

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Ginecología y Obstetricia**



**TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO  
DEL PRIMER TRIMESTRE**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Estefanía Ruipérez Pacheco**

Bajo la dirección de los doctores

Miguel Herráiz Martínez  
Nuria Izquierdo Méndez  
Miriam de la Puente Yagüe

**Madrid, 2013**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Hospital Universitario Clínico “San Carlos”

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER  
TRIMESTRE  
(TESIS DOCTORAL)**

Estefanía Ruipérez Pacheco

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD: Universidad Complutense de Madrid

FACULTAD Y DEPARTAMENTO: Facultad de Medicina.

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital Universitario Clínico “San Carlos”.

TÍTULO: Tratamiento Médico del Aborto Espontáneo del  
Primer Trimestre.

AUTORA: Estefanía Ruipérez Pacheco.

DIRECTORES DE TESIS: Dr. Miguel Ángel Herráiz Martínez.

Dra. Nuria Izquierdo Méndez.

Dra. Miriam de la Puente Yagüe.

*A mis padres, ejemplo de esfuerzo y dedicación...*

*“Lo que con mucho trabajo se adquiere, más se ama”. Aristóteles.*

# **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Me gustaría dar las gracias a todas y cada una de las personas que participaron en la investigación realizada, por invertir su tiempo y conocimientos para ayudarme.

En especial me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas:

Al Dr. Miguel Ángel Herráiz Martínez, Catedrático de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección de Obstetricia del Hospital Clínico San Carlos, director de esta Tesis. Mi agradecimiento eterno por su gran apoyo y motivación para la elaboración de esta Tesis.

A la Dra. Nuria Izquierdo Méndez, profesora asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y médico adjunto de la Sección de Obstetricia del Hospital Clínico San Carlos, directora de esta Tesis. Mi agradecimiento más profundo y sentido por su gran confianza en mí sin límites, por su ánimo constante y buenos consejos.

A la Dra. Miriam de la Puente Yagüe, médico adjunto de la Sección de Obstetricia del Hospital Clínico San Carlos, directora de esta Tesis. Mil gracias por inculcarme su gran espíritu de trabajo, autoexigencia y minuciosidad; además de por su enorme apoyo y amistad incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

---

A la Dra. Náyade del Prado González, porque sin ella no se habría podido realizar el análisis estadístico de esta Tesis.

A todos mis compañeros/as de guardias, porque a pesar de la presión asistencial del Servicio de Urgencias, han tenido unos minutos para mí, recogiendo datos.

A todo el personal de enfermería y auxiliar de enfermería del Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, por su colaboración en la puesta en marcha del protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo.

A todas aquellas personas que sin esperar nada a cambio han compartido su tiempo y conocimientos durante los años que ha durado este sueño y que han logrado convertirlo en realidad.

Finalmente, gracias a mi querida familia, ya que me han enseñado que me puedo caer, herir, o quebrarme, pero con eso no desaparecerá mi fuerza de voluntad. Pilar de mi sustento, ya que sin su inmenso cariño y aliento no sería nada.

# ÍNDICE

<b>I. ÍNDICE</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	
1. ABORTO .....	7
1.1. Definición .....	7
1.2. Epidemiología .....	7
1.3. Morbi-mortalidad materna .....	8
1.4. Factores etiopatogénicos .....	9
1.4.1. Factores fetales .....	10
1.4.2. Factores maternos .....	11
1.4.3. Factores paternos .....	19
1.5. Clasificación. Clínica. Diagnóstico .....	19
1.5.1. Amenaza de aborto .....	19
1.5.2. Aborto incompleto .....	20
1.5.3. Aborto completo .....	21
1.5.4. Aborto diferido .....	21
1.5.5. Gestación anembrionada .....	21
1.5.6. Aborto en curso .....	21
1.5.7. Aborto tardío .....	22
1.5.8. Aborto de repetición .....	23
1.5.9. Otras formas de aborto .....	24
1.6. Diagnóstico diferencial .....	28
2. HISTORIA NATURAL DEL ABORTO .....	30
3. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO .....	37

