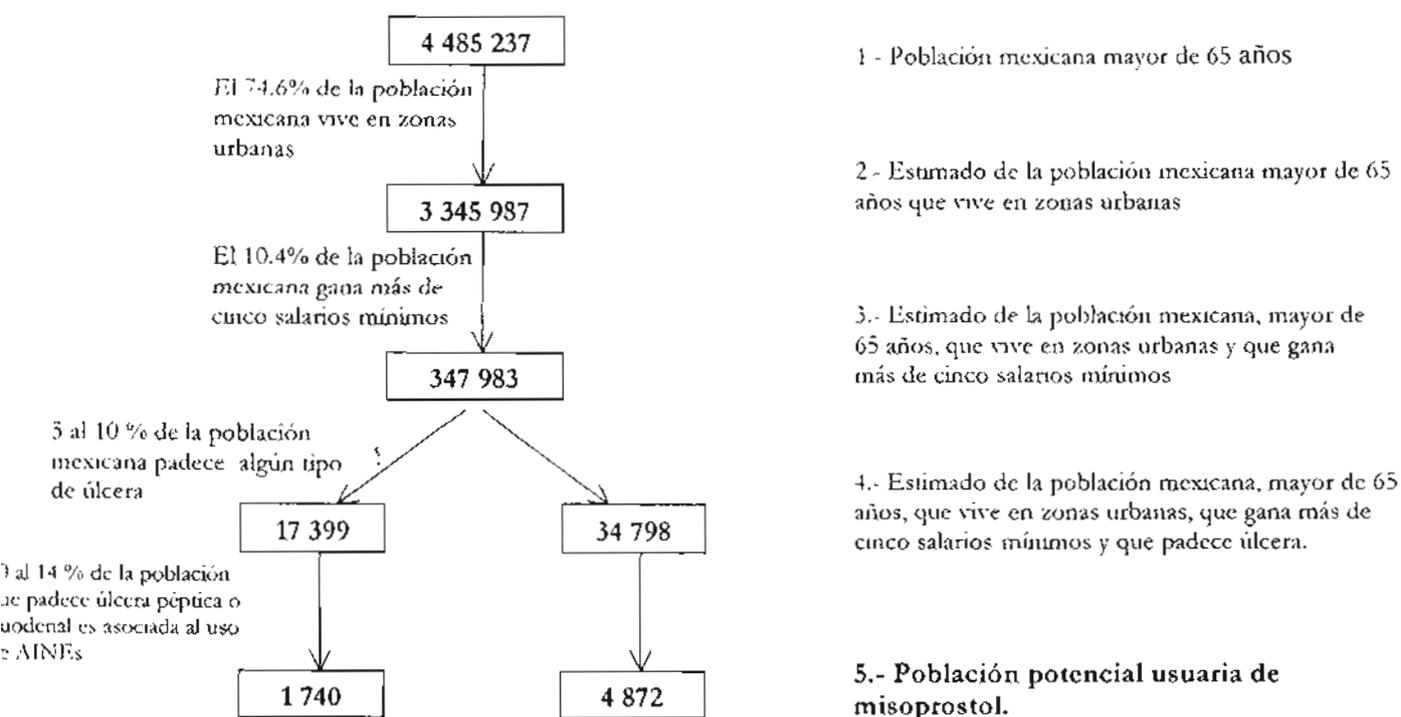
4.- Se ha reportado que la población mexicana en alguna etapa de su vida puede presentar úlcera péptica o duodenal en un 5 a 10%⁸². Para obtener el número de personas de la población mayor de 65 años, que vive en zonas urbanas, con poder adquisitivo y que podrían presentar úlcera se multiplica por estos porcentajes y se obtiene el siguiente intervalo:

17 399 y 34 798 personas.

5.- El siguiente paso es estimar el número de personas de la población adulta estimada en el punto anterior cuya úlcera se asocia al uso de AINEs. De acuerdo a un estudio realizado en personas que padecían úlcera, el 10 al 14% de esta úlcera era asociada al uso de AINEs⁸² por lo que multiplicamos $0.1 \times 17\ 399$ y $0.14 \times 34\ 798$ y se obtiene el siguiente intervalo:

1 740 y 4 872 personas.

Los cálculos realizados siguen el siguiente diagrama:



5.2. Análisis de las ventas de misoprostol en México

- Para comparar los valores de consumo de misoprostol se obtuvo de la literatura la dosis diaria definida (DDD), que es la dosis promedio por día cuando el fármaco es utilizado para su indicación principal. Los esquemas de tratamiento aprobados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Esquemas terapéuticos aprobados para el uso del misoprostol.

Indicación terapéutica	Dosis recomendada	DDD
Prevención de la úlcera asociada al uso de AINEs	800 µg al día durante el tiempo que dure la terapia con AINEs ¹⁸	800 µg/día/persona
Tratamiento de la úlcera péptica o duodenal	800 µg al día durante 4 semanas ^{54,83} 800 µg al día durante 8 semanas ^{54,83}	

- Posteriormente se calculó el consumo de misoprostol estimado cuando es utilizado para la indicación aprobada:

$$CM = DDD \times \# \text{ días del tratamiento} \times PPUM$$

donde

CM = Consumo de misoprostol (µg)

DDD = Dosis diaria definida (µg/día/persona)

PPUM = Población potencial de usuarios de misoprostol (persona)

Para calcular la cantidad de misoprostol que consumen 1740 personas (límite inferior de la población potencial usuaria de misoprostol) cuando se administran 800 µg/día/persona durante todo un año (esquema para la prevención de úlcera asociada al uso de AINEs) se tiene lo siguiente:

$$CM = 800 \text{ µg/día/persona} \times 365 \text{ días} \times 1\,740 \text{ personas} = 508\,054\,636 \text{ µg}$$

- Se obtuvieron los datos de las ventas anuales de misoprostol y todos los productos que contienen misoprostol y que se comercializan en México a través del International Marketing Services de México (IMS)⁸⁴, tanto en unidad como en valor, para los años 1999 al 2002.
- Para la comparación de consumo anual estimado y cantidad vendida por año de misoprostol sólo se tomó en cuenta el producto CITOTEC ya que es el único producto que sólo contiene misoprostol.
- Se calculó la cantidad vendida de misoprostol en microgramos con la siguiente fórmula:

$$CVM = UV \times TU \times MGT$$

donde

CVM = Cantidad vendida de misoprostol (μg)

UV = Unidades vendidas (Frasco)

TU = Tabletas por unidad (Tabletas/frasco)

MGT = Cantidad de microgramos por tabletas ($\mu\text{g}/\text{tableta}$)

Si en el año de 1999 se vendieron 241 965 unidades la cantidad vendida en microgramos es:

$$CVM = 241965 \text{ frascos} \times 28 \text{ tabletas / frasco} \times 200 \mu\text{g / tableta} = 1355004000 \mu\text{g}$$

- Se obtuvo la diferencia del consumo estimado de misoprostol para cada esquema de tratamiento presentado en la Tabla 11 y la cantidad promedio vendida en México durante los años de estudio. El signo negativo indica que el consumo estimado es mayor que la cantidad de misoprostol (CITOTEC) que se vende en nuestro país, en caso contrario, existe un exceso en las ventas de misoprostol en México.

- Se calculó el gasto por persona para los diferentes esquemas de tratamiento aprobados (Tabla 11):

$$GT = 4 \text{ frascos/mes} \times \# \text{ de meses que dura el tratamiento} \times PF$$

donde

GT = Gasto para la prevención o el tratamiento de úlcera péptica o duodenal asociada al uso de AINEs.

PF = Precio del frasco (pesos/frasco)

Para el precio del misoprostol se tomó en cuenta el precio máximo al público y el precio con el 30% de descuento que realizan algunas farmacias de la Ciudad de México. Por ejemplo, una persona que recibe un tratamiento con misoprostol para la úlcera péptica por 4 semanas y compra el medicamento en una farmacia de descuento en la Ciudad de México gasta lo siguiente:

$$\text{Gasto} = 4 \text{ frascos/mes} \times 1 \text{ mes} \times 578 \text{ pesos/frasco} = 2.312 \text{ pesos}$$

5.3. Estudio de uso de misoprostol en un Hospital General público de la delegación Iztapalapa

5.3.1. Diseño del estudio

El tipo de estudio realizado se puede clasificar de acuerdo a los siguientes criterios:

- De acuerdo al tiempo de captura de información: **Retrospectivo**
- De acuerdo a la evolución del fenómeno estudiado: **Transversal**
- De acuerdo a la participación del investigador en el fenómeno que se estudia: **Observacional**
- De acuerdo a la posibilidad o no de comparar poblaciones: **Descriptivo**

5.3.2. Características del Hospital donde se realizó el estudio

Tabla 12. Número de consultorios por especialidad en el Hospital.

Consultorios	
Medicina general y/o familiar	5
Cirugía	1
Ginecoobstetricia	1
Medicina interna	1
Pediatría	1
Odontología	1
Dermatología	1
Oftalmología	1
Traumatología y ortopedia	1
Psicología y/o salud mental	1
Medicina preventiva	1
De urgencias	2
Total: 17	

Tabla 13. Número de camas en el hospital.

Camas censables	
Cirugía	39
Ginecoobstetricia	41
Medicina interna	38
Pediatría	26
Total: 144	
Camas no censables	
Urgencias	15
Cuana de recién nacido sano	30
Recuperación	6
Terapia intensiva	4
Trabajo de parto	14
Total: 69	

Tabla 14. Número de médicos contratados en el hospital.

Médicos contratados	
General o familiar	16
Pediatra	13
Ginecoobstetra	18
Cirujano (general y especializado)	12
Internista	6
Oftalmólogo	1
Traumatólogo	2
Dermatólogo	1
Anestesiólogo	14
Odontólogo	9
Odontólogo especialista (incluye cirujano maxilo-facial)	1
Gastroenterólogo	1
Neumólogo	1
Urgenciólogo	8
Otros	3
Total: 111	

5.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para la realización de este estudio se seleccionaron los expedientes de mujeres que llegaron a la sala de urgencias para el tratamiento de un aborto incompleto. Para esto se tomó en consideración el diagnóstico de entrada y/o de salida especificado en el expediente, ya sea aborto incompleto en el primer trimestre o en el segundo trimestre de embarazo. Se excluyeron los expedientes de mujeres que acudieron al hospital debido a otras urgencias ginecoobstétricas. También se excluyeron los expedientes de mujeres a las que se les realizó un legrado instrumental por complicaciones no relacionadas con un aborto incompleto.

5.3.4. Muestreo

Debido a que no existían estudios previos y se desconocía la proporción de mujeres que llegan a la sala de urgencias para el tratamiento de un aborto incompleto, se decidió realizar un muestreo no probabilístico. En primer término se seleccionaron los expedientes de mujeres que acudieron al hospital por complicaciones obstétricas; esta selección se realizó en base a una lista de control de ingreso que maneja el archivo. Posteriormente se revisaron todos los expedientes del período de enero a julio de 1998 y se seleccionaron los que cumplieran con los criterios de inclusión.

5.3.5. Variables en estudio

Para la recolección de datos se utilizó una hoja diseñada para tal fin (Anexo 1). Como se trata de un estudio observacional no se consideraron a las variables como dependientes e independientes, sin embargo, para el análisis estadístico se realizó la clasificación y operacionalización de las variables en estudio presentadas en la tabla 15.

Tabla 15. Clasificación y operacionalización de las variables en estudio.

	Variable	Escala de medición	Operacionalización
Variables relacionadas con las características de las pacientes	Edad	Razón	La que se indica en el expediente, expresada en años
	Estado civil	Nominal	La relación entre cónyuges clasificado como: soltera, viuda, divorciada, casada, unión libre.
	Ocupación	Nominal	La que se registra en el expediente
	Religión	Nominal	La que se registra en el expediente
	Escolaridad	Razón	La que se indica en el expediente expresada en años
	Uso de métodos anticonceptivos	Nominal	El método anticonceptivo que utiliza de manera regular la mujer en estudio
	Número de embarazos anteriores	Razón	Número de embarazos indicados en el expediente
	Número de partos anteriores	Razón	Número de partos indicados en el expediente
	Número de abortos anteriores	Razón	Número de abortos indicados en el expediente
	Número de cesáreas anteriores	Razón	Número de cesáreas indicadas en el expediente
	Etapas del embarazo	Razón	La que se indica en el expediente expresada en semanas
Variables relacionadas con el método de inducción del aborto y sus complicaciones	Diagnóstico	Nominal	Diagnóstico indicado en el expediente en relación al aborto
	Tratamiento	Nominal	El indicado en el expediente para tratar el problema del aborto y sus complicaciones por ejemplo el uso de legrado, necesidad de transfusión, etc.
	Condiciones de egreso	Nominal	La que se indica en el expediente en cuanto al estado de salud al salir del hospital
	Tiempo de estancia en el hospital	Razón	Tiempo expresado en días desde que ingresa al servicio de urgencias, hasta que egresa del hospital
	Complicaciones	Nominal	Problemas asociados a la inducción del aborto como sangrado intenso, infección, lesiones, etc.
Variables relacionadas con el uso de medicamentos para la inducción del aborto	Medicamento utilizado	Nominal	El registrado en el expediente
	Dosis	Razón	La dosis expresada en microgramos registrada en el expediente
	Vía de administración	Nominal	La vía registrada en el expediente: oral, vaginal o ambas.
	Intervalo	Razón	El registrado en el expediente expresada en horas, desde la administración del medicamento hasta la segunda toma.

