Medicamentos para la interrupción de la gestación: una revisión de la literatura y sus posibles implicaciones para México y América Latina

Henry Espinoza,* Charlotte Ellertson,** Sandy García,* Raffaella Schiavon,*** Ana Langer****

Recepción versión modificada: 3 de octubre de 2001

aceptación: 4 de marzo de 2002

Resumen

En este documento se revisan los aspectos más relevantes de los tratamientos farmacológicos para la interrupción del embarazo. Se describen los principales medicamentos utilizados en Europa, en América del Norte y en un número creciente de países en vías de desarrollo: los regímenes de tratamiento (que usualmente representan la combinación de al menos dos fármacos), las bases fisiológicas, los posibles efectos colaterales y complicaciones, el seguimiento requerido, las contraindicaciones médicas y la aceptabilidad del procedimiento por parte de las pacientes. Finalmente, se comenta el papel potencial que dichos protocolos podrían tener en México y en América Latina.

Palabras clave: Aborto medicamentoso, mifepristona, misoprostol, metotrexato, embarazo no deseado.

Summary

In this document, we review the relevant aspects of the different medical methods of abortion. We describe the principal medical regimens currently used in North America, Europe, and a growing number of developing countries. We also describe specific treatment regimens (which usually involve a combination of two drugs), physiological methods of action, potential side effects and complications, method requirements, including follow-up visits, any existing contraindication, and acceptability of these methods among patients. Finally, we comment on the potential role of medical abortion in Mexico and throughout Latin America.

Key words: Medical abortion, mifepristone, misoprostol, methotrexate, unwanted pregnancy.

Introducción

La interrupción del embarazo es un procedimiento al que han recurrido las mujeres de todas las civilizaciones del viejo y del nuevo mundo.^{1,2} Actualmente, en México la interrupción del embarazo se asocia con graves consecuencias para la salud de las mujeres mexicanas. En México, el aborto es un procedimiento legalmente restringido de manera que la mayoría de las mujeres no

pueden acceder a los servicios profesionales, ya que no existen o son ofrecidos a precios inalcanzables. Por eso, las mujeres recurren a prácticas de abortos clandestinos, con poca higiene y realizados por personal no entrenado, y/o con métodos no adecuados.

La interrupción del embarazo en un contexto legalizado, en manos de personal adiestrado y en condiciones higiénicas es un procedimiento muy seguro. De acuerdo con una publicación de la Organización

*Investigador Asociado.

** Directora del Programa de Salud Reproductiva.

*** Consultora.

**** Directora.

Todos afiliados al Population Council, Oficina Regional para América Latina y el Caribe, Escondida 110, Col. Villa Coyoacán, 04000 México, D. F. Tel. (52) 5659 8839. Fax. (52) 5554 1226

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Henry Espinoza al correo electrónico:hspinoza@popcouncil.org.mx; Tel: (52) 5659 8839; Fax: (52) 55541226

Mundial de la Salud,³ en los países desarrollados, donde el aborto en general es legal y se practica dentro del sistema de salud, la mortalidad es menor a un deceso por cada 100 mil abortos realizados. En cambio, en países en vías de desarrollo, donde el aborto es legalmente restringido, se estima que la mortalidad oscila entre 100 y 1000 muertes por cada 100 mil procedimientos.³

Actualmente, en muchos países de Europa, América del Norte y en un creciente número de países del tercer mundo se utilizan medicamentos para interrumpir un embarazo, como método alternativo a la evacuación uterina por medios físicos (curetaje o aspiración). Ambas técnicas son seguras y efectivas, y podrían brindarse en México para los casos de interrupción legal de embarazos. Es importante que el personal de salud conozca la relevancia que actualmente tienen, en otros países los medicamentos interruptores del embarazo y que apoyándose en las evidencias científicas que abajo se presentan, el personal de salud considere y defina el papel potencial de estos fármacos en México y en América Latina.

Reseña histórica de los medicamentos interruptores del embarazo

Los primeros éxitos con el uso de medicamentos interruptores del embarazo se reportaron en la década de los cincuenta con el uso del metotrexato.⁴ Sin embargo, fue el desarrollo de mifepristona, por parte de los laboratorios Rusell Uclaf en 1980, lo que se considera como el punto de partida de una nueva revolución en materia de salud reproductiva y el catalizador de las investigaciones sobre uso de medicamentos para la interrupción de la gestación.^{5,6}

Los primeros ensayos clínicos realizados en 1985 con mifepristona combinada con prostaglandinas demostraron una eficacia superior a 90%.⁷ A partir de éstos, al menos 13 países han aprobado el uso combinado de esos medicamentos para la interrupción de embarazos, dentro del contexto de legalidad de cada país. Entre estos países están Francia (1988), Inglaterra (1991), España (1999) y los Estados Unidos de América (2000).⁸ A inicios de los años noventa y como consecuencia de las restricciones en Canadá y en los Estados Unidos de América para el uso de la mifepristona, los investigadores de esos países, (considerando el éxito del metotrexato para tratar el embarazo ectópico), estudiaron un esquema alternativo de metotrexato combinado con misoprostol o misoprostol solo,¹⁰ para la interrupción de embarazos intrauterinos.⁹

Bases fisiológicas para la utilización de los medicamentos interruptores del embarazo

Según el texto de Moore and Persaud,¹¹ el embarazo se considera, desde el punto de vista fisiológico, una extensión de la fase proliferativa del ciclo menstrual de la mujer. Este ciclo responde a un sistema neuroendocrino complejo de retroalimentación constante que empieza con el hipotálamo, pasa por la hipófisis, llega a los ovarios y finalmente induce las modificaciones histológicas a nivel de la capa interna del útero: el endometrio.