3.1. Técnicas quirúrgicas del aborto .....	38
3.2. Inducción médica del aborto .....	43
3.3. Tratamiento expectante .....	46
3.4. Tratamiento médico. Misoprostol .....	47
3.4.1. Farmacocinética .....	50
3.4.2. Teratogenicidad .....	52
3.4.3. Aborto médico .....	53
3.4.4. Maduración cervical antes del tratamiento quirúrgico .....	57
3.4.5. Tratamiento médico del aborto espontáneo .....	61
3.4.6. Tratamiento médico del aborto incompleto .....	62
3.4.7. Muerte fetal intraútero .....	63
3.4.8. Inducción del trabajo de parto con un feto vivo .....	64
3.4.9. Prevención de la hemorragia postparto .....	66
3.4.10. Tratamiento de la hemorragia postparto .....	67
3.4.11. Maduración cervical antes de otros procedimientos .....	67
3.4.12. Uso compasivo del misoprostol .....	68
4. COMPLICACIONES DEL ABORTO .....	71
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>78</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	
1. Objetivo principal .....	83
2. Objetivos secundarios .....	83
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO .....	85

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	85
2.1. Población objetivo .....	85
2.2. Población del ensayo .....	85
2.2.1. Criterios de inclusión para el tratamiento médico .....	85
2.2.2. Criterios de exclusión para el tratamiento médico .....	86
3. MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO .....	87
3.1. Muestra .....	87
3.2. Muestreo .....	87
3.3. Marco del estudio .....	88
3.4. Fase de selección .....	88
3.4.1. Diagnóstico de aborto espontáneo .....	88
3.4.2. Inclusión en el estudio .....	89
3.4.3. Técnica de administración del tratamiento .....	90
3.4.3.1. Grupo 1. Tratamiento médico .....	90
3.4.3.2. Grupo 2. Tratamiento quirúrgico .....	95
4. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	98
4.1. Variables dependientes .....	98
4.2. Variables independientes .....	99

5. ESTUDIO DE COSTES .....	105
6. DEFINICIONES OPERATIVAS TERMINOLÓGICAS .....	106
7. RECOGIDA DE DATOS .....	110
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	110
8.1. Estadística descriptiva .....	110
8.2. Estadística analítica o inferencial .....	111
9. PROTECCIÓN DE DATOS .....	112

## **VI. RESULTADOS**

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	114
1.1. Análisis descriptivo de los datos epidemiológicos .....	114
1.2. Análisis descriptivo de los antecedentes personales .....	115
1.3. Análisis descriptivo de los datos clínicos .....	116
1.4. Análisis descriptivo de la conducta terapéutica .....	123
1.5. Análisis de los efectos secundarios del misoprostol .....	126
1.6. Análisis descriptivo de las complicaciones del legrado .....	127
1.7. Análisis descriptivo del grado de aceptabilidad de la paciente acerca de un re-tratamiento en la 2ª visita .....	128
1.8. Análisis descriptivo del éxito del re-tratamiento médico en la 3ª visita .....	128

1.9. Análisis descriptivo del grado de aceptabilidad de la paciente sobre el tratamiento recibido .....	129
2. ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE .....	136
2.1. Análisis en función del éxito del tratamiento médico .....	136
2.2. Análisis en función del grado de satisfacción de las pacientes .....	146
3. ESTUDIO DE COSTES .....	149
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	155
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	181
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	184
<b>X. ANEXOS</b> .....	213
<b>XI. ABREVIATURAS</b> .....	247

# **INTRODUCCIÓN**

## 1. ABORTO

### 1.1. DEFINICIÓN:

El aborto se define como la interrupción espontánea del embarazo antes de las 22 semanas y/o expulsión de un feto < 500 g<sup>1</sup>. Dependiendo de la edad gestacional en la que se produce, se puede clasificar en:

-PRECOZ: se produce antes de las 12 semanas

-TARDÍO: se produce a las 12 semanas o más.

### 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El aborto es la complicación más frecuente de la gestación. Sin embargo, es difícil establecer la verdadera frecuencia debido a que muchos abortos pasan inadvertidos, como simples retrasos menstruales o metrorragias disfuncionales. Se acepta que la incidencia puede oscilar entre el 10-15% de todos los embarazos<sup>2</sup>. Esta frecuencia aumentaría hasta el 50% si incluyéramos los casos no diagnosticados clínicamente (abortos infra o preclínicos).