5.3.6. Procesamiento de datos

- Se utilizó estadística descriptiva para la organización y presentación de los datos de la frecuencia asociada con:
 - Distribución de la muestra estudiada de acuerdo a las características de los pacientes.
 - Distribución de la muestra estudiada de acuerdo a el método de inducción del aborto y sus complicaciones.
 - Para el caso de uso de medicamentos, distribución de la muestra de acuerdo a los medicamentos utilizados para la inducción del aborto.

5.4. Búsqueda y análisis de información en foros de internet

- Dado que en el hospital no se pudo detectar el uso inapropiado de misoprostol se buscó ampliar la información a partir de otras fuentes. Entre ellas se decidió buscar evidencia del uso inapropiado de misoprostol en foros de internet ya que se consideró que este tema es abordado en estos foros debido a que prácticamente no hay censura y se conserva el anonimato de los participantes.
- Se comenzó por buscar foros de internet con dominio mexicano (los que contienen terminación en .mx) y que trataran temas de salud, sexualidad o ginecología. Se seleccionó un foro de debate en el portal de www.tusalud.com.mx. Esta selección se basó en la gran cantidad de mensajes que mencionaban al misoprostol y también a que varios participantes dejaban su dirección de correo electrónico.
- Se seleccionaron los mensajes que mencionaran el uso de misoprostol para la interrupción del embarazo en el período de febrero a agosto del 2003. Cuando un participante dejó varios mensajes estos se tomaron como uno solo. Posteriormente, todos los mensajes se clasificaron en tres categorías:

- A. Aquellos en los que las personas mencionaron haber utilizado el misoprostol para la interrupción del embarazo y que les fue efectivo.
- B. Aquellos en los que las personas mencionaron haber utilizado el misoprostol pero no les fue efectivo y continuaron con el embarazo.
- C. Aquellos en los que solicitaron o proporcionaron información respecto al uso del misoprostol para la interrupción del embarazo, pero que no mencionan haberlo utilizado.

- De las personas que mencionaron haber utilizado el misoprostol, ya sea que fuera efectivo o no, se seleccionaron las que dejaron su correo electrónico y se les envió un cuestionario solicitando información respecto a su uso. Cabe mencionar que adjunto al cuestionario se envió un mensaje en donde se solicitó, de manera cordial y respetuosa, la colaboración de la persona para la realización de este estudio. También se especificó que la respuesta al cuestionario enviado era voluntaria, confidencial y de carácter académico.
- El cuestionario enviado por internet se encuentra en el anexo 2 y la operacionalización de las variables en estudio se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16. Variables en estudio en la encuesta realizada por correo electrónico.

Variables	Escala de medición	Operacionalización
Estado civil	Nominal	Se establecen la categorías soltera, casada, unión libre, viuda y divorciada/separada.
Edad en el momento de utilizar el misoprostol	Razón	La edad expresada en años
Lugar de residencia	Nominal	Estado de la Republicana Mexicana en donde reside la persona
Ocupación	Nominal	La que especifique la persona
Número de hijos	Razón	El número de hijos que especifique la persona
Escolaridad	Razón	La escolaridad expresada en años
Cesárea anterior al uso de misoprostol.	Nominal	La persona selecciona SI o NO.
Medio por el que se enteró del uso del misoprostol	Nominal	La persona selecciona entre cinco categorías propuestas: familiar, amigo, pareja, médico, personal de la farmacia, enfermera, o bien especifica una.
Quien recomendó ¿También lo utilizó?	Nominal	Hay tres categorías de respuesta: SI, NO y NO SE
¿Primera vez que utiliza el misoprostol?	Nominal	La persona selecciona SI o NO.
Tabletas utilizadas	Razón	Número total de tabletas que tomó la persona.

Continuación Tabla 16.

VARIABLES	ESCALA DE MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Vía de administración	Nominal	Vía de administración utilizada ya sea oral, vaginal o ambas.
¿Fue efectivo?	Nominal	La persona selecciona SI o NO.
Síntomas presentados	Nominal	La persona selecciona uno o varios de los siguientes síntomas: dolor abdominal, vómito, diarrea, fiebre, sangrado abundante o moderado, o bien especifica otro.
¿Acudió a un hospital?	Nominal	La persona contesta SI o NO.
¿Fue su primera opción?	Nominal	La persona contesta SI o NO.
¿Lo utilizó en combinación con otro método?	Nominal	La persona contesta SI o NO.
Método o medicamento utilizado en combinación con misoprostol	Nominal	La persona especifica el método o medicamento utilizado.

- Se utilizó estadística descriptiva para la organización y presentación de los datos de la frecuencia asociada con:
 - Distribución de la muestra estudiada de acuerdo a las variables socioeconómicas.
 - Distribución de la muestra estudiada de acuerdo a las variables relacionadas con el uso del misoprostol y las consecuencias de este uso.
- Se realizaron pruebas de hipótesis de χ^2 para proporciones y prueba exacta de Fisher para tablas de contingencia de 2×2 buscando los principales factores de riesgo relacionados con la efectividad del misoprostol para la interrupción del embarazo.

5.5. Encuesta realizada a ginecólogos

- Se diseñó un cuestionario para obtener información respecto al uso del misoprostol en ginecología y obstetricia en hospitales y clínicas de la Ciudad de México y área metropolitana.
- Para esta encuesta no se realizó un muestreo aleatorio ya que primero se contacto a ginecólogos que accedieran a contestar el cuestionario y que a su vez quisieran mostrar el cuestionario a sus colegas en su lugar de trabajo.

- La escala y operacionalización de las variables se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. Variables en estudio en la encuesta realizada a ginecólogos.

Variables	Escala de medición	Operacionalización
Lugar de trabajo	Nominal	Existen tres categorías: pública, privada o ambas
Conocimiento de uso del misoprostol en obstetricia	Nominal	La respuesta tiene dos categorías SI y NO
Utilidad terapéutica	Nominal	El médico puede elegir una o varias de las seis aplicaciones del misoprostol en obstetricia que se muestran en el cuestionario.
Uso de misoprostol en obstetricia	Nominal	El médico responde SI o NO ha utilizado el misoprostol en alguno de los casos de la pregunta anterior.
Frecuencia de uso	Ordinal	El médico escoge una de cuatro categorías de frecuencia por año.
Efectos adversos	Nominal	El médico selecciona uno o varios de los ocho efectos adversos que se mencionan en el cuestionario.
Uso del misoprostol como abortivo	Nominal	El médico responde SI o NO de acuerdo a su opinión.
Frecuencia de uso como abortivo	Ordinal	En caso de considerar que el misoprostol se utiliza como abortivo, el médico selecciona una de cuatro categoría de frecuencia de uso.

- Se utilizó estadística descriptiva para la organización y presentación de los datos de la frecuencia asociada con las variables en estudio.

VI. Resultados

6.1. Estimación de la población de usuarios de misoprostol en México

De acuerdo a los criterios establecidos en la metodología, la población estimada que podría utilizar el misoprostol para la prevención o tratamiento de úlcera asociada al uso de AINEs, fue de 1 740 a 4 872 personas.

6.2. Análisis de las ventas de misoprostol en México

En la Tabla 18 se muestra la cantidad de misoprostol que consumiría la población potencial usuaria de misoprostol (PPUM) bajo cada esquema de tratamiento aprobado. Los cálculos se realizaron con los límites estimados inferior y superior de la PPUM.

Tabla 18. Consumo estimado de misoprostol de acuerdo a las distintas indicaciones terapéuticas recomendadas.

Población potencial usuaria de misoprostol (PPUM)	Tratamiento por 4 semanas con 800 µg/día (microgramos)	Tratamiento por 8 semanas con 800 µg/día (microgramos)	Tratamiento por un año con 800 µg/día (microgramos)
1 740 personas	83 515 831	41 757 915	508 054 636
4 872 personas	233 844 326	116 922 163	1 422 552 981

En la Tabla 19 se muestran las ventas expresadas en unidades de todos los productos que contienen misoprostol y que son comercializados en México para los años 1999 al 2002. Los datos fueron proporcionados por el IMS-México⁽⁸⁴⁾. También se muestra la descripción de las presentaciones de cada producto.

Tabla 19. Unidades vendidas de los productos que contienen misoprostol y que se comercializan en México.

PRODUCTO	1999	2000	2001	2002
CYTOTEC Frasco con 28 tabletas (200 µg de misoprostol)	241 965	263 775	251 085	238 126
ARTROTEC Caja con 20 tabletas (75 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol)	135 518	97 823	74 597	56 522
ARTROTEC Caja con 10 tabletas (75 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol)	123 831	101 106	83 287	70 662
ARTROTEC Caja con 30 tabletas (50 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol)	82 019	56 721	42 545	37 074
Total de unidades vendidas de ARTROTEC	341 368	255 650	200 429	164 258
ARTRENAC PRO Frasco con 10 cápsulas (100 mg diclofenaco + 100 µg de misoprostol)	116 313	143 788	129 900	118 005
ARTRENAC PRO Frasco con 20 cápsulas (75 mg de diclofenaco y 50 µg de misoprostol)	101 811	91 359	60 117	46 803
ARTRENAC PRO Frasco con 10 cápsulas (75 mg de diclofenaco y 50 µg de misoprostol)	0	42 640	82 846	98 379
Total de unidades vendidas de ARTRENAC-PRO	218 124	277 787	272 863	263 187
Total de unidades que contienen MISOPROSTOL	801 457	797 212	724 377	665 571

La tendencia en las ventas (en unidades) de los distintos productos que contienen misoprostol y que se comercializan en México se muestra en la figura 8. Solo se graficaron los totales de cada producto. Los datos por presentación se encuentran en la Tabla 19.

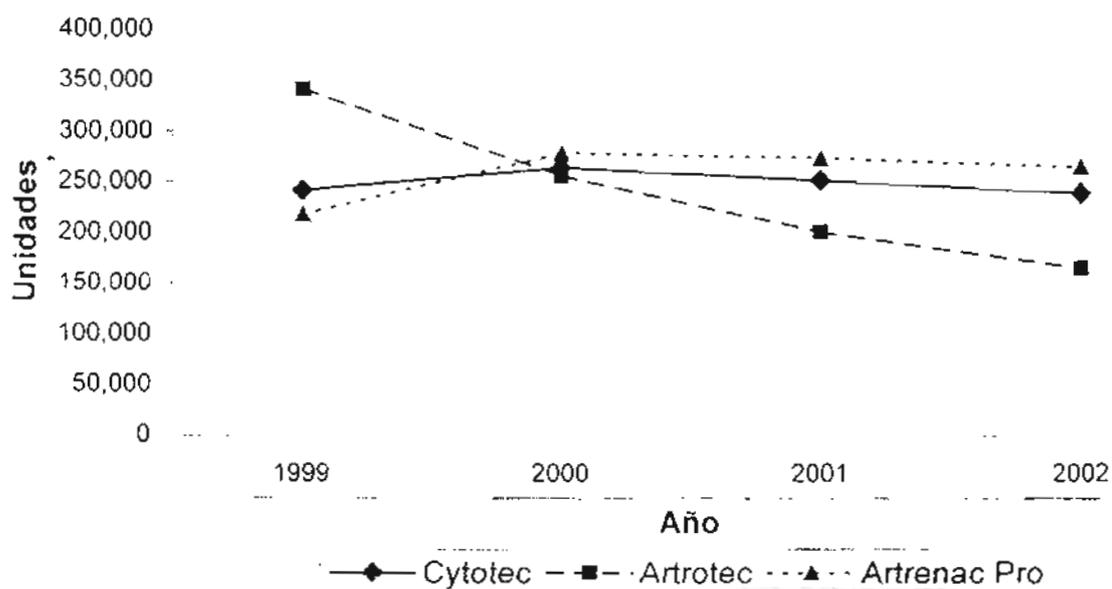


Figura 8. Unidades vendidas en los años 1999 al 2002 de productos que contienen misoprostol y se comercializan en México.