Después de que ocurre la ovulación, alrededor de la mitad del ciclo menstrual, el sitio del ovario de donde se desprendió el óvulo se transforma en un órgano hormonal regulador, llamado cuerpo amarillo o cuerpo lúteo. Su función principal es producir progesterona, la hormona responsable de sostener el embarazo. Si el embarazo no ocurre, el cuerpo lúteo degenerará y se presentará el sangrado menstrual. Si el embarazo ocurre, el cuerpo lúteo será el principal responsable de la producción de progesterona hasta la semana siete de amenorrea, aproximadamente. Después de esta fecha, la placenta se encargará del mantenimiento de las concentraciones hormonales requeridas. El cuerpo lúteo logra desempeñar esa función gracias al estímulo que recibe de la hormona gonatropina coriónica humana (hCG), la cual es producida por un conjunto de células precursoras de la placenta llamadas trofoblasto.

El trofoblasto es un tejido embrionario que a su vez se diferencia en dos grupos celulares: el primero es el sincitiotrofoblasto que es el tejido invasor del endometrio y cuya misión principal es la de lograr la implantación definitiva del huevo fecundado, y es además el productor de la hormona hCG (la presencia de esta hormona es la base para las pruebas de embarazo); el segundo es el citotrofoblasto que es un tejido con células altamente divisibles, y es el que nutre de células al sincitiotrofoblasto para su crecimiento e invasión de la decidua del endometrio.

La progesterona es una hormona esencial para la implantación del huevo fecundado y la continuación del embarazo. Para cumplir con esas funciones, la progesterona genera una serie de efectos fisiológicos: 1) altera los potenciales eléctricos de las células musculares del útero o miometrio, evitando así la estimulación y contracción uterina a pesar del crecimiento del útero con el paso de las semanas de gestación; 2) ejerce un efecto inhibitorio en la enzima ciclooxigenasa II esencial para la síntesis de prostaglandinas (las prostaglandinas son estimuladores potentes de la contracción uterina); y 3) hace que el miometrio sea relativamente insensible a los efectos estimulantes de la oxitocina y las prostaglandinas. Estos efectos combinados hacen que el útero lleve el embarazo a término.

Mecanismo de acción de los medicamentos interruptores del embarazo

En las últimas décadas, y especialmente en años recientes, se han investigado una serie de medicamentos capaces de interrumpir la gestación. Por razones prácticas en este documento nos concentraremos en tres medicamentos, que son probablemente los más estudiados. Se ha investigado el uso individual o combinado de los siguientes agentes químicos: la mifepristona,^{7,8,10,12-14} el metotrexato^{9,14-18} y los análogos de las prostaglandinas,¹⁹⁻²² dentro de estos últimos, el misoprostol es el más comúnmente utilizado.^{10,23}

La mifepristona (Mifeprex[®] en Estados Unidos, Mifegyne[®] en Europa) conocida también como RU-486 (clave que significa Russell Uclaf y código del proyecto de investigación), y popularmente llamada "píldora abortiva" o "píldora francesa". Su uso clínico está restringido a un número pequeño de países debido a razones socio-políticas o a su alto costo.²⁴

El mecanismo de acción lo define la alta afinidad de mifepristona, de hasta cinco veces más, por los receptores de progesterona localizados en el útero, a los cuales se une fijamente. De esta manera este fármaco bloquea la acción de la progesterona endógena. Con este bloqueo ocurren las siguientes reacciones fisiológicas: alteración de la inhibición de la contractilidad del miometrio, alteración del endometrio a través de cambios directos en la vascularización de la decidua, como consecuencia de esto último se pierde el contacto de la decidua con el trofoblasto, lo que a su vez produce una caída en los niveles de hCG en sangre materna. También se cree que la mifepristona produce dilatación y reblandecimiento del cuello uterino, lo cual facilita la expulsión del contenido uterino.²⁵ Adicionalmente, hay un aumento de la sensibilidad del miometrio hacia las prostaglandinas.²⁶ Este último efecto es el fundamento de la terapia combinada de mifepristona+misoprostol. Así, cuando el esquema de tratamiento abortivo consistía sólo de mifepristona, la tasa de éxitos era menor de 70% en embarazos de menos de 49 días,^{12,13} lo cual era significativamente bajo comparado con 95% de éxito logrado cuando se combinó con un análogo de prostaglandinas.^{7,14}

Además de agente abortivo, la mifepristona ofrece otros usos potenciales en la medicina: el tratamiento de algunas patologías ginecológicas incluyendo la endometriosis y el cáncer de mama y patologías no ginecológicas como el glaucoma, el síndrome de Cushing y el meningioma, y en tratamientos obstétricos como la inducción de la maduración cervical para el trabajo de parto.²⁷

El metotrexato (se comercializa en México bajo el nombre de Ledertrexate): se encuentra disponible en

casi todos los países del mundo para el tratamiento de padecimientos crónico-degenerativos, tales como cáncer de mama, cáncer epidermoide, psoriasis y artritis.²⁸ Comenzó a ser estudiado sistemáticamente como medicamento abortivo desde 1993.⁹ Su uso en las patologías gineco-obstétricas estaba limitado, hasta esa fecha, al tratamiento del coriocarcinoma, la mola hidatiforme y el embarazo ectópico.²⁸

Este medicamento, produce en el organismo humano, la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, la cual es responsable de la producción de timidina durante la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), interrumpiendo así la replicación celular.²⁸ Durante las primeras semanas del embarazo las células del citotrofoblasto se multiplican rápidamente y son susceptibles al mecanismo de acción del metotrexato. Así, al detenerse el desarrollo del citotrofoblasto, no habrá desarrollo del sincitiotrofoblasto y, por consiguiente, no se finalizará el proceso de implantación del huevo.¹⁵ Seguidamente, y como consecuencia de la interrupción de la proliferación de los tejidos trofoblásticos, ocurre una caída en los valores de la hCG que conllevan, a su vez, a la caída de los niveles de progesterona y a la liberación de prostaglandinas.

El misoprostol: (se comercializa en México bajo el nombre de Cytotec[®]) está disponible en al menos 70 países donde se ha usado primariamente para la prevención y tratamiento de la úlcera péptica.