Más del 80% de los abortos ocurren en las primeras 12 semanas y la mitad es consecuencia de anomalías cromosómicas. Después del primer trimestre disminuyen el índice de abortos y la frecuencia de anomalías cromosómicas.

El riesgo de aborto espontáneo aumenta con el número de hijos procreados y también con la edad de la madre y del padre. La frecuencia del aborto identificado clínicamente aumenta de 12% en mujeres menores de 20 años, a 26% en quienes tienen más de 40 años<sup>3</sup>.

En lo concerniente a edades similares del padre, la frecuencia aumenta de 12 a 20%. También se ha visto que la frecuencia de aborto aumenta si la mujer concibe en los siguientes 90 días de haber dado a luz un producto de término.

En mujeres que no han tenido hijos, después de un primer aborto, la probabilidad de un segundo es de un 19%. Si ha tenido dos abortos previos esta cifra aumenta al 35%, y si ha tenido tres abortos anteriores esta probabilidad asciende al 47%.

### **1.3. MORBI-MORTALIDAD MATERNA**

El aborto clínico espontáneo se produce aproximadamente en el 10-20% de todos los embarazos, mientras que el aborto preclínico puede llegar hasta el 50-60% en mujeres tratadas en las unidades de reproducción asistida.

De 1000 concepciones, unas 300 finalizarán antes de la llegada de la primera menstruación y pasarán desapercibidas (aborto preclínico), unas 150 lo harán durante el periodo embrionario y unas 50 durante el periodo fetal hasta las 22 semanas. Por tanto, del total de las concepciones tan sólo se lograrán 500 recién nacidos vivos<sup>4</sup>.

En base a todos estos datos se puede decir que el aborto espontáneo es un proceso médico que se presenta con una alta frecuencia.

A su vez hay que tener en cuenta que hay unos 46 millones de abortos inducidos por todo el mundo cada año, de los cuales una parte importante serán incompletos<sup>5</sup>.

De esos 46 millones de abortos provocados, 27 millones suceden legalmente y 19 millones de modo ilegal (inseguros). (Sharing responsibility: women, society abortion worldwide. New Cork, The Alan Guttmacher Institute, 1999). Los abortos provocados ilegales están asociados con alta morbilidad y mortalidad, debido sobre todo a que no se realizan de forma completa<sup>6</sup>. Se estima que estos abortos ilegales producen 67.900

muerres maternas por año, y una elevada morbilidad<sup>7</sup>, ya que el aborto consumado incompleto no infectado puede producir un shock hipovolémico, conduciendo a la muerte en caso de que se produzca una hemorragia masiva.

Esta importante morbi-mortalidad se produce en parte ya que los abortos ilegales se llevan a cabo en su mayoría en lugares donde las leyes del aborto son muy restrictivas o en sitios donde la falta de recursos obliga a las mujeres a autoinducírselos o a solicitar servicios de profesionales médicos poco cualificados.

Como ya se ha comentado anteriormente los abortos ilegales se producen en su mayoría en los países más desfavorecidos, constituyendo un importante problema de salud pública. En estos países subdesarrollados, las muertes atribuibles al aborto pueden llegar a representar entre el 22 y el 56% de todas las muertes maternas directas<sup>8,9</sup>.

En centros sanitarios de países desarrollados la tasa de mortalidad del aborto (incluyendo abortos espontáneos y abortos inducidos) es del 0.5/100000<sup>10</sup>, y la morbilidad (complicaciones como infecciones, perforación, sinequias, infertilidad) así como la mortalidad, aumentan con la edad gestacional<sup>11</sup> y lo invasivo del procedimiento<sup>12</sup>. Algunas de las causas de muerte son la hemorragia, la infección, las complicaciones anestésicas y el embolismo pulmonar<sup>12</sup>.

### **1.4. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS**

En el aborto precoz por lo general, la muerte del embrión precede a su expulsión; sin embargo esto es menos frecuente en el aborto tardío.

No siempre se conocen los mecanismos exactos que producen el aborto, pero en los primeros 90 días del embarazo, la muerte del embrión o del feto casi siempre antecede a su expulsión espontánea. Por ello, para detectar la causa del aborto temprano habrá que

averiguar el origen del óbito. En meses posteriores, el feto a veces no muere previo a su eliminación; en esta situación habrá que buscar otras razones de su expulsión.