Las ventas expresadas en dólares estadounidenses de todos los productos que contienen misoprostol y que son comercializados en México durante los años 1999 al 2002 se presentan en la Tabla 20. Los datos fueron obtenidos del IMS-México⁸⁴ También se muestra la descripción de las presentaciones de cada producto.

Tabla 20. Ventas anuales de productos que contienen misoprostol en dólares estadounidenses.

PRODUCTO	1999	2000	2001	2002
CYTOTEK Frasco con 28 tabletas (200 µg de misoprostol)	6 557 283	9 122 803	11 143 622	13 000 024
ARTROTEC Caja con 20 tabletas (75 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol)	1 645 096	1 221 279	1 197 599	1 033 012
ARTROTEC Caja con 10 tabletas (75 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol)	840 089	766 261	787 928	737 106
ARTROTEC Caja con 30 tabletas (50 mg de diclofenaco y 200 µg de misoprostol)	1 024 675	690 116	663 498	621 204
Total de ventas de ARTROTEC	3 509 860	2 677 655	2 649 025	2 391 322
ARTRENAC PRO Frasco con 10 cápsulas (100 mg diclofenaco + 100 µg de misoprostol)	1 122 426	1 503 250	1 628 798	1 478 565
ARTRENAC PRO Frasco con 20 cápsulas (75 mg de diclofenaco y 50 µg de misoprostol)	1 278 339	1 239 385	961 458	762 972
ARTRENAC PRO Frasco con 10 cápsulas (75 mg de diclofenaco y 50 µg de misoprostol)	0	257 819	581 793	711 258
Total de ventas de ARTRENAC PRO	2 400 766	3 000 454	3 172 049	2 952 795
Total de ventas de misoprostol	12 467 909	14 800 913	16 964 695	18 344 142

La tendencia en las ventas (en dólares) de los distintos productos que contienen misoprostol y que se comercializan en México se muestra en la figura 9. Solo se graficaron los totales de cada producto. Los datos completos se encuentran en la Tabla 19.

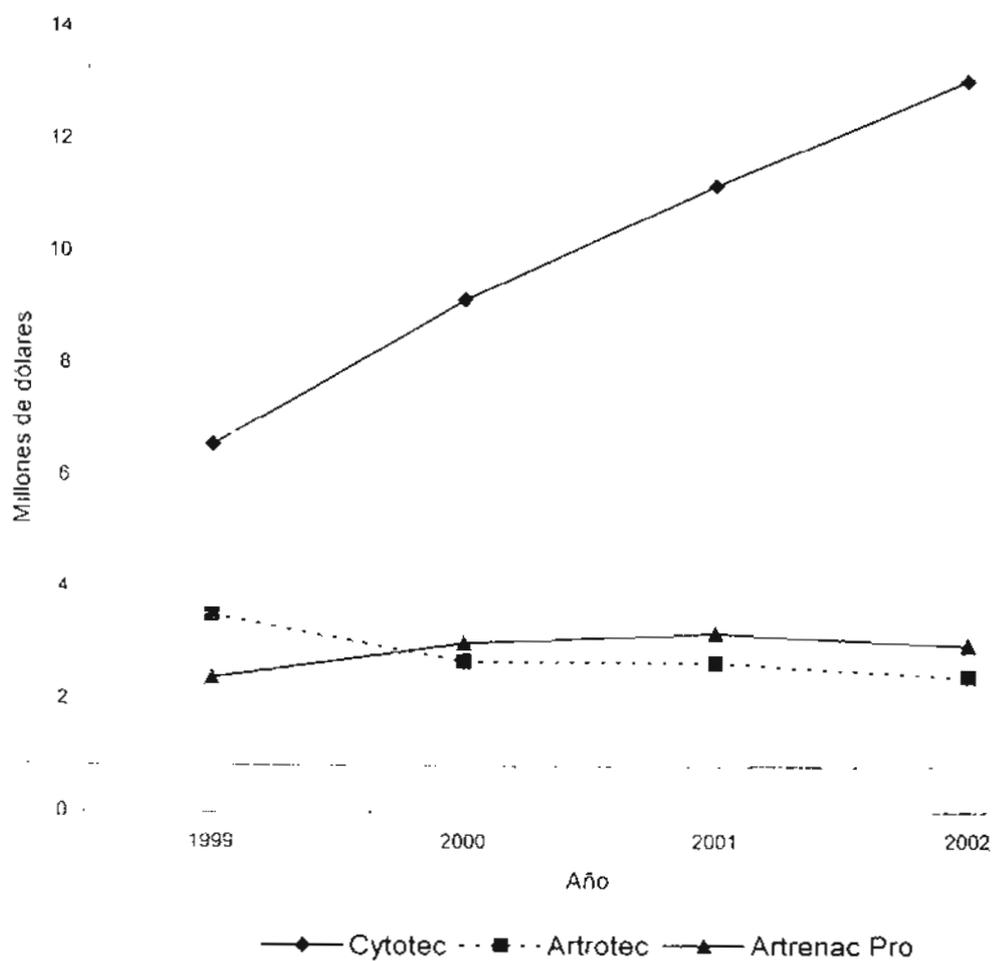


Figura 9. Ventas, en los años 1999 al 2002, de productos que contienen misoprostol y se comercializan en México.

En la Tabla 21 se presentan la cantidad de misoprostol que se vendió durante los años en estudio en México; también se muestra el promedio de los cuatro años.

Tabla 21. Datos de las ventas de misoprostol en México expresadas en microgramos.

Cantidad vendida de misoprostol por año				
1999	2000	2001	2002	Promedio
1 355 004 000	1 477 140 000	1 406 076 000	1 333 505 600	1 392 931 400

La diferencia entre la cantidad promedio vendida de misoprostol en los años en estudio (Tabla 21) y la cantidad estimada que consumiría la PPUM cuando se utiliza para las diferentes indicaciones terapéuticas recomendadas (Tabla 18) se presenta en la Tabla 22. El signo (-) indica que el consumo estimado es mayor que las ventas de misoprostol considerando únicamente las ventas de Cytotec. En los demás casos existe un exceso de ventas de misoprostol.

Tabla 22. Diferencia entre la cantidad vendida de misoprostol y la cantidad estimada que consume la PPUM de acuerdo a la indicación terapéutica que corresponde. La diferencia está expresada en microgramos.

Población potencial usuaria de misoprostol (PPUM)	Tratamiento de úlcera péptica o duodenal por 4 semanas	Tratamiento de úlcera péptica o duodenal por 8 semanas	Prevención de úlcera péptica o duodenal. Tratamiento por un año
1 740 personas	1 351 173 485	1 309 415 569	884 876 764
4 872 personas	1 276 009 237	1 159 087 074	-29 621 581

En la Tabla 23 se muestra el gasto por persona para las diferentes indicaciones terapéuticas recomendadas. El cálculo se realizó tomando en cuenta el precio máximo al público y el precio con un descuento del 30% que aplica en algunas farmacias de la Ciudad de México.

Tabla 23. Gasto por persona durante el tratamiento con CYTOTEC® para las diferentes indicaciones terapéuticas recomendadas. El gasto está expresado en pesos mexicanos.

Precio por frasco	Gasto por persona durante un tratamiento por 4 semanas con 800 µg de misoprostol al día	Gasto por persona durante un tratamiento por 8 semanas con 800 µg de misoprostol al día	Gasto por persona durante un tratamiento por un año con 800 µg de misoprostol al día
825 ¹	3 300	6 600	39 600
578 ²	2 312	4 624	27 744

¹ Precio máximo al público.

² Precio con 30 % de descuento sobre el precio máximo.

6.3. Estudio de uso de misoprostol en un Hospital General público de la delegación Iztapalapa

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se revisaron un total de 96 expedientes de mujeres que ingresaron a la sala de urgencias del hospital durante el período de enero a julio de 1998. Los resultados se presentan a continuación.

6.3.1. Características de las mujeres en estudio

La Tabla 24 muestra las principales características de las personas cuyo expediente revisamos. También se muestran los datos de uso de anticonceptivos en esta población.

Tabla 24. Características sociodemográficas de las mujeres que ingresaron a la sala de urgencia con diagnóstico inicial de aborto incompleto. Entre paréntesis se muestra el porcentaje respecto al total de mujeres.

	Número de mujeres (%)
Edad	
15 - 19	13 (13.5)
20 - 24	32 (33.4)
25 - 29	26 (27.1)
30 - 34	11 (11.4)
35 - 39	10 (10.4)
40 o más	4 (4.2)
Estado civil	
Casada	50 (52.1)
Unión libre	38 (39.6)
Soltera	7 (7.3)
Divorciada	1 (1)
Ocupación	
Hogar	83 (86.5)
Otra actividad	13 (13.5)
Religión	
Católica	88 (91.7)
Otra	8 (8.3)
Escolaridad	
Sin escolaridad	7 (7.3)
1 - 6 años (primaria)	37 (38.5)
3 - 9 años (secundaria)	41 (42.7)
10 o más años	11 (11.5)
Uso de métodos anticonceptivos	
Ninguno	66 (68.8)
DIU	11 (11.5)
Hormonales	8 (8.3)
Preservativo	7 (7.3)
Óvulos	2 (2.1)
Ritmo	2 (2.1)

Los datos de historia reproductiva registrados en los expedientes revisados se presentan en la Tabla 25. En el número de abortos se incluye el aborto incompleto por el que ingresó al hospital durante el período de estudio.

Tabla 25. Historia reproductiva de las mujeres que ingresaron al hospital con diagnóstico de ingreso de aborto incompleto.

Número de registro	Número de embarazos	Número de partos	Número de abortos	Número de cesáreas
46	10	9	1	0
21	9	5	4	0
91	8	5	2	1
88	8	7	1	0
87	8	1	7	0
51	8	7	1	0
18	8	4	4	0
24	7	5	2	0
95	6	5	1	0
82	6	4	2	0
56	6	5	1	0
35	6	4	2	0
33	6	5	1	0
28	6	5	1	0
93	5	3	1	1
89	5	3	1	1
70	5	1	2	2
53	5	4	1	0
50	5	3	2	0
48	5	4	1	0
41	5	2	3	0
25	5	2	2	1
90	4	3	1	0
79	4	2	1	1
78	4	0	3	1
76	4	3	1	0
73	4	1	3	0
60	4	1	1	2
55	4	3	1	0
54	4	1	3	0
44	4	3	1	0
36	4	1	2	1
30	4	3	1	0
27	4	2	2	0
20	4	2	1	1
19	4	3	1	0
15	4	2	1	1
13	4	3	1	0
12	4	3	1	0
10	4	3	1	0
7	4	0	3	1
6	4	2	1	1
4	4	3	1	0
94	3	2	1	0
83	3	1	2	0
81	3	2	1	0

Continuación de la Tabla 25.

Número de registro	Número de embarazos	Número de partos	Número de abortos	Número de cesáreas
69	3	2	1	0
67	3	2	1	0
47	3	1	1	1
45	3	2	1	0
38	3	2	1	0
31	3	2	1	0
26	3	1	2	0
17	3	2	1	0
16	3	0	2	1
14	3	2	1	0
11	3	2	1	0
5	3	2	1	0
3	3	2	1	0
2	3	1	2	0
1	3	2	1	0
96	2	0	1	1
92	2	0	1	1
86	2	1	1	0
84	2	1	1	0
77	2	1	1	0
75	2	1	1	0
64	2	1	1	0
61	2	1	1	0
59	2	0	1	1
58	2	1	1	0
57	2	1	1	0
52	2	1	1	0
49	2	1	1	0
34	2	0	2	0
23	2	1	1	0
22	2	1	1	0
9	2	0	2	0
8	2	0	1	0
85	1	0	1	0
80	1	0	1	0
74	1	0	1	0
72	1	0	1	0
71	1	0	1	0
68	1	0	1	0
66	1	0	1	0
65	1	0	1	0
63	1	0	1	0
62	1	0	1	0
43	1	0	1	0
42	1	0	1	0
40	1	0	1	0
39	1	0	1	0
37	1	0	1	0
32	1	0	1	0
29	1	0	1	0

6.3.2. Características de las mujeres en estudio relacionadas con el aborto y sus complicaciones

En la figura 10 se muestra un histograma del número de semanas de gestación que presentaron las mujeres en estudio al momento de ocurrir el aborto.