Las prostaglandinas comenzaron a ser estudiadas como agentes abortivos desde el inicio de los años setenta.²⁹⁻³⁰ La alta tasa de efectos secundarios y, en algunos casos, su costo, condujeron a su abandono en ese período.^{24,27} Recientemente, el misoprostol, un análogo de la prostaglandina E₁, se ha convertido en el medicamento complementario más comúnmente usado en los esquemas medicamentosos para interrumpir el embarazo. Esto se debe a su seguridad, su costo relativamente bajo, su mayor disponibilidad, su estabilidad a temperatura ambiente, su resistencia al metabolismo natural, su vía de administración y la menor frecuencia de efectos secundarios que genera.^{5,23,31} Algunos estudios han revelado que la administración vaginal de misoprostol parecería incrementar la eficacia, especialmente en embarazos de mayor edad gestacional, y disminuir los efectos secundarios, y, por tanto, podría incrementarse la aceptabilidad de la terapia.^{20-22,27}

Las prostaglandinas producen contracciones del músculo liso del tracto intestinal y el miometrio, entre otros.²⁸ En consecuencia tienen efectos secundarios en otros sistemas del organismo, especialmente, el sistema gastrointestinal.²⁶⁻²⁸

Actualmente se continúa estudiando la eficacia del misoprostol como agente abortivo individual, así

como otros usos potenciales en obstetricia, entre los que se han reportado la terapia para maduración cervical o ablandamiento del cérvix antes de la realización de un legrado.³²⁻³⁶ Existen reportes sobre el tratamiento preventivo y curativo de la hemorragia postpartum³⁷⁻³⁸ y del éxito de la inducción del trabajo de parto en casos de óbito fetal, o debido a otras indicaciones.^{31,39,40}

Protocolos de tratamiento farmacológico para la interrupción del embarazo

Características generales

El protocolo ideal de tratamiento farmacológico para la interrupción del embarazo es aquél altamente eficaz, seguro, conveniente para la paciente y con un mínimo de efectos secundarios.²⁴ El único protocolo aprobado en los países donde se practica la interrupción farmacológica del embarazo es el que combina a la mifepristona con una prostaglandina (generalmente misoprostol oral) y en general requiere al menos 2 o 3 visitas a la clínica. Sin embargo, otras alternativas han sido estudiadas. Los protocolos de medicamentos para interrumpir el embarazo comparten las siguientes características:

- Son altamente efectivos durante las primeras semanas de embarazo, razón por la cual es fundamental el diagnóstico de la edad del embarazo.⁴¹ Su mayor efectividad se ha encontrado en embarazos de menos de 49 días, aunque también son altamente efectivos hasta los 63 días.^{5,42}
- Son altamente efectivos pero ninguno llega al 100%, existe un porcentaje, entre 2% hasta 10%, que necesitará de legrado uterino.⁴³ Sin embargo, es importante recordar que en la ausencia de estos medicamentos, obviamente todos los casos de embarazos no deseados necesitarían de legrado.
- Requieren que exista acceso a/o un sistema de referencia adecuado a una unidad de salud capaz de responder a los casos raros de fracaso terapéutico, como serían la continuación del embarazo, aborto incompleto, sangrado excesivo, o porque la mujer se decide por un legrado uterino.⁴³
- Requieren mayor tiempo que un legrado y, según el protocolo que se use, más visitas médicas.⁴⁴
- Presentan mayores reacciones secundarias que el legrado. Hay mayor frecuencia de sangrado, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarreas.⁴⁵ Vale la pena hacer notar que podría ser difícil distinguir el origen de algunos síntomas, por ejemplo la emesis gravídica. Por otro lado, se puede pensar que algu-

nos síntomas son ya comunes para las mujeres, por ejemplo un sangrado menstrual abundante, o un aborto espontáneo anterior (una pérdida como usualmente lo llaman las mujeres). Quizá por eso los medicamentos abortivos han resultado tan aceptables para las mujeres.

- Plantean un verdadero reto a la relación entre el profesional de la salud y la paciente, pues se hace necesario una comunicación eficaz que asegure la confianza de la mujer.⁴⁶

La edad gestacional aprobada para la interrupción farmacológica del embarazo en los Estados Unidos de América, Francia y China, entre otros países, es hasta los 49 días. Sin embargo, en Inglaterra y Suecia el esquema aprobado se extiende hasta los 63 días. Nueva evidencia favorece el uso de la mifepristona combinada con misoprostol hasta los 63 días.⁶⁵⁻⁷²

Los protocolos

Se han abordado varios protocolos con diferentes combinaciones de medicamentos y de dosis, pero son tres principalmente los que más han sido estudiados y han arrojado los mejores resultados:

1. mifepristona+misoprostol;
2. metotrexato+misoprostol;
3. y misoprostol únicamente.

El protocolo basado en evidencias científicas de mifepristona+misoprostol:

Primera visita: En el día 1, una vez cumplido con los requisitos de ley (según la localidad), se han establecido las semanas de gestación de la paciente y se considera elegible para el tratamiento farmacológico (ver contraindicaciones) se procede a administrar 200 mg de mifepristona (1 tableta de 200 mg), por vía oral en la clínica. Las mujeres con factor sanguíneo Rh negativo deben recibir inmunoglobulina D el primer día, o antes de la administración del misoprostol.⁵ Menos de 5% de las pacientes abortarán con esta dosis de mifepristona antes de la administración de la segunda droga.^{19,47,48} La mujer recibe la opción de llevarse la dosis del segundo medicamento, misoprostol, para aplicación en la casa, o regresar a la clínica para la administración del misoprostol en presencia de un trabajador de la salud.