### 1.4.1. FACTORES FETALES

#### DESARROLLO ANORMAL DEL CIGOTO

El aborto espontáneo temprano, por lo común, indica que existe alguna anomalía en el desarrollo del cigoto, el embrión o el feto en su fase inicial o, a veces, en la placenta.

#### ABORTO ANEUPLOIDE

Se sabe que, del 50 a 60% de los embriones y fetos en fase temprana que son expulsados espontáneamente contienen anomalías cromosómicas que son las que causan gran parte de las pérdidas tempranas del embarazo.

La *trisomía autosómica* es la anomalía cromosómica identificada con mayor frecuencia en los abortos del primer trimestre. Muchas de las trisomías son consecuencia de la falta de disyunción aislada, pero en 2 a 4 % de las parejas con antecedente de aborto repetitivo, se detectan redistribuciones balanceadas estructurales de los cromosomas. En productos abortados se han identificado trisomías de todos los autosomas, excepto el cromosoma 1, pero tal anomalía se ha observado con mayor frecuencia en los autosomas 13, 16, 18, 21 y 22.

La *monosomía x (45x)*, que es la anomalía cromosómica que ocupa el segundo lugar en frecuencia, suele terminar en aborto y con menor frecuencia en el nacimiento de un producto vivo femenino (síndrome de Turner). Por el contrario, es rara la monosomía autosómica y no es compatible con la vida.

La *triploidia* suele vincularse con degeneración hidrópica de la placenta (molar). Las molas hidatidiformes parciales pueden contener triploidia o trisomía sólo del cromosoma 16. Los fetos suelen expulsarse en fase temprana, y los pocos que llegan a etapas más tardías tienen malformaciones.

Los *productos tetraploides* abortados rara vez nacen vivos y son expulsados, frecuentemente, en los comienzos de la gestación.

Las *anormalidades cromosómicas estructurales* pocas veces originan aborto. Algunos de estos productos nacen vivos y con traslocaciones balanceadas y su aspecto parece molar.

En los abortos de repetición, las anomalías más frecuentes son las traslocaciones<sup>1,13</sup>.

### ABORTO EUPLOIDE

Los fetos euploides tienden a ser expulsados en etapas posteriores de la gestación, en comparación con los aneuploides.

#### **1.4.2. FACTORES MATERNOS**

No se conocen exactamente las causas de los abortos euploides, aunque se ha visto que podrían estar implicados trastornos médicos, situaciones ambientales y anormalidades del desarrollo.

### INFECCIONES

Se relacionan con riesgo de aborto la exposición primaria en etapas iniciales de la gestación, la capacidad inherente al microorganismo para producir una infección placentaria, así como el desarrollo de un estado de portador y, la inmunodeficiencia

causada por inmunosupresores, quimioterapia, corticoides y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cualquier enfermedad infecciosa aguda puede ser causa de aborto esporádico, aunque ciertos agentes infecciosos se relacionan más con éstos, como los microorganismos productores de la viruela, cólera, paludismo, toxoplasmosis y brucelosis, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*. También causan abortos la *Listeria monocytogenes*, Citomegalovirus y Virus Herpes Simple. No se ha podido demostrar que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aumente la tasa de abortos espontáneos. La lúes es la única enfermedad con efecto demostrado en el aborto recurrente<sup>1</sup>.

### ENFERMEDADES DEBILITANTES CRÓNICAS

Al principio del embarazo rara vez se expulsan fetos como consecuencia de enfermedades crónicas como la tuberculosis o la carcinomatosis. Sin embargo, según algunas publicaciones, el esprue celíaco origina infertilidad del varón y la mujer y abortos repetitivos.

### ANORMALIDADES ENDOCRINAS

#### A) HIPOTIROIDISMO

Los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) con frecuencia aparecen elevados en pacientes abortadoras. Las pruebas habituales de función tiroidea no han demostrado claramente su utilidad.

#### B) DIABETES MELLITUS

Los índices de aborto espontáneo y de malformaciones congénitas graves aumentan en mujeres con diabetes insulino dependientes. La tasa de aborto es dos o tres veces mayor

que en la población general. El riesgo se vincula con el grado de control metabólico en el primer trimestre. Un control metabólico óptimo previo a la gestación y durante el primer trimestre equipara la tasa de abortos con la de la población general<sup>14</sup>.