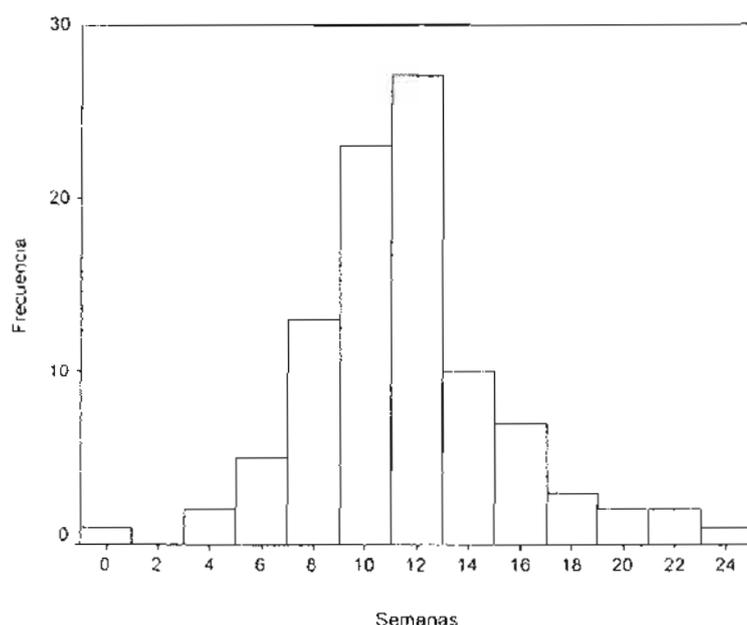


Figura 10. Histograma del número de semanas de gestación registrado al momento de ingresar al hospital.

En la Tabla 26 se muestran los datos de diagnóstico, tratamiento y condiciones de egreso registrados en los expedientes revisados.

Tabla 26. Características clínicas de las mujeres que ingresaron a la sala de urgencias con diagnóstico de ingreso de aborto incompleto.

	Número de mujeres (%)
Diagnóstico de egreso	
Aborto incompleto en el primer trimestre del embarazo	71 (73.9)
Aborto incompleto en el segundo trimestre del embarazo	17 (17.7)
Otros ^a	8 (8.2)
Tratamiento	
Legrado uterino instrumental (LUI)	80 (83.3)
LUI + antibiótico	8 (8.3)
LUI + transfusión	4 (4.2)
Otros ^b	4 (4.2)
Condiciones de egreso	
Sin complicaciones	85 (88.5)
Infección en tratamiento, anemia.	11 (11.5)

^aEl diagnóstico de ingreso fue aborto incompleto, sin embargo, el diagnóstico de egreso en estos casos incluye casos de embarazo anembrionario y huevo muerto retenido.

^bEn estos casos se incluyó un tratamiento con prostaglandinas para maduración cervical, sin embargo, no se encontró evidencia registrada de su uso.

En la Tabla 27 se muestran los signos registrados en el momento de ingresar a la sala de urgencias. Los signos más comunes son el sangrado vaginal y el dolor abdominal, que en la mayoría de los casos fue la razón por la que acudieron al hospital las mujeres en estudio.

Tabla 27. Síntomas y complicaciones registrados en los expedientes revisados.

Signo o complicación observada	Casos observados (%) N = 96 casos
Sangrado vaginal	96 (100)
Dolor abdominal	37 (38.5)
Infección	7 (7.3)
Fiebre	5 (5.2)
Náusea, vómito	2 (2.1)
Convulsiones	1 (1.0)

En la figura 11 se muestran la distribución del número de días de hospitalización de la muestra en estudio.

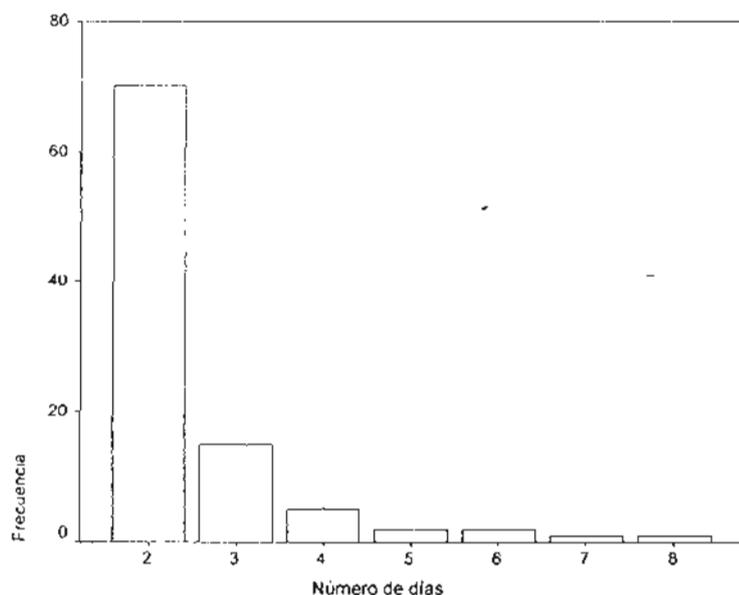


Figura 11. Distribución del número de días de hospitalización de la muestra en estudio

6.3.3. Uso de medicamentos para la inducción del aborto

No se encontró evidencia de uso de misoprostol en los expedientes revisados y sólo se encontró un caso que se puede clasificar como aborto inducido ya que un médico asentó en el expediente que se podría tratar de aborto inducido debido a las lesiones uterinas encontradas en el estudio de ultrasonido. Los 95 casos restantes son clasificados como abortos espontáneos o naturales.

6.4. Búsqueda y análisis de información en foros de internet

6.4.1. Búsqueda de información en foros de internet

En los mensajes del foro en el portal de www.risalud.com.mx se encontraron 244 diferentes menciones sobre el uso de misoprostol para la inducción del aborto durante el período de Febrero a Agosto del 2003. De acuerdo a la clasificación establecida en la metodología se encontraron los resultados que se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Clasificación de los testimonios encontrados en el foro de internet

Categoría de clasificación	Número de casos observados
A	43 (17.6 %)
B	87 (35.6%)
C	114 (46.8 %)

- Las personas agrupadas en la categoría A mencionaron en su testimonio situaciones como la expulsión de material organizado, placenta y sangrado. En algunos casos se manifestó angustia debido a que el sangrado fue abundante y no deseaban acudir al médico por temor a represalias. Otra inquietud que apareció fue el temor a la infertilidad después de haber utilizado el misoprostol e incluso después de haberlo utilizado en varias ocasiones.
- En las personas agrupadas en la categoría B fue constante la inquietud respecto a los efectos teratogénicos del misoprostol debido a que tomaron el misoprostol pero no se logró interrumpir el embarazo.
- En la categoría C se agruparon mensajes de personas que mencionaron el uso de misoprostol como abortivo pero no refirieron haberlo utilizado. En esta categoría encontramos mensajes que solicitan o proporcionan información sobre dosis, efectos adversos, vía de administración, costo del medicamento y sitio donde se podría conseguir este medicamento.
- No todos los mensajes tuvieron la misma cantidad ni el mismo tipo de información, por esta razón se llevó a cabo la selección de participantes del foro y el envío de un cuestionario (Anexo2) para obtener información completa sobre estos casos.

6.4.2. Encuesta realizada a participantes del foro de internet

- Se enviaron 130 cuestionarios (Anexo II) a participantes seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos en la metodología. Respondieron 33 personas, 6 fueron de personas de Colombia, Perú y Ecuador y 27 de distintos estados de la República Mexicana. Para el análisis solo se tomaron en cuenta los cuestionarios de personas mexicanas.
- Las características sociodemográficas de las personas que respondieron el cuestionario se resumen en la Tabla 29.

Tabla 29. Características sociodemográficas de la personas que respondieron el cuestionario. El porcentaje respecto al total de cuestionarios recibidos se muestra en paréntesis.

	Número de mujeres (%)
Edad	
19 años o menos	7 (25.9)
20-25	11 (40.7)
26-30	7 (25.9)
Mayores de 30 años	2 (7.5)
Estado civil	
Casada	19 (70.4)
Soltera	6 (22.2)
Unión libre	2 (7.4)
Escolaridad	
Al menos primaria	44(45.8)
Al menos secundaria	41(42.7)
Posterior a secundaria	11(11.5)
Número de hijos	
Ninguno	21 (77.8)
1	1 (3.7)
2	4 (14.8)
3	1 (3.7)
Ocupación	
Estudiante	11 (40.7)
Actividad remunerada económicamente	14 (51.9)
Actividad no remunerada	2 (7.4)
Lugar de residencia	
Estado de México y D.F.	11 (40.7)
Veracruz y Nuevo León	6 (22.2)
Otros estados	10 (37.1)

- Las dosis que utilizaron las mujeres que respondieron el cuestionario fueron muy variadas, por lo que sólo se muestra el número total de tabletas utilizadas. En la Tabla 30 se muestra el número de tabletas y la vía de administración utilizadas.

Tabla 30. Número de tabletas y vía de administración utilizadas por las mujeres que respondieron el cuestionario enviado^a.

Número de tabletas utilizadas	Número de casos (n=27)	Vía de administración utilizada	Número de casos (n=27)
Menos de 6	11	Oral	13
6-15	8	Vaginal	1
16 o más	8	Ambas	13

^a En el caso del número de tabletas se tienen cuatro casos de personas que tomaron 28 tabletas y una persona que tomó 56 tabletas.

- El cuestionario incluye preguntas acerca del medio de información por el que se enteraron del uso del misoprostol y los resultados y consecuencias del haberlo utilizado para la inducción del aborto. Los resultados se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31. Resultados a las preguntas del cuestionario enviado referentes a la fuente de información utilizada, así como resultados y consecuencias al usar el misoprostol como abortivo.

Pregunta del cuestionario	Número de casos
¿Por qué medio se enteró del uso de misoprostol para la inducción del aborto?	
Amigo	17
Pareja	4
Médico o enfermera	3
Otro medio	3
La persona que lo recomendó ¿lo había utilizado?	
SI	21
NO SE	6
¿Es la primera vez que utiliza el misoprostol?	
SI	25
NO	2
¿Fue efectivo?	
SI	16
NO	11
¿Fue necesario hospitalizarla?	
SI	6
NO	21

Continuación Tabla 31.

¿Fue su primera opción?	
SI	25
NO	2
¿Lo utilizó en combinación con otro método o medicamento?	
SI	3
NO	24

En el apartado de efectos adversos las personas podían elegir una o varias opciones de efectos adversos presentados durante el uso del misoprostol como abortivo. Además existía una opción para que la persona anotara un efecto que no se encontrara en la lista propuesta. Los resultados se encuentran en la Tabla 32.

Tabla 32. Efectos adversos reportados por utilizar el misoprostol para la inducción del aborto.

Síntoma	Número de personas que presentaron el síntoma (n = 27)
Dolor abdominal	18
Sangrado moderado	12
Sangrado abundante	11
Vómito y diarrea	6
Fiebre	1
Hipotensión	1

6.5. Encuesta realizada a ginecólogos

- Esta encuesta se realizó en un hospital privado y un hospital militar especializados en ginecoobstetricia, un hospital general público y dos hospitales generales de zona (HGZ) del área metropolitana del Distrito Federal. Cincuenta ginecólogos contestaron el cuestionario que se muestra en el Anexo 3. En el caso del hospital militar se incluyeron residentes del servicio de ginecología del tercer y cuarto año. El tipo de lugar donde laboran se muestra en Tabla 33.

Tabla 33. Tipo de lugar donde laboran los médicos que respondieron el cuestionario.

Lugar donde labora	Número de médicos
Público	14
Privado	20
Ambos	16

- Todos los médicos que contestaron el cuestionario respondieron que conocían otros usos del misoprostol además del uso aprobado.
- Respecto a la utilidad terapéutica en ginecoobstetricia, los médicos podían elegir uno o varios casos. Los resultados se muestran la Tabla 34.

Tabla 34. Opinión de los ginecólogos respecto al valor terapéutico del misoprostol.

Casos en que se considera útil el uso de misoprostol	Número de médicos que consideran de valor terapéutico el uso de misoprostol (n = 50)
Evacuación uterina	46
Maduración cervical	45
Inducción del trabajo de parto	40
Aborto terapéutico en el segundo trimestre del embarazo	33
Tratamiento de la hemorragia posparto	21
Prevención de la hemorragia posparto	18

- 49 ginecólogos mencionaron haber utilizado el misoprostol en alguno de los casos expuestos, la frecuencia por año de uso de misoprostol en estos casos se muestra en la Tabla 35.