Segunda visita: Entre 24 hasta 72 horas más tarde, o sea el día 2, 3 o 4 del protocolo, se administrarán 800 µg de misoprostol (4 tabletas de 200 µg) vía vaginal. La

mayoría de las pacientes realiza esto en la casa pero unas pocas decidirán ir a la clínica (segunda visita). Alrededor del 50% de las pacientes abortarán durante las primeras 4 horas posteriores a la administración del misoprostol.⁴⁹ La segunda visita (o tercera visita para las que decidieron ir a la clínica para la aplicación del misoprostol) corresponde a la visita de seguimiento que se realiza alrededor del día 14 (ver seguimiento). Este protocolo de tratamiento ha demostrado ser efectivo entre 92 a 97% de los casos.⁵

Se ha demostrado que este protocolo es igualmente efectivo que el protocolo estándar, pero con la ventaja de ser mucho más económico, flexible y quizás más aceptable para muchas mujeres.^{5,47} Desafortunadamente, las regulaciones en algunos países, como en los Estados Unidos de América,⁴⁷ están desfasadas y todavía mantienen el protocolo de tres tabletas de mifepristona y de tres visitas a la clínica como el régimen estándar. Sin embargo, en ese país las regulaciones mismas permiten usar de manera completamente legal el protocolo arriba descrito, pues existen suficientes pruebas científicas de su eficacia y seguridad. Es importante hacer notar que aunque se ha mencionado en primer lugar el uso del misoprostol vía vaginal, el uso de 400 µg de misoprostol vía oral (2 tabletas de 400 µg) en lugar de la dosis vaginal, también es efectiva y segura, y quizás más conveniente para algunas mujeres.

El protocolo de metotrexato+misoprostol:

La FDA de los Estados Unidos ha aprobado el uso del metotrexato para el tratamiento farmacológico del embarazo ectópico y patologías crónico-degenerativas y neoplásicas, pero su uso como agente abortivo, aunque efectivo, no está específicamente autorizado. Sin embargo, debido a que el metotrexato está legalmente disponible en el mercado de ese país, su uso como abortivo no es ilegal. De hecho, aproximadamente 116 profesionales de salud que brindan servicios de interrupción medicamentosa del embarazo en ese país usan metotrexato.⁵⁰

El metotrexato está disponible para la administración oral (tabletas de 2,5 mg) e intramuscular (suspensión de 25 mg, 50 mg y 250 mg). El protocolo para interrumpir el embarazo de hasta 49 días incluye:

Primera visita: Administración de una dosis única tomada (vía oral) o inyectada (intramuscular), de 50 mg de metotrexato.⁵¹⁻⁵⁴ Esta dosis se administra en la unidad de salud y en el caso de que se opte por la administración vía oral se podría proceder de la manera siguiente: si son las tabletas de 2,5 mg, entonces un total de 20 tabletas corresponden a la dosis de 50 mg.

Las tabletas pueden triturarse y el polvo mezclarse con agua o con jugo de naranja. Si por otro lado lo que se tiene es la suspensión líquida, de igual forma las dosis de 50 mg pueden mezclarse con jugo de naranja para disimular el sabor. En un estudio las 20 tabletas fueron tomadas en conjuntos de 5 tabletas.⁵³ De otra manera, los 50 mg en suspensión pueden administrarse vía intramuscular, aunque hay una tendencia reciente al abandono de la vía parenteral. Cualquiera que sea el caso, lo importante es recordar que se trata de una dosis única de 50 mg de metotrexato, independientemente de la vía de administración que se prefiera.

Segunda visita: El siguiente paso consiste en la administración de una dosis de 800 µg de misoprostol (4 tabletas de 200 µg) colocados en la vagina por la paciente misma. Igual que en el protocolo anterior, la mayoría de las mujeres opta por realizar esto en la casa, pero unas pocas deciden ir a la unidad de salud. Esta dosis de misoprostol puede administrarse el día 5, 6 ó 7.^{24,16,55} Se ha recomendado una dosis adicional de 800 µg de misoprostol si pasadas 24 horas de la primera dosis no ha ocurrido el aborto.¹⁷ En ambos casos el esquema ha resultado efectivo entre 90 a 96 % de los casos.¹⁸⁻⁵⁶

A pesar de que el metotrexato como abortivo ha demostrado una efectividad comparable a la mifepristona, el tratamiento con metotrexato no puede competir con la conveniencia de la mifepristona, pues el primero hace del seguimiento una actividad mucho más prolongada y exigente.⁵⁷ La espera para proceder a un legrado uterino puede llegar hasta los 36 días.²⁵ Aunque en los estudios con el metotrexato, el uso del misoprostol ha sido exclusivamente vía vaginal, no existen verdaderas razones para creer que la dosis de 400 µg de misoprostol vía sublingual (2 tabletas de 400 µg), en lugar de la dosis vaginal, no sea igualmente efectiva y segura, y quizás más conveniente para algunas mujeres. Sin embargo, se necesitan realizar los estudios que confirmen tal hipótesis.

Esquema de tratamiento usando misoprostol individualmente:

La FDA de los Estados Unidos de América ha autorizado el uso de misoprostol para el tratamiento de la úlcera péptica, y como abortivo combinado con mifepristona, pero no como agente abortivo individualmente.⁵⁸ Sería extraordinariamente bueno para las mujeres y los sistemas de salud si existiera un protocolo de tratamiento del embarazo no deseado con misoprostol solo. Sería un protocolo más simple (sólo un medicamento) y más económico. Sin embargo, en

este momento no existe suficiente evidencia en la literatura científica para recomendar este protocolo. Hay muchos estudios en marcha, y es posible que en unos pocos años tengamos un régimen farmacológico definitivo.