No hay pruebas de que la intolerancia a los carbohidratos produzca abortos con más frecuencia. No existe mayor riesgo de abortar en mujeres con diabetes subclínica o bien controlada.

### C) DEFICIENCIA DE PROGESTERONA

También llamado defecto de la fase luteínica. Para la implantación y mantenimiento del embarazo es necesaria la correcta función del cuerpo lúteo. La extirpación del cuerpo lúteo antes de la séptima semana de gestación ocasiona aborto en casi todas las mujeres.

La insuficiencia luteínica es el trastorno hormonal más frecuente asociado al aborto, pudiendo deberse a patología endometrial o a una insuficiencia progesterónica. También puede ser consecuencia de una anomalía fetal que ocasione alteraciones en el funcionamiento del cuerpo lúteo, observándose una asociación con la trisomía 13.

### D) ANOMALÍAS EN LA SECRECIÓN DE LH

La hipersecreción de LH en la primera fase del ciclo es causa de aborto, lo cual se podría explicar si consideramos que este aumento produciría una maduración prematura del oocito con reactivación de la primera división meiótica antes de la ovulación. El envejecimiento precoz del oocito antes de la fecundación ocasionaría una mayor frecuencia de anomalías genéticas.

## NUTRICIÓN

La deficiencia alimentaria de cualquier nutriente o la carencia de todos, al parecer no constituye causa importante de aborto. En forma semejante, las náuseas y los vómitos y cualquier posterior pérdida de peso rara vez son seguidos de aborto espontáneo.

## DROGAS Y FACTORES AMBIENTALES

### -TABACO

Se ha vinculado con mayor peligro de padecer aborto euploide. La incidencia de aborto es más frecuente en fumadoras que en no fumadoras, con independencia de la edad. Este aumento es función directa de la cantidad de humo inhalado. Analizados los productos abortivos, no se encuentran anomalías cariotípicas, lo cual habla a favor de la influencia directa del tabaco.

### -ALCOHOL

El aborto espontáneo y ciertas anomalías fetales pueden ser consecuencia del consumo frecuente de bebidas alcohólicas en las primeras ocho semanas del embarazo.

### -CAFEÍNA

El consumo excesivo de cafeína se relaciona con retraso del crecimiento y pérdida embrionaria.

### -RADIACIÓN

Los procedimientos diagnósticos radiológicos no aumentan el riesgo de pérdida reproductiva, retraso del crecimiento o malformaciones. No obstante, la exposición del

útero grávido a dosis de radiación terapéutica sí incrementa la tasa de abortos. La ultrasonografía diagnóstica no constituye un riesgo añadido.

### -ANTICONCEPTIVOS

Los anticonceptivos orales o los espermicidas no aumentan la frecuencia de aborto. Sin embargo, cuando los dispositivos intrauterinos (DIU) no evitan el embarazo, aumentan de forma importante el peligro de aborto, y en particular el de tipo séptico.

### -TOXINAS AMBIENTALES

Investigaciones publicadas informan que el arsénico, plomo, formaldehído, benceno, óxido de etileno, derivados del caucho y otros solventes industriales pueden ser abortivos.

### -CIRUGÍA

Las intervenciones quirúrgicas practicadas durante las primeras etapas del desarrollo embrionario pueden ser responsables de abortos, bien por irritación uterina producida por el acto quirúrgico o bien por el efecto de los anestésicos sobre la gestación. Si se produce la extirpación del cuerpo amarillo durante las 10 primeras semanas de gestación, se produce el aborto.

### -TRAUMATISMO FÍSICO

No es una causa muy frecuente de aborto, si bien es posible que en algunas circunstancias sea el único factor responsable.

### - EDAD MATERNA

La tasa de abortos en mujeres de 40 años duplica la de pacientes 20 años más jóvenes. Este incremento es multifactorial y depende de procesos infecciosos, insuficiencia luteínica y alteraciones en la vascularización endometrial.