Tabla 35. Frecuencia de uso de misoprostol en ginecoobstetricia por parte de los médicos que respondieron el cuestionario.

Frecuencia de uso de misoprostol (casos por año)	Número de médicos
1 – 10	8
11 – 20	11
21 – 30	15
31 o más	15
No contesto	1

- En una parte del cuestionario se les preguntó a los médicos sobre los efectos adversos que observaron en su experiencia personal al utilizar el misoprostol en alguna aplicación terapéutica en obstetricia. Los resultados se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36. Efectos adversos observados durante el uso de misoprostol en obstetricia.

Efecto adverso	Número de médicos que observaron el efecto adverso (n = 50)
Muerte fetal	2 (4%)
Bradycardia fetal	10 (20%)
Hiperestimulación uterina	44 (88%)
Ruptura uterina	7 (14 %)
Sangrado vaginal	12 (24%)
Dolor pélvico	28 (56%)
Diarrea	11(22%)
Náusea y vómito	26 (56%)

- Se les pregunto a los médicos que contestaron el cuestionario si consideraban que el misoprostol se utiliza en México como medio popular para la inducción del aborto, veintiocho de ellos contestaron que si (56%). A los médicos que contestaron afirmativamente se les pidió una estimación personal sobre el número de casos anuales de inducción popular del aborto con el misoprostol. Los resultados se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37. Casos estimados de aborto inducido con misoprostol.

Casos estimados de aborto inducido con misoprostol por año	Número de médicos
1 - 20	10
21 - 40	9
41 - 60	2
+ de 60	6

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Después de tomar en cuenta todas las consideraciones establecidas en la metodología, la población potencial usuaria de misoprostol (PPUM) es una proporción muy reducida de la población mayor de 65 años: sólo 1 740 a 4 782 personas en el país requerirían y podrían pagar una terapia con misoprostol para prevenir o tratar la úlcera gástrica o duodenal asociada al uso de AINEs (Apartado 6.1, página 55).

De acuerdo a los esquemas de tratamiento recomendados en la literatura especializada, el tratamiento para la úlcera gástrica o duodenal debida al uso de AINEs requiere tomar, como mínimo durante 4 semanas, 800 µg de misoprostol al día^{18,54,83}. Para la prevención de úlcera gástrica o duodenal asociada al uso de AINEs se recomienda tomar 800 µg de misoprostol al día durante el tiempo que dure la terapia con AINEs, que en el caso extremo sería durante todo el año. Si tomamos como consumo mínimo a la cantidad requerida de misoprostol de acuerdo al primer esquema de tratamiento y como consumo máximo a la cantidad de misoprostol requerida con el segundo esquema durante todo un año, se tiene que la cantidad de misoprostol que consumiría la PPUM se encuentra entre 41 757 915 µg y 1 422 552 981 µg (Tabla 18); la cantidad promedio vendida de misoprostol (CITOTEC) en los años 1999 al 2002 fue de 1 392 931 400 µg (Tabla 21). Si consideramos que 4 782 personas (límite superior de la PPUM) toman 800 µg de misoprostol al día por todo un año, entonces en teoría existe una necesidad de misoprostol de 29 621 581 µg de misoprostol; en caso contrario existiría un excedente en las ventas de misoprostol (Tabla 22).

Es improbable que todas estas personas consuman misoprostol diariamente, durante todo un año por varios factores:

- Si la persona adquiere el misoprostol en farmacias de cadena gastaría al año entre 22 744 y 39 600 pesos (Tabla 23) lo cual es un gasto excesivo considerando que el salario mínimo en el distrito federal es de 1 300 pesos mensuales. Además, si consume el misoprostol de manera crónica es porque también de manera crónica consume un AINE, lo cual hay que agregar al gasto por persona por tratamiento.
- El consumo crónico de AINEs tiene lugar en patologías como la artritis reumatoide y si consideramos este factor en la población estimada, no todos requerirían utilizar de manera crónica un AINE y misoprostol.

- El uso del misoprostol es sólo una opción para la prevención y tratamiento de úlcera asociada al uso de AINEs ya que existen esquemas farmacoterapéuticos que utilizan al omeprazol (inhibidor de la bomba de H⁺) o a un antagonista de los receptores H₂ como la famotidina o la ranitidina⁴⁹⁻⁵⁰.
- El médico podría optar por otras medidas para la prevención del daño causado por AINEs como disminuir la dosis del AINE, cambiar el AINE por otro menos tóxico o bien utilizar un inhibidor selectivo de la COX-2⁴⁹⁻⁵⁰.

Para la comparación de la cantidad vendida y el consumo estimado de misoprostol sólo utilizamos las ventas de CITOTEC ya que contiene únicamente como principio activo al misoprostol. Suponemos que las combinaciones de misoprostol y diclofenaco (ARTROTEC y ARTRENAAC) solo son adquiridas por prescripción médica para el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis y por lo tanto el misoprostol en estos casos es utilizado apropiadamente. Sin embargo, la cantidad vendida de misoprostol en combinación es casi el doble de la de CITOTEC (Tablas 19 y 20) y si tomáramos en cuenta esta cantidad para los cálculos realizados, el exceso en las ventas de misoprostol sería aún mayor.

Si bien, este análisis de las ventas no es conclusivo, proporciona un indicio de que el misoprostol es utilizado en nuestro país para fines diferentes a los indicados en el registro sanitario, estos podrían ser la utilización de misoprostol en obstetricia, como se describe en el marco teórico, o bien la automedicación de este medicamento para la interrupción del embarazo. Una comparación de las ventas de misoprostol en nuestro país con la ventas de misoprostol en Brasil apoya esta hipótesis:

- En 1991 Brasil tenía una población cercana a los 150 millones de habitantes, una tasa de crecimiento anual de 1.8%, una tasa global de fecundidad de 3.5 niños por mujer y un 71% de uso de anticonceptivos por parte de las mujeres en edad reproductiva que vivían con su pareja³.
- En nuestro país en el año 2000 la población era de 97 483 412 personas, la tasa de crecimiento anual de 1.9%, la tasa global de fecundidad de 2.4 niños por mujer y el uso de anticonceptivos por parte de las mujeres en edad reproductiva era de 68.5%⁸¹.

- En Brasil, en el primer año de estar en el mercado, se vendieron 260 816 frascos de 28 tabletas de misoprostol⁽³⁾ mientras que en México, con una población total mucho menor que la brasileña, en los años en estudio se vendieron en promedio 248 738 frascos (Tabla 19).
- En Brasil las ventas se mantuvieron alrededor de los 200 000 frascos hasta el año de 1989 donde las ventas anuales alcanzaron los 581 003 frascos. En el año de 1991 se vendieron 572 134 frascos de CITOPEC y en esta fecha se reportó que el 35% de este medicamento era utilizado para la interrupción del embarazo, es decir, 200 247 frascos³.
- Después de establecer restricciones en la venta de misoprostol tales como retener copia de la prescripción médica, e incluso limitar su uso a los hospitales, las ventas de misoprostol en Brasil sólo alcanzaron las 150 207 unidades vendidas.

Las ventas de CITOPEC en nuestro país no muestran cambios considerables (Figuras 8 y 9), sin embargo, si la hipótesis de este trabajo sobre el uso inapropiado del misoprostol es cierta, al implantar restricciones a la venta del misoprostol se observaría una disminución considerable en la venta de misoprostol al igual que en Brasil.

Para el análisis de las ventas no fue posible conseguir datos sobre las prescripciones de CITOPEC realizadas en nuestro país. Estos datos hubieran servido para realizar un estimado de la prevalencia de la automedicación del misoprostol, sin embargo, esta información no se encuentra disponible en medios públicos, lo cual dificultó su acceso.

En el estudio realizado en el hospital general público sólo se encontró un caso en donde se registró evidencia de que el aborto fue inducido y en los 96 casos revisados no se mencionó el uso de misoprostol. En todos los casos se estableció como diagnóstico un aborto espontáneo. Esperábamos una variación en la información registrada en los expedientes clínicos y un subregistro de los casos de abortos inducidos en el hospital ya que como lo mencionan varios autores, los médicos asientan en el expediente que se trata de aborto incompleto o en evolución, aún cuando se tenga sospecha de que fue inducido⁸⁵.

Es improbable que todos los abortos reportados como espontáneos sean realmente abortos naturales o no inducidos. En un estudio realizado en Sudamérica se aplicó una serie de criterios recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el estudio del aborto inducido y se encontró que 67% de los abortos reportados como naturales eran realmente abortos inducidos⁸⁶⁻⁸⁷ y en un estudio realizado en un hospital de Mérida, Yucatán, 91 de 118 mujeres entrevistadas admitieron que no se trató de un aborto espontáneo, sino que fue inducido⁸⁸.

Existen varias posibilidades por las que no se encontró evidencia sobre el uso de misoprostol para la inducción del aborto:

1. *En México la prevalencia de este uso inapropiado del misoprostol no existe o es muy baja.* De acuerdo a lo que se observa en otros países latinoamericanos y al análisis de las ventas expuesto anteriormente, estas opciones son poco probables. Encontramos dificultades metodológicas al tratar de estudiar este fenómeno en farmacias de la Ciudad de México, sin embargo, en una experiencia personal al trabajar como empleado de mostrador observé que en zonas populares como la Merced y la Villa esta es una práctica conocida por los empleados de las farmacias y por las personas que compran en estas zonas, incluso las farmacias mantienen en inventario hasta 10 frascos de CITOPEC debido a la gran demanda de este medicamento.
2. *No se registró información sobre uso de misoprostol en los expedientes revisados.* Respecto al tiempo, el diseño del estudio fue retrospectivo, mientras que en los estudios realizados en Brasil los investigadores estuvieron atentos a la información que se registró en los expedientes durante el período de estudio e incluso se realizaron entrevistas para obtener información sobre la prevalencia y modo de uso del misoprostol.
3. *El período de estudio no fue suficiente.* El estudio realizado en Río de Janeiro incluyó siete hospitales públicos de esa ciudad y un total de 803 mujeres admitidas por complicaciones debidas al aborto mientras que en el estudio realizado en Fortaleza se estudiaron 1916 casos de mujeres que requirieron evacuación uterina. En el estudio que realizamos sólo encontramos 96 casos de mujeres que cumplían con los criterios establecidos en la metodología, durante el período de estudio y en un sólo hospital; pensamos que sería conveniente explorar esta situación en otros hospitales de la ciudad de México.

4. *La proporción de mujeres que utilizan el misoprostol y acuden al hospital es baja.* No tenemos datos de la proporción de mujeres que utilizan el misoprostol para abortar, de cuantas de ellas requieren atención médica debido a este uso y tampoco de cuantas mujeres llegan a recibir atención médica en un hospital. Nuestra hipótesis al inicio del estudio es que las personas que utilizan el misoprostol para la interrupción del aborto requieren en la mayoría de los casos de la realización de un legrado uterino en un hospital, sin embargo, no podemos corroborar esta hipótesis con los resultados obtenidos.

Las características sociodemográficas de las mujeres en el estudio se resumen así: 46.9% son menores de 25 años, 52.1% son casadas, la mayoría dedicadas al hogar (86.5%), católicas (91.7%), y como grado de escolaridad sólo el 11.5% de ellas con estudios medio superior y superior (Tabla 24). Llama la atención que el 68.8% de ellas refirieron no utilizar ningún método anticonceptivo y que en algunos casos se mencionara el hecho de que en el momento de darse cuenta del embarazo se utilizara algún método anticonceptivo. En un expediente revisado se menciona en los hallazgos de la exploración inicial, la presencia del dispositivo intrauterino (DIU).

En el 76% de los casos se registró en el expediente que no había un aborto previo al del aborto por el cual ingresó al hospital en el período de estudio, lo cual llama la atención ya que si bien la mayoría refiere hasta cuatro embarazos, una gran proporción de las mujeres sólo menciona haber tenido hasta dos partos (Tabla 25). De la muestra total el 81.3% menciona no tener una cesárea previa. Es probable que esto se deba a que la mujer no diga la verdad respecto a su historia reproductiva al momento de ingresar a la sala de urgencias, sobre todo en el aspecto del aborto.