El misoprostol se encuentra disponible en tabletas de 100 µg y 200 µg. Aunque todavía no existe un consenso sobre el protocolo más eficaz, la administración de 800 µg (4 tabletas de 200 µg) cada 48 horas vía vaginal, hasta por un máximo de 3 dosis si el aborto no ha ocurrido, mostró una eficacia mayor de 90%,⁵⁹ cifra comparable a las reportadas con el uso de misoprostol combinado con metotrexato o con mifepristona; sin embargo, tal eficacia no ha sido confirmada por otros estudios.^{24,60,61}

Como se señaló arriba, las ventajas del uso individual del misoprostol son su bajo costo y la simplicidad de usar sólo un medicamento; sin embargo, el número de efectos colaterales como diarrea, náuseas y vómitos, es relativamente mayor al que ocurre cuando se usa combinado con mifepristona o metotrexato.²⁴ La principal limitación para definir ahora una recomendación específica es la falta de consistencia de los resultados de los estudios con que se cuenta.

Consejería

Tanto en los contextos de estudios de investigación como en los lugares donde se practica rutinariamente la interrupción farmacológica del embarazo, las pacientes y los profesionales de salud se enfrentan a un verdadero desafío de comunicación que incluye la necesidad de generar confianza y de establecer una relación solidaria con la mujer. La consejería es considerada un elemento clave para el éxito de los medicamentos interruptores del embarazo.⁶² Requiere que el proveedor se asegure que la mujer está informada sobre los requisitos para la interrupción farmacológica del embarazo, que comprende el esquema de tratamiento, los efectos secundarios, las complicaciones posibles, las múltiples visitas, la posibilidad de fracaso con los medicamentos, y la necesidad del seguimiento y de recurrir incluso a un legrado uterino.⁶³ Proporcionar este ambiente e información parece requerir mayor tiempo que cuando se trata de un aborto por legrado. Sin embargo, algunos expertos sugieren que en la medida que los métodos farmacológicos de interrupción del embarazo se conviertan en una práctica más cotidiana, el proceso de consejería podría llegar a ser más y más efectivo y generar mayor satisfacción para pacientes y proveedores.^{44,46}

Seguimiento

El seguimiento corresponde a la segunda o tercera visita a la clínica según el protocolo farmacológico que se use. Esta visita se realiza alrededor del día 14 después de la ingesta de mifepristona y su objetivo fundamental es confirmar que se ha logrado la interrupción del embarazo.⁴⁷ De acuerdo con una revisión de estudios, la programación de una visita entre el día 14 y 20 se considera también adecuada.⁵ La consejería debió garantizar que la paciente sabe cómo contactar a los servicios de emergencia en caso de sangrado excesivo u otra condición patológica que pueda generarse antes de la visita programada.⁴⁴

El seguimiento de las pacientes que han optado por un protocolo farmacológico para interrumpir el embarazo es una actividad fundamental, puesto que a la fecha, ninguno de los medicamentos o combinación de los mismos es 100% eficaz, es decir, siempre ocurrirán algunos fracasos terapéuticos. El fracaso terapéutico se ha definido como la necesidad de evacuar el útero instrumentalmente por cualquier causa relacionada al proceso de aborto durante el tratamiento médico, entre ellos: síntomas subjetivos con historia persistente de sangrado excesivo, síntomas ortostáticos, hemoglobina por debajo de 7 g/dL, a la paciente se le hace difícil el acceso a los servicios de emergencias o, por cualquier otra razón, por ejemplo, la paciente decidió optar por un legrado uterino.⁵ Los datos sobre embarazos de menos de 49 días que fueron interrumpidos con estos medicamentos revelan que las cantidades de fracasos terapéuticos han variado en las siguientes magnitudes: por continuación del embarazo de 0,8% hasta 1%, por abortos incompletos de 1.8% hasta 5%, y por sangrado excesivo o decisión de la paciente de 0,4% hasta 2%.⁵ Entre los métodos para evaluar el éxito de la terapia se han utilizado la exploración médica, el estudio ultrasonográfico, y el estudio de niveles de hormona gonadotropina coriónica.⁴⁴

Efectos secundarios

Los medicamentos abortivos tienen efectos colaterales que en su mayoría no llegan a generar complicaciones médicas o quirúrgicas mayores, y en general desaparecen dentro de las siguientes 24 horas posteriores a la toma de los medicamentos. Algunos de los síntomas, por ejemplo el sangrado transvaginal y dolor tipo cólico, están vinculados al proceso natural de evacuación uterina, tal como ocurre durante la menstruación. Sin embargo, las pacientes deben estar informadas sobre la frecuencia e intensidad de dichos síntomas. En ocasio-

nes estos síntomas secundarios podrían ser parte de los efectos naturales del embarazo, por ejemplo náuseas y vómito, lo cual hace muy difícil la diferenciación. Es importante que las pacientes sean informadas sobre dónde encontrar ayuda médica en caso de percibir tales síntomas como intolerables.⁴⁵ Las manifestaciones clínicas más comunes que ocurren con los medicamentos interruptores del embarazo incluyen sangrado transvaginal, dolor, y síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea. En la gran mayoría de los casos los malestares aparecen luego de la administración del misoprostol.

El rango de días de sangrado transvaginal bajo el régimen de mifepristona varía entre uno a 32 días con promedio de nueve días y en el caso del metotrexato la duración tiene un rango de dos a 52 días con un promedio de 14 días. Se reporta dolor abdominal tipo cólico hasta en más de 90% de los casos. La presencia de síntomas gastrointestinales tienen una variación que va desde 12% hasta 67% en el caso de las náuseas, de 8% hasta 34% en el caso de vómitos y de 7 a 26% para la diarrea. La frecuencia fue mayor cuando el misoprostol se usó por vía oral. Otros síntomas incluyen dolor de cabeza, mareos, febrículas o sensación de frío.⁴⁵

Para el tratamiento del dolor, los esquemas de tratamiento incluyen medicamentos analgésicos del tipo paracetamol más codeína, o simplemente paracetamol.^{47,64} Parece ser que una buena consejería que explica claramente la presencia de este síntoma ayuda a la paciente a sobrellevarlo.^{45,46}