### -YATROGENIA

La realización de métodos diagnósticos invasivos durante la gestación como la amniocentesis, biopsia corial o funiculocentesis, puede favorecer su pérdida. El riesgo descrito es del 1-3% de pérdidas gestacionales y éstas tienen una clara relación con la experiencia del ecografista que realizó la técnica.

### FACTORES INMUNOLÓGICOS

Los dos modelos fisiopatológicos primarios han sido la *teoría autoinmunitaria* (actividad inmunitaria contra el propio organismo) y la *teoría aloinmunitaria* (actividad contra los antígenos de otra persona).

Probablemente, el 80% de los abortos de origen desconocido tienen una base inmunológica<sup>1</sup>. El sistema inmune materno reconoce a la unidad feto-placentaria y establece los mecanismos de autotolerancia. Cualquier fallo de éste podría ser causa de aborto, observándose una mayor prevalencia de anticuerpos autoinmunes órgano y no órgano-específicos. Se habla de la producción de factores tóxicos (IgG, Interferón Gamma) para el embrión y/o trofoblasto. Otros procesos autoinmunes que cursan con niveles elevados de anticuerpos antinucleares y antitiroideos también serían causa de aborto.

## FACTORES AUTOINMUNITARIOS

### A) ANTICUERPOS Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Hay tres tipos de anticuerpos antifosfolipídicos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y los falsos positivos de la serología luética. Estos anticuerpos producen pérdidas gestacionales recurrentes por posibles interferencias en la formación del sinciotrofoblasto, trombosis arteriales y venosas, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune. La evidencia de estos cuadros clínicos y el aumento de los anticuerpos anticardiolipina definen el *Síndrome antifosfolipídico*, que aparece en el 7 al 30% de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES). Los abortos aislados no suelen asociarse con la presencia de anticuerpos antifosfolipídico.

### B) ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y ANTITIROIDEOS

No se ha podido establecer su participación en la génesis del aborto habitual. Los datos disponibles no apoyan su determinación sistemática. Enfermedades autoinmunes con afectación gonadal se asocian a pérdidas recurrentes.

## FACTORES INMUNITARIOS

El producto de la concepción es inmunógeno y origina una respuesta inmunitaria de la madre. En el trofoblasto no se encuentran los antígenos HLA de histocompatibilidad, pero ciertas células del trofoblasto son reactivas con anticuerpos monoclonales que parecen reconocer los antígenos de clase I de histocompatibilidad.

El reconocimiento inmunológico puede generar reacciones citotóxicas. El bloqueo de estas reacciones citotóxicas se hace por los anticuerpos producidos por las células B contra el trofoblasto con inhibición posterior de las células T y de las demás etapas que tienen como resultado la muerte celular.

Los anticuerpos que impiden estas reacciones inmunitarias se llaman anticuerpos de bloqueo. Se ha demostrado su existencia en el suero materno en el embarazo normal. En el embarazo patológico, las mujeres con abortos espontáneos recurrentes primarios no producen factores bloqueadores de los procesos de inmunidad frente a los linfocitos del padre.

### TROMBOFILIA HEREDITARIA

Algunas trombofilias están vinculadas con las pérdidas antes de las 20 semanas de gestación: Mutación del Factor V de Leyden, Mutación de protrombina G20210A, Deficiencia de proteína C, Deficiencia de proteína S, Hiperhomocisteinemia, Deficiencia de antitrombina.

### DEFECTOS UTERINOS

#### A) MALFORMACIONES UTERINAS

Sólo el 25% ocasionan pérdidas reproductivas, destacando por frecuencia el útero tabicado. Paradójicamente anomalías más graves como el útero doble no incrementan la tasa abortiva (según diferentes teorías) ya que la base del problema no radica en el conflicto de espacio, sino en alteraciones de la vascularización y nutrición endometrial.

#### B) CAUSA ENDOMETRIAL O IMPLANTATORIA

Defecto de interacción embrión-endometrio.

#### C) MIOMAS UTERINOS

La localización es más determinante que el tamaño, siendo los miomas submucosos los que con mayor frecuencia se relacionan con abortos, por producir trastornos en la vascularización o compresión en el desarrollo del embarazo<sup>1,3</sup>.

### D) SINEQUIAS UTERINAS

Se encuentra en el 15-30% de los casos de aborto habitual.