En cuanto a las semanas de gestación que tenían las mujeres en el estudio (Figura 10) se observa que la mayoría tenía 12 semanas de gestación (73%). Esto podría atribuirse a dos situaciones: que el aborto natural o espontáneo tenga lugar, con mayor frecuencia, durante los primeros tres meses de embarazo o bien que el aborto inducido sea más frecuente durante los primeros meses del embarazo. No contamos con información respecto a estos fenómenos.

El procedimiento establecido en el hospital para el tratamiento de un aborto incompleto es la realización de un legrado uterino instrumental (LUI). El 83.3% sólo requirió LUI, en ocho casos se prescribió un antibiótico debido a la infección relacionada con el aborto y en 4 casos fue necesario realizar una transfusión sanguínea (Tabla 26).

La mayoría de los casos revisados son reportados sin complicaciones (Tabla 26) y el 73% de las mujeres en el estudio salió del hospital al siguiente día de haber ingresado a la sala de urgencias esto es característico de un aborto espontáneo ya que, con el tratamiento adecuado, no existen grandes complicaciones y el tiempo de hospitalización es mínimo. Sin embargo, se ha reportado que los medicamentos utilizados para la inducción del aborto, en particular, el misoprostol, produce patrones similares a los observados con el aborto espontáneo^{73,87}.

Los síntomas observados en la muestra en estudio incluyen sangrado vaginal y dolor abdominal en la mayoría de los casos y en menor proporción se observó fiebre, náusea, vómito y convulsiones (Tabla 27). En el marco teórico se mencionó que entre los efectos adversos del misoprostol cuando se utiliza inapropiadamente se encuentran la hiperestimulación uterina y la ruptura uterina; no se encontró mención sobre estos síntomas en los expedientes revisados, probablemente debido a la baja proporción en que se presentan estos efectos adversos de acuerdo a la literatura revisada ²¹.

Nuestra búsqueda de otras fuentes de información sobre el uso popular del misoprostol como abortivo nos llevó a revisar la información que existía en medios electrónicos y, tal como lo planteamos en nuestra hipótesis, el misoprostol es conocido por la población mexicana y en un medio donde existen pocas restricciones a la información expuesta y en donde se mantiene un cierto grado de confidencialidad, como es el caso del internet, el uso de misoprostol como abortivo es un tema tratado con frecuencia.

El análisis de los testimonios de las personas que mencionan haber utilizado el misoprostol para la interrupción del embarazo concuerda con la información obtenida en los estudios sobre esta práctica realizados en Brasil:

1. *El misoprostol es un abortifaciente poco efectivo.* De las personas que admitieron haber tomado el misoprostol para inducir el aborto, el 66.7% de ellas mencionó que no había sido efectivo (Tabla 28). Este porcentaje sería más alto si consideráramos que algunas personas que tomaron el misoprostol en realidad requirieron un legrado uterino para terminar con el embarazo. En los ensayo clínicos controlados se han encontrado diferentes resultados y no hay acuerdo acerca del mejor régimen con misoprostol para la inducción del aborto por lo que no es sorpresa que cuando se utiliza este medicamento popularmente y en condiciones no controladas se observen estos resultados.

2. *El conocimiento popular a cerca del uso de este medicamento es inexacto o incompleto.* Un ejemplo claro de uso irracional de este medicamento es el de una persona que menciona utilizarlo como píldora anticonceptiva de emergencia lo cual no tiene fundamento ni justificación. Por el tipo de preguntas que realizan las personas en este foro es probable que la única información que obtienen una vez que han decidido terminar con el embarazo es que el misoprostol es un abortivo: no saben que se trata de un medicamento aprobado para el tratamiento y prevención de úlcera, que el uso de este medicamento puede traer graves consecuencias a su salud y que en caso de que el misoprostol falle existe la posibilidad de que su hijo nazca con algún tipo de malformación. Es después de que toman el misoprostol cuando investigan en este medio acerca de las consecuencias de su uso. En otros países se ha propuesto incluir un inserto que explique las consecuencias que puede llevar el usar el misoprostol en mujeres embarazadas⁸⁹.

Sólo 25% de los cuestionarios enviados por correo electrónico fueron respondidos. Existen varias razones por las que pensamos, no obtuvimos la respuesta esperada: que la dirección de correo electrónica proporcionada no fuera real, que no desearan contestar por motivos personales o bien por temor a represalias ya que el aborto es ilegal en nuestro país. Esta última opción es probable ya que algunas personas que respondieron el cuestionario reiteraron que se mantuviera el anonimato y que la razón por la que proporcionaron información fue porque se trataba de una investigación de tipo académica.

Como la única barrera que tiene internet es el idioma era de esperarse que las personas que participaron en el foro fueran hispanohablantes de varias partes del mundo, sin embargo, como el propósito de esta investigación fue analizar la situación que se presenta en el país sólo tomamos en cuenta los cuestionarios de personas residentes en México.

Las personas que contestaron el cuestionario fueron usuarias de internet, tal vez con acceso a una computadora en la escuela o en el trabajo (el 40.7% son estudiantes y el 51.9% trabaja) y pensamos que podrían tener un nivel socioeconómico medio o alto. No esperamos que las características sociodemográficas observadas (Tabla 29) sean representativas de las mujeres que abortan en México aunque consideramos que esta información es importante porque es un núcleo de la población mexicana que no se había explorado.

La mayoría de las mujeres que respondieron el cuestionario son menores de 25 años (66.6%), casadas (70.4%) y sin hijos (77.8%). Este perfil no coincide con el que se describe en los informes sobre mujeres que abortan³² y que se expone en el marco teórico.

No existe uniformidad en el número de tabletas y la vía de administración utilizadas para inducir el aborto, lo que refleja la variedad de información que posee cada persona (Tabla 30). Cuatro personas mencionaron haber tomado un frasco completo (28 tabletas) y otra mencionó haber tomado dos frascos (56 tabletas). Podemos relacionar esta situación con dos casos que se mencionaron en los mensajes del foro de internet:

1. Una persona tomó dos tabletas por vía vaginal y dos por vía oral tal y como se lo recomendaron. Al cabo de unas horas, al no observar efecto alguno, decidió repetir la dosis. En esta ocasión se presentó un sangrado moderado y dolor abdominal, sin embargo, como no era lo que ella esperaba, decidió repetir la dosis. Así continuó debido a diferentes motivos hasta tomar las 28 tabletas del frasco. En los ensayos clínicos se ha observado que con la primera dosis de misoprostol se presenta sangrado a las 24 o 48 horas, pero también se ha registrado que una proporción considerable de personas no presenta sangrado después de 2 semanas de haber administrado el misoprostol^{4,69}, por lo que pensamos que el caso descrito puede ser la situación de muchas personas que utilizan el misoprostol como abortivo.
2. Otro caso es el de una persona que mencionó que después de tomar el misoprostol con el propósito de terminar con su embarazo observó que expulsó material organizado y coágulos de sangre. Unos días después decidió comprar una prueba casera para comprobar si seguía embarazada: el resultado fue positivo. Ante esta situación decidió tomar nuevamente el medicamento para asegurarse de terminar con su embarazo. La hormona que detectan las pruebas para confirmar el embarazo (hCG) mantiene niveles considerables en sangre hasta por quince días⁹⁰ por lo que la prueba va a resultar positiva pocos días después de abortar. Un ginecólogo podría confirmar si el embarazo continua, aunque para una mujer que aborta, acudir con un médico no es la primera opción.

Estas anécdotas son importantes si consideramos que en los dos casos reportados de sobredosificación las mujeres tomaron 15 y 30 tabletas de 200 µg de misoprostol⁴⁵. Además, con dosis menores de misoprostol se han presentado efectos adversos graves como ruptura uterina.

Respecto al medio por el que se enteraron del uso de misoprostol como abortivo el 77.7% se enteró a través de un amigo o de su pareja (Tabla 31) y en la mayoría de los casos la información que recibieron eran experiencias personales del informante ya que el 77.7% de las personas encuestadas contestaron que las personas que recomendaron su uso era porque también lo habían utilizado. Esto nos indica que la información acerca del uso de misoprostol como abortivo se transmite en gran medida de persona a persona y al observar la variedad de estados de la República Mexicana en donde viven las mujeres encuestadas, pensamos que es probable que esta información tenga difusión en todo el país.

Tres personas mencionan que no es la primera vez que utilizan el misoprostol para interrumpir su embarazo (Tabla 31), obtuvieron resultados satisfactorios en su primer aborto con misoprostol y al presentarse nuevamente un embarazo no deseado decidieron volver a utilizar este medicamento. No sabemos cual es la razón que las llevó a abortar y tampoco sabemos si conocen o utilizan métodos anticonceptivos y aunque el misoprostol ha sido efectivo para ellas, cada vez que utilizan este medicamento tienen la misma probabilidad de presentar complicaciones. También es importante señalar que se desconocen las consecuencias a largo plazo sobre la salud de estas personas al utilizar este medicamento en varias ocasiones.

Son pocas personas las que tuvieron que acudir a un hospital por complicaciones derivadas de la inducción del aborto (Tabla 31), esto concuerda con la hipótesis de que la proporción de personas que acude al hospital con un aborto incompleto, es solo una fracción del total de la población que utiliza el misoprostol en un intento de interrumpir su embarazo⁵⁻⁶.

La creencia popular de que el misoprostol es un buen abortifaciente se observa en el hecho de que la mayoría de las personas que contestaron la encuesta eligió este método como su primera opción (Tabla 31). Otros factores que pueden contribuir a esta predilección por el misoprostol son:

- En México es fácil adquirirlo ya que se puede comprar en las farmacias sin necesidad de presentar receta.

- El precio del medicamento es bajo en comparación con un procedimiento realizado en una clínica.
- No requieren la participación de otra persona y pueden tomar el medicamento en su hogar; esto les proporciona cierta privacidad.

El 88.9% de las personas encuestadas afirma que no utilizó el misoprostol en combinación con otro método o medicamento. Una persona menciona que tomó el producto que contiene diclofenaco y otra que tomó el misoprostol junto con un té de orégano (método tradicional para la inducción del aborto) y en el foro de internet hay mensajes de personas que mencionan utilizar el misoprostol junto con dosis altas de anticonceptivos orales o inyectables. Como el medicamento fue diseñado para administrarse junto con AINEs se estudiaron las posibles interacciones del misoprostol con varios de estos medicamento, sin embargo, no se sabe sobre las posibles interacciones del misoprostol con los medicamentos, infusiones y preparaciones utilizados tradicionalmente para la inducción del aborto. Esta situación aumenta el riesgo sobre la salud de la persona que utiliza el misoprostol para inducir el aborto.

Los efectos adversos que mencionan las mujeres que contestaron el cuestionario son los que se enumeran de manera frecuente en la literatura, estos incluyen dolor abdominal, sangrado y en menor proporción diarrea, vómito y fiebre (Tabla 32). Varios autores han señalado que los efectos adversos graves son poco frecuentes y que es necesario una muestra grande de personas que utilizan este medicamento para observarlos⁷⁶⁻⁷⁷, por lo que con una muestra como la de este estudio era improbable detectar un efecto adverso poco común.

Respecto a la información que obtuvimos de la encuesta realizada a ginecólogos estamos conscientes de que no aporta datos cuantitativos de prevalencia del uso de misoprostol en obstetricia, sin embargo, consideramos que aporta información importante respecto a esta práctica debido a que los sitios donde se realizó esta encuesta son de características muy diferentes y los médicos que contestaron el cuestionario trabajan tanto en el sistema de salud pública como en el privado (Tabla 33).

Han pasado casi diez años desde que el misoprostol comenzó a utilizarse en obstetricia y como era de esperarse, todos los médicos encuestados respondieron que conocían otros usos de este fármaco además del de tratamiento y prevención de la úlcera asociada al uso de AINEs. No solo los ginecólogos conocían otros usos del misoprostol ya que 14 personas en los hospitales

donde se realizó la encuesta contestaron el cuestionario; entre ellos se encuentran enfermeras generales, enfermeras especialistas, médicos de lo familiar, médicos internistas y un médico cirujano. Debido a que nuestros objetivos fueron conocer la opinión del los ginecoobstetras, en el análisis excluimos los cuestionarios de personas que no fueran especialistas en ginecología u obstetricia.

En la información para prescribir que proporciona el fabricante se establece que esta contraindicado en mujeres embarazadas, sin embargo se observa que un alto porcentaje de los ginecólogos consideran al misoprostol de valor terapéutico en casos de evacuación uterina, maduración cervical, inducción del trabajo de parto y aborto terapéutico; en menor medida consideraron los casos de prevención y tratamiento de la hemorragia posparto (Tabla 34). Estos resultados son similares a los de una encuesta realizada a ginecólogos en Brasil³, aunque en donde este uso tiene más difusión y es tema de debate es en los Estados Unidos de América (EUA).