Complicaciones

El sangrado transvaginal que ocurre durante un aborto inducido con medicamentos puede ser más intenso que el de la menstruación regular y, en general, no se diferencia del sangrado que ocurre en el caso de un aborto espontáneo temprano.⁵ Se considera sangrado excesivo cuando la paciente refiere que se ha cambiado al menos dos toallas sanitarias completamente saturadas de sangre en un lapso menor de una hora por un período de dos horas consecutivas. Una evaluación integral de la situación de la paciente con el subsiguiente legrado uterino es el tratamiento de esta complicación.⁴⁵ Se ha recurrido al legrado uterino por este motivo en un rango de 0.35 a 2% de los casos.^{65,66}

Con el uso del metotrexato como tratamiento del embarazo ectópico se han reportado casos aislados en los que ocurrió supresión de la médula ósea que conllevó a leucopenia severa, alopecia, y se reportó un caso de neumonitis intersticial.^{24,67-69} En los casos de interrupción de embarazos *in-uterus*, hasta la fe-

cha no se han reportado complicaciones de ese tipo. Se considera que las dosis únicas de metotrexato oral o intramuscular usadas para interrumpir embarazos *in-uterus* no han alcanzado niveles plasmáticos tóxicos 5.0 (mol/L).²⁴

Con el uso de los análogos de prostaglandinas se reportó en Francia un caso de infarto al miocardio en una paciente de 38 años fumadora, y tres mujeres más presentaron un estado de hipotensión que requirió tratamiento, el análogo que se usó en esos casos fue la sulprostona,⁷⁰ medicamento que fue abandonado por tal motivo.

No existen informes de que la administración de mifepristona tenga consecuencias a largo plazo. Tampoco existen reportes de que el metotrexato afecte la fertilidad futura. Debido a la teratogenicidad de los esquemas de tratamiento, no es recomendable la continuación del embarazo si la terapia medicamentosa abortiva fallara.²⁴ Es decir, un proveedor de salud responsable que ofrece un protocolo farmacológico para interrumpir el embarazo, debe también facilitar o proveer a la mujer con el servicio de legrado uterino si los medicamentos fallaran.

Contraindicaciones para el uso de los medicamentos interruptores del embarazo

No se recomienda el uso de los medicamentos interruptores del embarazo en pacientes mayores de 35 años, fumadoras, específicamente mujeres que fumen más de 10 cigarrillos al día.¹⁴ Además para cada medicamento existen las siguientes contraindicaciones:

- Mifepristona: en casos de sospecha de embarazo ectópico (no resuelve el problema, pero de ninguna manera este medicamento *per se* pone en peligro la vida de la mujer), presencia de dispositivo intrauterino (DIU), pacientes con insuficiencia crónica de las glándulas suprarrenales, pacientes en terapia prolongada con corticosteroides, o en terapia anticoagulante, en casos de alergia a la mifepristona.⁴⁷
- Metotrexato: en mujeres que amamantan, pacientes con procesos degenerativos crónicos que estén acompañados de enfermedades hepáticas crónicas, inmunosupresión o con discrasias sanguíneas.²⁸
- Misoprostol y los análogos de prostaglandinas: en pacientes con historia de enfermedades cardiovasculares, porfirias, y aquellas con alergias a las prostaglandinas.¹⁴

Aceptabilidad

La interrupción de un embarazo usando medicamentos ha encontrado gran aceptabilidad entre las mujeres. En dos grandes ensayos clínicos, la mayoría de las mujeres afirmaron que el procedimiento era aceptable (88-94%), que lo escogerían de nuevo de ser necesario (87-91%), y que lo recomendarían a una amiga (85-96%).^{71,72} Las mujeres dicen percibir este método como más natural, más privado, no invasivo, menos doloroso, más sencillo y con efectos secundarios tolerables.^{73,74} En países en vías de desarrollo, la interrupción del embarazo con medicamentos ha encontrado gran aceptabilidad. Por ejemplo, la adherencia casi absoluta al protocolo de tratamiento demostrada en un estudio clínico realizado en un contexto rural de la India⁶⁴ nos lleva a inferir que la aceptabilidad de dicho procedimiento en esas mujeres es alta.

Papel potencial de los medicamentos interruptores del embarazo en América Latina

En la mayoría de los países latinoamericanos la práctica del aborto está restringida legalmente. De manera que en la región se practican dos tipos de aborto: el aborto penado por la ley y el aborto legalmente autorizado, ambos suman unos cuatro millones de abortos inducidos.⁷⁵ La inmensa mayoría de estos abortos son ilegales y realizados en condiciones de riesgo, es decir, por personal no entrenado o con medios inadecuados. Esto indica que las restricciones legales en materia de aborto no previenen la ocurrencia del mismo. El aborto ilegal en América Latina genera unas 5,000 muertes de mujeres cada año y un número dos a tres veces mayor de procesos mórbidos.⁷⁶⁻⁷⁷ Los métodos que se usan en ocasiones, como la inserción de alambres, sondas y otros objetos en la cavidad uterina, o la instilación de sustancias corrosivas, además de la falta de un adecuado sistema de atención a las complicaciones son algunas de las causas de esa tragedia.^{76,77} En casi todos los países latinoamericanos se permite el aborto en algunas circunstancias específicas: en Cuba y en Guyana la ley no impone ningún tipo de restricción a las mujeres para acceder a él mientras que en El Salvador y en Chile el aborto está prohibido por decreto. En México, y de acuerdo con la ley de cada estado, se consideran abortos legales los siguientes: 1) en caso de violación; 2) el aborto es provocado accidentalmente; 3) si a juicio del médico el embarazo pone en riesgo la vida o la salud de la mujer; 4) si el feto tiene malformaciones congénitas severas; 5) si el embarazo es producto de una inseminación artificial no deseada y 6) por razo-

nes económicas, siempre y cuando la mujer sea madre de tres hijos.⁷⁸

Para los casos de abortos legales, los regímenes farmacológicos podrían representar una alternativa moderna y segura de tratamiento. En el caso de mujeres legalmente autorizadas a tener un aborto, los sistemas de salud enfrentarían el reto de reorganizar los servicios, capacitar al personal y revisar los aspectos financieros administrativos.⁴⁴

Conclusiones

Los medicamentos interruptores de la gestación representan un acontecimiento histórico en la medicina, como método no invasivo, seguro y eficaz. Representan, además, una alternativa de tratamiento para las mujeres con una indicación legal para interrumpir el embarazo, y los servicios de salud deberían procurar brindar ese servicio moderno. Si se considera el hecho de que tanto el metotrexato como el misoprostol están disponibles en la región, se podría afirmar que ya existe una alternativa farmacológica abortiva efectiva y segura para las mujeres latinoamericanas. Una vez que se verifiquen la seguridad y efectividad del misoprostol administrado individualmente, este medicamento podría convertirse en la opción terapéutica más simple y económica.