### E) INSUFICIENCIA ÍSTMICOCERVICAL:

Es la incapacidad del cérvix de permanecer cerrado ante la distensión de la cavidad uterina que además puede permitir el ascenso de microorganismos hacia el compartimento ovular. Generalmente, es secundaria a traumatismos cervicales (dilatación y legrado, conización, cauterización o amputación) o a la exposición del feto femenino al dietilestilbestrol “in utero”.

### F) OTRAS

Placentación anormal, útero hipoplásico en mujeres expuestas al dietilestilbestrol...

### 1.4.3. FACTORES PTERNOS

Es poco lo que se sabe de los factores paternos en la etiopatología del aborto espontáneo. Sin duda, las anomalías cromosómicas (traslocaciones) de espermatozoides se han vinculado con aborto.

Existen estudios en los que se encontraron adenovirus o virus herpes simple en el semen de hombres estériles y en algunos casos de abortos<sup>3</sup>.

### 1.5. CLASIFICACIÓN. CLÍNICA.DIAGNÓSTICO.

#### 1.5.1. AMENAZA DE ABORTO

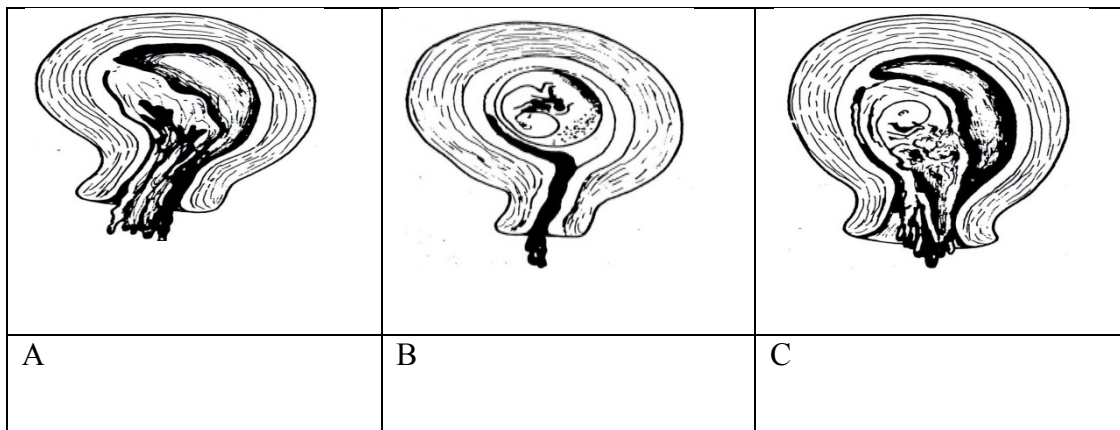
Define la situación clínica de una metrorragia antes de la semana 22 de amenorrea con tamaño acorde a la edad gestacional. El cuello uterino está cerrado y en general cursa sin dolor ni otros síntomas, salvo leves molestias abdominales de tipo menstrual o

lumbalgias inespecíficas. Existe evidencia ecográfica de gestación intrauterina con desarrollo acorde a la edad gestacional.

En presencia de actividad cardíaca fetal, el pronóstico es muy bueno, con evolución normal de la gestación en el 90-96% de los casos, salvo en abortos de repetición, en los que el riesgo de recidiva es de un 22% aún en presencia de latido cardíaco fetal<sup>1,14</sup>. La existencia ecográfica de vesícula vitelina es un signo de buen pronóstico. Signos ecográficos de mal pronóstico: frecuencia cardíaca fetal (FCF) menor de 100 lpm, vesícula gestacional pequeña e irregular y la presencia de un hematoma subcorial mayor del 25% del volumen del saco gestacional (aunque a veces la localización de dicho hematoma es más importante que su volumen)<sup>1</sup>.

### 1.5.2. ABORTO INCOMPLETO

Parte del producto de la concepción ha sido expulsado mientras que otra parte permanece en el interior del útero (Figura 1.A).



**Figura 1.** Clasificación de los abortos del primer trimestre. A: aborto consumado incompleto, B: aborto diferido, C: Aborto en curso.

A pesar de que la paciente manifiesta haber expulsado algo, persiste la hemorragia vaginal acompañada de dolores. En la exploración el útero es doloroso y el cuello está entreabierto: además, el tamaño del útero es menor del que corresponde a la edad de

gestación. La ecografía muestra la existencia de restos desestructurados en el interior de la cavidad uterina.