El uso de misoprostol para la inducción del trabajo de parto es apoyado en los EUA por el Colegio Americano de Ginecoobstétricas⁹¹. En ese mismo país la Food and Drug Administration (FDA) no recomienda el uso de misoprostol para esta indicación y el fabricante establece en la información para prescribir que el misoprostol esta contraindicado en mujeres embarazadas. Fuera de los EUA, diversas organizaciones de ginecoobstetras no recomiendan este uso, entre estas organizaciones se encuentran la sociedad de ginecólogos y obstetras de Canadá, el Colegio Británico de Obstetras y Ginecólogos, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹².

No se niega la efectividad del misoprostol en procedimientos como la inducción del trabajo de parto y la maduración cervical, lo que es tema de debate son las consecuencias graves que pueden presentarse debido a este uso y que en muchos casos es innecesario debido a que existen alternativas cuya eficacia y seguridad han sido establecidas.

En nuestro país no existen datos a cerca de la prevalencia del uso de misoprostol en la práctica obstétrica aunque en los lugares en donde realizamos la encuesta se observa que este uso es relativamente frecuente (Tabla 35). Se sabe que en los EUA esta práctica es frecuente aunque tampoco se tienen datos de prevalencia, sin embargo, un epidemiólogo estimó que en los Estados Unidos de América cerca de 150 000 mujeres al año reciben misoprostol para iniciar el trabajo de parto⁹³.

Debido a las implicaciones que podrían surgir con el uso de misoprostol en obstetricia, el colegio americano de ginecoobstetras recomienda a sus miembros utilizar dosis bajas de misoprostol (25µg), no administrarlo de manera frecuente y restringir su uso en mujeres con una cirugía o cesárea previa⁹⁴. También recomienda que en los lugares donde se utilice este medicamento se establezcan protocolos que especifiquen de manera clara y exacta las indicaciones de uso, dosis utilizadas, contraindicaciones y procedimientos en caso de complicaciones, así como un registro adecuado que contenga toda la información de los procedimientos realizados. En los lugares donde se realizó la encuesta solo tuvimos acceso a un protocolo de uso de misoprostol; este protocolo cumplía con las recomendaciones del ACOG, aunque no sabemos si se cumple con el registro detallado de los casos en los que se utilizó este medicamento.

Los registros serían adecuados para obtener información a cerca de las consecuencias del uso de misoprostol ya que tal como lo muestra la Tabla 36, en nuestro país también se han presentado efectos adversos considerados como graves al utilizar el misoprostol en obstetricia. Los efectos adversos que mencionan los médicos que contestaron el cuestionario son los que han observado en su experiencia profesional y aunque no son datos que indiquen prevalencia consideramos que son importantes ya que indican que este problema no es exclusivo de los EUA sino que en México también existe esta situación y por lo tanto debería estudiarse y evaluarse.

En lo que respecta al uso de misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo consideramos que los médicos, y en especial los médicos ginecoobstetras, están en posición para conocer y detectar este problema. Aunque se trata de un tema muy delicado y controvertido, el 56% de los ginecólogos encuestados considera que el misoprostol se utiliza en México como medio popular para la interrupción del embarazo. A los médicos que opinaron que el misoprostol es utilizado popularmente como abortivo se les pidió una estimación personal del número de casos anuales. Seis personas estiman más de 60 casos anuales, los demás opinaron que este fenómeno no es muy frecuente (Tabla 37). Es probable que exista un sesgo en estas dos preguntas debido a que la encuesta no fue totalmente anónima y a que el aborto es un tema en extremo complicado. Aun cuando esta evidencia podría calificarse como anecdótica, consideramos que es evidencia que debe tomarse en cuenta ya que, si bien México se ha mantenido al margen en cuanto a investigación sobre este tema, presenta las condiciones apropiadas para hacer de este fenómeno un problema de salud de interés nacional.

VIII. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la indicación terapéutica que se establece en el registro sanitario del medicamento CITOPEC (misoprostol) y a las recomendaciones que se encuentran en la literatura especializada, la población a la que está dirigida este medicamento es un núcleo restringido de la población adulta mexicana.
- Las ventas de misoprostol (CITOPEC) en nuestro país, en los años 1999 al 2000, superan a la necesidad terapéutica si consideramos únicamente el uso aprobado de este medicamento. Este excedente en las ventas indica que el misoprostol es utilizado para fines diferentes a la indicación terapéutica registrada oficialmente.
- Se corrobora que en México no existen registros adecuados sobre el aborto y sus causas por lo que no es posible establecer la prevalencia del uso de misoprostol como método popular para la interrupción del embarazo a través de un estudio retrospectivo.
- El aborto es un problema de salud pública presente en México y existe demanda de información sobre el uso de misoprostol como abortivo en foros de internet. El tipo de información que se solicita es referente a la severidad y tipo de los efectos adversos presentes durante el uso de misoprostol, consecuencias sobre la salud reproductiva de la mujer que utiliza este medicamento y efectos sobre el niño que ha sido expuesto a este medicamento durante el embarazo.
- El uso de misoprostol para la interrupción del embarazo es conocido por la población mexicana, esto se concluye debido a la gran cantidad de personas que mencionaron haber utilizado el misoprostol y a que los encuestados que respondieron el cuestionario mencionaron ser residentes de diferentes estados de la República Mexicana.

- A partir de la encuesta realizada a ginecólogos se puede concluir que el uso de misoprostol en obstetricia es conocido, y en muchos casos aprobado, por los especialistas en nuestro país. El uso de misoprostol es aprobado por los ginecólogos en casos de evacuación uterina, maduración cervical, inducción del trabajo de parto y en menor proporción en casos de aborto terapéutico en el segundo trimestre del embarazo y en el tratamiento y prevención de la hemorragia posparto.
- Si bien, los datos obtenidos a partir de la encuesta realizada no necesariamente indican la prevalencia de uso del misoprostol en el país, se observa que el uso de misoprostol en obstetricia es una práctica común en diversos hospitales de la Ciudad de México y área metropolitana.
- El uso de misoprostol como medio popular para la interrupción del embarazo es un fenómeno que se presenta en nuestro país al igual que en otros países donde se comercializa este producto de acuerdo a varios de los ginecólogos entrevistados. Esta opinión es importante ya que los médicos, y en particular los ginecólogos, están en contacto directo con las personas que toman misoprostol con este fin y llegan a sufrir complicaciones por este motivo.

IX.- RECOMENDACIONES DERIVADAS DE ESTE ESTUDIO.

- Respecto a la comercialización de productos que contienen misoprostol, es necesario que se respete la condición de venta únicamente bajo prescripción médica. También es necesario limitar otras fuentes de acceso a este medicamento tales como la distribución de muestras médicas.
- Es conveniente agregar un prospecto a los medicamentos que contienen misoprostol que incluya información sobre las posibles consecuencias y efectos adversos que podrían presentarse cuando el misoprostol se utiliza inapropiadamente.
- Debido a que el misoprostol ha estado en el mercado mexicano por varios años y a que el uso de misoprostol como abortivo es común en México, es necesario estudiar acerca de las consecuencias de este uso indebido en los niños mexicanos expuestos a este fármaco.
- Respecto a las aplicaciones terapéuticas del misoprostol en obstetricia, es necesario que los profesionales de la salud evalúen si es realmente adecuado este uso.
- En los lugares donde se ha implementado el uso de misoprostol en obstetricia es necesario establecer protocolos que describan, de manera exacta y precisa, las indicaciones terapéuticas y contraindicaciones de este uso. También es necesario registrar y documentar cada caso en que este medicamento sea utilizado, así como los resultados y efectos adversos que se presenten durante este uso.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg A., Wing D. 2003. Induction of labor: The misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health* 48:244-248.
2. Coelho H., Fonseca W., Misago, C. 1991. Selling abortifacients over the counter in pharmacies in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 338: 247.
3. Barbosa R., Arilha M. 1993. The Brazilian experience with Cytotec. *Studies in Family Planning* 24. 236-240.
4. Coelho H., Teixeira M., Tognoni G., Luchini L. 1994. Misoprostol: The experience of women in Fortaleza, Brazil. *Contraception* 49: 101-110.
5. Vessey S., Costa S. 1993. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 341: 1258-1261.
6. Tognoni G., Herxheimer A. 1993. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 341: 1261-1263.
7. Vallance P. 1996. Drugs and the fetus. *BMJ* 312: 1053-1054.
8. Rocha J. 1994. Brazil investigates drug's possible link with birth defects. *BMJ* 309: 757-756.
9. González H., Marques-Dias M., Kim C. 1998. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 351: 1624-1627.
10. Pastuzak A., Schüler L., Coelho K., et al. 1998. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *N Engl J Med* 338: 1881-1885.
11. Sitruk-Ware R., Davey A., Sakiz E. 1998. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. *Lancet* 352: 323.
12. Blanch G., Quenby S., Ballantyne E., Gosden C. 1998. Embryonic abnormalities at medical termination of pregnancy with mifepristone and misoprostol during first trimester: observational study. *BMJ* 316: 1712-1713.

13. Pastuzak A., Schüler L., Coelho K., et al. 1997. Misoprostol use during pregnancy us associated with an increased risk of Möbius sequence. *Teratology* 55: 36.
14. Schüler L., Pastuzak A., Sanseverino M. 1997. Pregnancy outcomes after abortion attempt with misoprostol. *Teratology* 55: 36.
15. Randall G., Van Zee A. 1994. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171: 561-562.
16. Plaut M., Schwartz M., Lubarsky S. 1999: Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1535-1542.
17. SEARLE Carta de alerta sobre el uso inapropiado de Cytotec enviada a la comunidad médica en Estados Unidos de Norteamérica. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/cytote.htm> acceso en el año 2003.
18. SEARLE-PFIZER. Información completa para prescribir. CYTOTEC. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/19268slr037.pdf> acceso en el año 2003.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Argentina, disposición 3646/98. <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/misoprostol.htm>, acceso en el año 2003.
20. Centro de información de medicamentos (CIME). Universidad de Córdoba, Argentina. Boletín informativo número 5. <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/misoprostol.htm>, acceso en el año 2003.
21. Goldberg A., Greenberg B., Darney P., Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344: 38-47, 2001
22. González de León D., Billings D. 2002. El aborto en México. *IPAS-México*.
23. Secretaría de Salud. Artículo 226, Ley General de Salud. México. 2003.
24. Moreno R. 2000. Automedicación de medicamentos RX y genéricos en las comunidades rural y urbanas en el estado de Guerrero. Tesis. Maestría en Ciencias farmacéuticas UAM-X. México.

25. Vázquez E. 2000. Automedicación de medicamentos RX y genéricos en las comunidades rural y urbanas en el estado de Veracruz. Tesis. Maestría en Ciencias farmacéuticas UAM-X. México.
26. Singh S., Sedgh G. 1997. The relationship of abortion to trends in contraception and fertility in Brazil, Colombia and Mexico. *International Family Planning Perspectives* 23: 4-14.
27. OMS. *Unsafe abortion: Global and regional estimates of incidence of a mortality due to unsafe abortion with a listing of available country data*. 1997. Génova. Organización Mundial de la Salud Tercera edición.
28. OMS. Unidad de salud materna y del recién nacido. 1996. *Studying unsafe abortion: A practical guide*. Génova. División de salud reproductiva. Organización Mundial de la Salud.
29. *Leyes del aborto en el mundo*. Boletín informativo del Grupo de Información en Reproducción Elegida (GIRE). www.gire.org.mx, año de acceso: 2003.
30. Singh S., Wulf D. 1994. Estimated levels of induced abortion in six Latin American countries. *International Family Planning Perspectives* 20: 4-13.
31. Paxman J., Rizo A., Brown I., Benson J. 1993. The clandestine epidemic: The practice of unsafe abortion in Latin America. *Studies in Family Planning* 24: 205-226.
32. Instituto Alan Guttmacher. 1996. *Panorama general del aborto inducido en América latina*. Informe del Instituto Alan Guttmacher. Nueva York.
33. Núñez-Urquiza R. M., Hernández-Prado B., García-Barrios C., González D., Walker D. 2003. Embarazo no deseado en adolescentes y utilización de métodos anticonceptivos posparto. *Salud Pública Mex* 45: S92-S102.
34. Remez L. 1995. Confronting the reality of abortion in Latin America. *International Family Planning Perspectives* 21: 32-36.
35. CONSEJO NACIONAL DE POBLACIÓN, 2000. Cuadernos de Salud Reproductiva. República Mexicana. México: CONAPO.
36. *Las mujeres que abortan*. Boletín informativo del Grupo de Información en Reproducción Elegida (GIRE). www.gire.org.mx, acceso en el año 2003.