A medida que los trabajadores de salud y la sociedad en general conozcan de las bondades de los protocolos de tratamiento farmacológico para interrumpir el embarazo, es probable que los servicios de salud se reorganicen para ofrecerlos. Aunque existe suficiente información sobre la eficacia de los protocolos, es importante reconocer que se carece de estudios en la región latinoamericana sobre la aceptabilidad de dichos regímenes farmacológicos por parte de las mujeres y de los profesionales de la salud, y sobre la factibilidad para los sistemas de salud. En este sentido la región representa un terreno fértil para el desarrollo de ese tipo de investigaciones.

Referencias

1. **Riddle J.** Contraception and abortion from the ancient world to the renaissance. Cambridge, MA. USA: Harvard University Press; 1992.
2. **Amuchastegui A.** Virginidad e iniciación sexual en México: experiencias y significados. México: Edamex; 2001.
3. **WHO.** Safe motherhood. A newsletter of worldwide activity (28). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
4. **Thiersch J.** Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-Amino P.G.A.) administered by the oral route. *Am J Obstet Gynecol* 1952;63:1298-1304.

5. **Newhall E, Winikoff B.** Abortion with mifepristone and misoprostol: regimens, efficacy, acceptability and future directions. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183(2):S44-S53.
6. **Grimes D.** Medical abortion: public health and private life. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):S1-S2.
7. **Swahn M, Bygdeman M.** Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception* 1985;32(1):45-51.
8. Mifepristone: a chronology. Momentum. News from the Population Council. New York: Population Council; January 2001.
9. **Creinin M, Darney P.** Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contraception* 1993;48(4):339-348.
10. **Norman J, Thong K, Baird D.** Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-1236.
11. **Moore K, Persaud T.** Embriología clínica [Clinical embryology]. 6th Spanish ed., 2000. Mc Graw-Hill Interamericana. 1998.
12. **Herrmann W, Wyss R, Riondel A, Philibert D, Teutsch G, Sakiz E, Baulieu E.** Effect d'un stéroïd anti-progesterone chez la femme: interruption du cycle menstruel et de la grossesse au debut. *CR Acad Sci Paris* 1992;294:993-938.
13. **Kovacs L, Sas M, Resch B, Ugocsai G, Swahn M, Bygdeman M, Rowe P.** Termination of pregnancy by RU486 - an anti-progestational compound. *Contraception* 1984;29:399-410.
14. **Hertzen H.** Research on regimens for early medical abortion. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):133-136.
15. **DeLoia J, Stewart-Akers A, Creinin M.** Effects of methotrexate on trophoblast proliferation and local immune responses. *Hum Reprod* 1998;13:1063-1069.
16. **Creinin M, Vittinghoff E, Galbraith S, Klaisle C.** A randomized controlled trial comparing misoprostol 3 and 7 days following methotrexate for early abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1578-1584.
17. **Creinin M.** Medical abortion with methotrexate 75 mg IM and vaginal misoprostol. *Contraception* 1998;56:367-371.
18. **Carbonell J, Velazco A, Varela L, Cabezas E, Fernández C, Sánchez C.** Misoprostol 3, 4, or 5 days after methotrexate for early abortion. *Contraception* 1997;56(3):321-327.
19. **Peyron R, Aubény E, Tragos V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu E.** Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993;328:1509-1513.
20. **Schaff E, Fielding S, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger S, Stadalius L, Fuller L.** Vaginal misoprostol administered 1, 2 or 3 days after mifepristone for early medical abortion: a randomized trial. *JAMA* 2000;284(15):1948-1953.
21. **Danielsson K, Marions L, Rodríguez A, Spur B, Wong P, Bygdeman M.** Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999;93:275-280.
22. **Topozada M, Anwar M, Hassan H, el-Gazaerly W.** Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;56:135-139.
23. **Alastair J, Wood M,** editors. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38- 47.
24. **Creinin M, Pymar H.** Medical abortion alternatives to mifepristone. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):127-132.
25. **Creinin M, Aubény E.** Medical abortion in early pregnancy. In: Paul M, Lichtenberg E, Borgatta L, Grimes D, Stubblefield P., editors. *A clinician's guide to medical and surgical abortion*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 91-106.
26. **Baird D.** Mode of action of medical methods of abortion. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):121-126.
27. **Creinin M.** (2000). Medical abortion regimens: historical context and overview. *Am J Obstet Gynecol* 1999;183(2):S3-S9.
28. Physician's desk reference. 1999.
29. **Karim S.** Once a month vaginal administration of prostaglandin E2 and F2? for fertility control. *Contraception*, 1971;3:173-183.
30. **Mocsary P, Csapo, A.** Menstrual induction with PGF2? and PGE2. *Prostaglandins* 1975;10:545-547.
31. **Blanchard K, Winikoff B, Coyaji K, Nguyen N.** Misoprostol alone: a new method of medical abortion? *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):186-188.
32. **Grimes D, Schulz, K, Cates W Jr.** Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984;251: 2108-2111.
33. **Schulz K, Grimes D, Cates W Jr.** Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *Lancet* 1983;1(8335):1182-1185.
34. **El-Rafaey H, Calder H, Wheatley D, Templeton A.** Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet*, 1994;343:1207-1209.
35. **Maclsaac L, Grossman D, Balistreri, E, Darney P.** A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93:766-770.
36. **Singh K, Fong Y, Prasad R, Dong F.** Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998;92:795-8.
37. **Bamigboye A, Hofmeyr G, Merrell D.** Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1043-1046.
38. **O'Brien P, El-Rafaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck C.** Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998;92: 212-214.
39. **Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A.** Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:538-541.
40. **Wing D, Ortiz-Omphroy G, Paul R.** A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:612-618.
41. **Paul M, Schaff E, Nichols M.** The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2); S34-S43.
42. **Schaff E, Fielding S.** A comparison of the Abortion Rights Mobilization and Population Council trials. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):137-141.
43. **Maclsaac L, Darney P.** Early medical abortion: an alternative to and backup for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):S76-S83.
44. **Breitbart V, Rogers K, VanDerhei D.** Medical abortion service delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2);S16-S25.
45. **Kruse B, Poppema S, Creinin M, Paul M.** Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2);S65-S75.
46. **Breitbart V.** Counseling for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (2):S26-S33.
47. Department of Health and Human Services. FDA approves mifepristone for the termination of early pregnancy. <http://>