37. *Leyes del aborto en México*. Boletín informativo del Grupo de Información en Reproducción Elegida (GIRE). www.gire.org.mx, acceso en el año 2003.
38. CONAPO. 1996. Indicadores básicos de salud reproductiva y planificación familiar. CONAPO, México.
39. Instituto de Estadística Geografía e Informática (INEGI). 2000. Estadísticas del sector salud y seguridad social. Cuaderno 16, p.133. México.
40. Secretaría de Salud. 1997. Mortalidad. México, SS.
41. Brambila C., Langer A., Garcia, C., Heimbürger, A., 1998. "Estimating costs of postabortion services at Dr. Aurelio Valdivieso general hospital, Oaxaca, México". En: Dale Huntington y Nancy Piet-Pelon (eds). Postabortion care. The Population Council, Nueva York. pp 108-124.
42. Rosing M., Archbald C. The knowledge, acceptability, and use of misoprostol for self-induced medical abortion in an urban US population. *JAMWA* 55:183-185, 2000.
43. Devlin T. 1997. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. Wiley-Liss, Nueva York, pp. 395-443.
44. Campbell W., Halushka P. 1996. "Autacoides derivados de lípidos" En: Limbird L., et al (eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a edición. McGraw Hill. México.
45. Secretaría de Salud. Cuadro básico de medicamentos. Ginecoobstetricia. (2003)
http://www.e-mexico.gob.mx/wb2/eMex/eMex_Cuadro_basico_de_Medicamentos_del_Sector_Sal
46. *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. 2002. 48a edición. Ediciones PLM S. A. México.
47. Gennaron A. 1995. *Remington Farmacia*. Tomo 2. 19a edición. Editorial médica panamericana. Buenos Aires.
48. Benet L., Svein O., Schwartz J. 1996. "Diseño y optimización de regímenes de dosificación; datos farmacocinéticos" En: Limbird L., et al (eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a edición. McGraw Hill. México.

49. Seager J., Hawkey C. 2001. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 323:1236-1239.
50. Eccles M., Freemantle N., Mason J. 1998. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 317: 526-530.
51. Gotzsche P. 2000. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 320: 1058-1061.
52. Silverstein F., Graham D., Senior J., Davies H., et al. 1995. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 123: 241-249.
53. Maiden N., Madhok R. 1995. Misoprostol in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 311: 1518-1519.
54. Davies N., Longstreth J., Fakhreddin J. 2001. Misoprostol therapeutics revisited. *Pharmacotherapy* 21(1): 60-73.
55. Gumina R., Off-Label Prescribing, Liability, and the Law. Medscape conference coverage. <http://www.medscape.com/viewarticle/431902>, acceso en el año 2003.
56. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P., Mohn A., et al. 2000. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 320: 79-82.
57. Klein D., Tabarrok A. *Do Off-Label drug Practices Argue Against FDA Efficacy Requirements?* Marzo 2003. <http://mason.gmu.edu/~atabarro/DoOffLabel10.pdf>, acceso en el año 2003.
58. Boss J. 2003. Off label use – label off use? *Ann Oncol* 14: 1-5.
59. FDA. Propuesta para la diseminación de información sobre otros usos de los medicamentos, además del registrado oficialmente. (EUA). <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00643.html>, acceso en el año 2003.
60. FDA. 1998. "Off-Label" and investigational use of marketed drugs, biologics and medical devices. Guidance for institutional review boards and clinical investigators. <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html>, acceso en el año 2003.

61. Creinin M. 2000. Medical abortion regimens: Historical context and overview. *Am J Obstet Gynecol* 183: S3-S9.
62. Mackenzie I., Embrey M., Davies A., Guillebaud J., 1978. Very early abortions by prostaglandins. *Lancet* i: 1223-1226.
63. Ulmann A. 2000. The development of Mifepriston: A pharmaceutical drama in three acts. *JAMWA* 55: 117-120.
64. Blanchard K., Winikoff B., Coyaji K. 2000. Misoprostol alone. A new method of medical abortion? *JAMWA* 55: 189-190.
65. Espinoza H., Ellerston C., García S., Schiavon R., Langer A. 2002. Medicamentos para la interrupción de la gestación: una revisión de la literatura y sus posibles implicaciones para México y America Latina. *Gac Med Mex* 138: 347-356.
66. Baird D. 2000. Mode of action of medical methods of abortion. *JAMWA* 55: 121-126.
67. Williams C., Stancel G. 1996. "Estrógenos y progestágenos". En: Limbird L., et al(eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a edición. McGraw Hill. México.
68. Graves C. 1996. "Fármacos que contraen o relajan el útero". En: Limbird L., et al(eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a edición. McGraw Hill. México.
69. Creinin M., Pymar H. 2000. Medical abortion alternatives to mifepristone. *JAMWA* 55: 127-132.
70. Pirruccello E., Winikoff B. 2000. Abortion with mifepristone and misoprostol: Regimens, efficacy, acceptability and future directions. *Am J Obstet Gynecol* 183: S44-S53.
71. Department of Health and Human Services. FDA approves mifepristone for the termination of early pregnancy. www.fda.gov/bbs/topics/news/new00737.html, acceso en el año 2003.
72. Von Hertzen H. 2000. Research on regimens for early medical abortion. *JAMWA*. 55: 133-136.
73. Pymar H., Creinin M. 2000. Alternatives to mifepristone regimens for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 183: S54-S64.

74. Chamberlain G., Zander L. 1999. Induction. *BMJ* 318: 995-998.
75. Hale R., Zinberg S. 2001. Use of misoprostol in pregnancy. *N Engl J Med* 344: 59-60.
76. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labor (Cochrane Review). En : *The Cochrane Library*, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
77. Hofmeyr G., Gülmezoglu A., Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. En : *The Cochrane Library*, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
78. Blanchette H., Nayak S., Erasmus S. 1999. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E₁) with those of dinoprostone (prostaglandin E₂) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1551-11159.
79. Kolderup L., McLean L., Gullon K., Safford K., Kilpatrick S. 1999. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E₂, but is it associated with more risk? *Am J Obstet Gynecol* 180: 1543-1550.
80. Gülmezoglu A., Villar J., Thi Nhu N., Plaggio G., Carroli G., et al. 2001. WHO multicentre randomized trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 358. 689-695.
81. Instituto de Estadística Geografía e Informática (INEGI). 2003. *México hoy*. Anuario estadístico. México.
82. Bobadilla J, Vargas VF, Gómez A, Villalobos JJ. 1996. Frecuencia de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; estudio de localización, factores asociados y tendencias temporales. *Rev Gastroenterol Mex* 61: 31-35.
83. Brunton L. 1996. "Agentes para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de la úlcera gástrica". En: Limbird L., et al(eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a edición. Mc. Graw Hill. México.
84. IMS-México. Datos de ventas del misoprostol para los años 1999 al 2002. International Marketing Services, México.
85. Gonzalez de León D. 1995. *Los médicos y el aborto*. *Salud pública de México* 37: 248-255.

86. Barreto T., Campbell O., Fauveau V., Filippi V., Graham W. 1992. Investigating induced abortion in developing countries: methods and problems. *Studies in Family Planning* 23: 159-170.
87. Singh S., Wulf D. 1993. The likelihood of induced abortion among women hospitalized for abortion complications in four Latin American countries. *International Family Planning Perspectives* 19: 134-141.
88. Canto de Cetina T., Hernández J., Vera L., Colven C. 1985. Aborto incompleto : características de las pacientes tratadas en el Hospital O'Horan de Mérida, Yucatán. *Salud Pública Méx* 27: 507-513.
89. PFIZER. Información que contiene el inserto del producto cytotec que se comercializa en los Estados Unidos de América. http://www.pfizer.com/download/ppi_cytotec.pdf acceso en el año 2003.
90. Angel M., Angel G. 2000. *Interpretación clínica del laboratorio*. 6ª edición. Editorial panamericana. Bogotá. pp 259-260.
91. Carta del *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) sobre la aprobación del uso de misoprostol en obstetricia. http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr09-28-00.cfm, acceso en el año 2003.
92. Wagner M. 2003. Cytotec induction and off-label use. *Midwifery Today* Issue 67: 31-34.
93. *Cytotec: Dangerous experiment or panacea?* Artículo de divulgación publicado por Ina May Gaskin presidenta de la Midwives Alliance of North America. <http://dir.salon.com/health/feature/2000/07/11/cytotec/index.html?sid=855333>, acceso en el año 2003.
94. Carta del *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) sobre la seguridad del misoprostol. http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr11-30-00-3.cfm, acceso en el año 2003.

ANEXO I

Cuestionario No: _____

Expediente No: _____ Edad: _____ Estado civil: _____

Escolaridad: _____ G _____ P _____ A _____ C _____

Etapas del embarazo: _____ CLAS: _____ MPF: _____

Ocupación: _____ Religión: _____ Residencia: _____

Diagnóstico:	Tratamiento:
Método de inducción del aborto:	Complicaciones :

Tiempo de hospitalización:
Condiciones de egreso:

Uso de medicamentos para la inducción del aborto:

Nombre del medicamento:	Dosis:
Vía de administración:	Intervalo:

ANEXO II
CUESTIONARIO DE USO DE MISOPROSTOL

Estado civil: Soltera () Casada () Unión libre () Viuda ()

Divorciada/Separada ()

Edad en el momento de utilizar el citotec: _____

Lugar de residencia (estado o ciudad): _____

Ocupación: _____

¿Cuántos hijos tiene? _____

En alguno de sus embarazos anteriores al uso de Citotec ¿Fue necesario practicar una cesárea?

SI () NO ()

¿Por qué medio se entero usted del uso de Citotec?

Un Familiar () Medico ()

Un amigo () Enfermera ()

Cónyuge o pareja () Otro: _____

El personal de la farmacia ()

Quién lo recomendó, ¿Lo había utilizado? SI () NO () NO SE ()

¿Es la primera vez que utiliza Cytotec? SI () NO ()

¿Cuál fue el número total de tabletas que utilizó? _____

¿Logro por este medio terminar con el embarazo? SI () NO ()

¿Cuáles de los siguientes síntomas presentó?

Dolor abdominal () Sangrado abundante ()

Vómito () Sangrado moderado ()

Diarrea () Otro: _____

Fiebre ()

¿Fue necesario acudir a un hospital? SI () NO ()

¿Utilizó este método como primera opción? SI () NO ()

¿Lo utilizó en combinación con otro método o medicamento?

SI () NO ()

En caso de responder SI, ¿Qué método o medicamento utilizó?

ANEXO III
CUESTIONARIO SOBRE USO DE MISOPROSTOL

1.-Especialidad médica: _____

2.-La institución donde labora es: pública () privada () ambas ()

3.-¿Conoce usted otros usos del misoprostol(CITOTEC) además del tratamiento y prevención de úlcera gástrica y duodenal?

SI () NO ()

4.- En cuales de los siguientes casos considera que el misoprostol(CITOTEC) tiene utilidad terapéutica:

Evacuación uterina en caso de aborto incompleto ()	Inducción del trabajo de parto en el tercer trimestre del embarazo ()
Maduración cervical antes del aborto quirúrgico ()	Prevención de la hemorragia posparto ()
Aborto terapéutico en el segundo trimestre del embarazo ()	Tratamiento de la hemorragia posparto ()

5.- ¿Ha usado usted el misoprostol(CITOTEC) para alguno de los casos de la pregunta anterior?

SI () NO ()

6.- En caso de SI, señale la frecuencia aproximada por año:

() 1-10 () 11- 20 () 21-30 () más de 30

7.- ¿Cuáles de los siguientes efectos adversos ha observado durante el uso del misoprostol(CITOTEC) en la práctica obstétrica?

Muerte fetal ()	Sangrado vaginal severo ()
Bradycardia fetal ()	Dolor pélvico ()
Hiperestimulación uterina ()	Diarrea ()
Ruptura uterina ()	Náusea y vómito ()

8.-¿Considera usted que el misoprostol(CITOTEC) es utilizado como medio popular para la terminación de un embarazo no deseado?

SI () NO ()

9.-En caso de SI ¿Cuántos casos estima usted que ocurren al año?

1 a 20 () 21 a 40 () 41 a 60 () Más de 60 ()