- www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00737.html. Retrieved on February 2001.
48. **Schaff E, Stadalius L, Eisinger S, Franks P.** Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU 486) for abortion. *J Fam Pract* 1997;44:353-360.
 49. **Spitz I, Bardin W, Benton L, Robbins A.** Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med*, 1998;338:1241-1247.
 50. **Joffe, C.** Medical abortion in social context. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):S10-S15.
 51. **Creinin M, Vittinghoff E, Schaff E, Klaisle C, Darney P, Dean C.** Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;90:611-616.
 52. **Carbonell J, Varela L, Velazco L, Cabezas E, Fernández C, Sánchez C.** Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 1998;57:83-88.
 53. **Creinin M.** Randomized comparison of efficacy, acceptability and cost of medical versus surgical abortion. *Contraception* 2000;62:117-124.
 54. **Khan J, Becker B, MacIsaac L, Amory J, Neuhaus J, Olkin I, Creinin M.** The efficacy of medical abortion: A meta-analysis. *Contraception* 2000;61:29-40.
 55. **Hausknecht R.** Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995;333:537-540.
 56. **Creinin M, Vittinghoff E, Keder L, Darney P, Tiller G.** Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. Safety and efficacy. *Contraception* 1996;53:321-327.
 57. **Stewart F.** Improving early options for abortion: it's time to stop waiting. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):115-116.
 58. **Rosing M, Archbald C.** The knowledge, acceptability, and use of misoprostol for self-induced medical abortion in an urban US population. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):183-185.
 59. **Carbonell J, Varela L, Velazco A, Fernández, C.** The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception* 1997;55:165-168.
 60. **Jain J, Meckstroth K, Mishell D.** Early pregnancy termination with intravaginally administered sodium chloride solution-moistened misoprostol tablets: historical comparison with mifepristone and oral misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1386-1391.
 61. **Creinin M, Vittinghoff E.** Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion: a randomized controlled trial. *JAMA* 1994;272:1190-1195.
 62. **Baker A, Beresford T, Halvorson-Boyd G, Garrity J.** Informed consent, counseling and patient preparation. In: Paul M, Lichtenberg E, Borgatta L, Grimes D, Stubblefield P, editors. *A clinician's guide to medical and surgical abortion*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 25-37.
 63. Reproductive Health Program. *Mifeprex medical abortion: patient information and consent*. Rochester, NY, USA: University of Rochester School of Medicine; 2000.
 64. **Coyaji K.** Early medical in India: three studies and their implications for abortion services. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3):197-199.
 65. **Ashok P, Penney G, Flett G, Templeton A.** An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998;13(10):2962-2965.
 66. World Health Organization. *Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulations. Termination of pregnancy with reduced dosage of mifepristone*. *Br Med J* 1993;307:532-537.
 67. **Isaacs J Jr, McGehee R, Cowan B.** Life-threatening neutropenia following treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstet Gynecol* 1996;88:694-6.
 68. **Trout S, Kemmann E.** Reversible alopecia after single-dose methotrexate treatment in a patient with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;64:866-867.
 69. **Horrigan T, Fanning J, Marcotte M.** Methotrexate pneumonitis after systemic treatment for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:714-715.
 70. **Ulmann A, Silvestre L, Rezvani Y, Renault M, Aguilante C, Baulieu E.** Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue: study in 16,369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(4):278-283.
 71. **Winikoff B, Ellertson C, Elul B, Sivin I.** Acceptability and feasibility of early pregnancy termination by mifepristone-misoprostol. *Arch Fam Med* 1998;7:360-366.
 72. **Schaff E, Eisinger S, Stadalius L, Franks P, Gore B, Poppe S.** Low-dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for induced abortion. *Contraception* 1999;59(1):1-6.
 73. **Elul B, Pearlman E, Sorhaindo A, Simonds W, Westhoff C.** In depth interviews with medical abortion clients: thoughts on the method and home administration of misoprostol. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55 (3):169-172.
 74. **Clark S, Ellertson C, Winikoff B.** Is medical abortion acceptable to all American women: the impact of sociodemographic characteristics on the acceptability of mifepristone-misoprostol abortion. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55 (3):177-188.
 75. **Henshaw S.** Induced abortion: a world review. *Family Plann Perspect* 1990;22:76-89.
 76. The Alan Guttmacher Institute. *El aborto clandestino: una realidad latinoamericana*. New York: The Alan Guttmacher Institute. 1994.
 77. WHO. *Unsafe abortion. Global and regional estimates of incidence of and mortality due to unsafe abortion, with a listing of available country data (WHO/RHT/MSM/97)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
 78. GIRE. *Aspectos del aborto en México. Grupo de Información sobre Reproducción Elegida*. México, D. F.: 2000.