### 1.5.3. ABORTO COMPLETO

Ha existido una expulsión total del huevo y sus anejos. Desaparecen las hemorragias y el dolor, y la ecografía muestra un útero vacío.

### 1.5.4. ABORTO DIFERIDO

Es la gestación interrumpida sin expulsión del material retenido. En el examen el cérvix puede estar cerrado, pueden aparecer discretas metrorragias y el útero suele ser de menor tamaño del que correspondería por la amenorrea. El diagnóstico se basa en la confirmación ecográfica de la ausencia de actividad cardíaca en embriones con longitud cráneo-caudal mayor o igual a 5mm (Figura 1.B).

### 1.5.5. GESTACIÓN ANEMBRIONADA

También llamado HUEVO HUERO. Se diagnostica ante la presencia de un saco ovular vacío de 17mm o más sin eco embrionario en su interior o saco ovular mayor o igual a 13mm sin vesícula vitelina, independientemente de la clínica y la fecha de amenorrea. Se considera como un embarazo en el que se ha producido la resorción completa del embrión más que como una gestación en la que éste no ha existido.

### 1.5.6. ABORTO EN CURSO (Figura 1.C)

Debe incluirse en este grupo a toda embarazada de menos de 22 semanas con metrorragias y /o contracciones uterinas dolorosas con alguno de estos signos:

- Existencia de fragmentos placentarios en la vagina o parcialmente retenidos en el cuello uterino.

- Cuello uterino abierto (orificio cervical interno), con el polo inferior del huevo haciendo protrusión a través de aquel.
- Metrorragia intensa, que amenace la vida de la paciente (independientemente de los restantes signos y pruebas).

### 1.5.7. ABORTO TARDÍO

Se define como aquel que se produce entre las 12<sup>a</sup> y las 22<sup>a</sup> semanas de gestación<sup>15</sup>.

Un 10-15% de los abortos espontáneos ocurren después del primer trimestre, y presentan unas características distintas a las del aborto precoz.

A medida que la edad gestacional es mayor, sus características de presentación son más parecidas a las del parto inmaduro. Suele producirse en dos tiempos (expulsión del feto y, posteriormente, la placenta y las membranas) como en el parto a término.

La etiología del aborto tardío suele ser la misma que la del aborto precoz, aunque en el tardío cobran más fuerza las anomalías del aparato genital (útero hipoplásico, arcuato, subseptado y bicorne), insuficiencia cervical, anomalías de la placenta y las enfermedades maternas, normalmente las de tipo renal o vascular, las infecciones (brucelosis, listeria, micoplasma) las enfermedades crónicas consuntivas, el alcohol y tabaco, las alteraciones inmunológicas y el trauma físico, mientras que las causas ovulares o genéticas son menos frecuentes. Aunque, poco probable, también podría ser causa de aborto entre las 13<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> semanas la incarceration del útero grávido en retroversión.

La clínica suele comenzar de forma silente, sobre todo en los casos en los que existe insuficiencia cervical. Otras veces se produce rotura prematura de membranas, y se producen contracciones. En otras ocasiones puede producirse un intenso sangrado con dolor, originándose, posteriormente, la expulsión fetal y, posteriormente, la placenta con

las membranas. Cuando la edad gestacional oscila entre las 13<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> semanas se puede producir la expulsión en un solo tiempo.

### 1.5.8. ABORTO DE REPETICIÓN

Se denomina aborto de repetición a la pérdida de tres o más gestaciones consecutivas antes de la semana 22<sup>a</sup>, siendo el peso fetal igual o menor a 500 gramos. Para algunos autores las pérdidas pueden no ser consecutivas, ya que el que hayan tenido algún hijo entre o antes de los abortos no disminuye la probabilidad de tener un aborto<sup>16,17</sup>.

El aborto de repetición se estima que afecta al 1-2% de todas las parejas en edad fértil<sup>18,19</sup>.

Sólo con dos pérdidas gestacionales, lo cual afectaría a un 5% de las parejas en edad fértil<sup>19</sup>, se podría iniciar el protocolo de estudio del aborto recurrente, ya que la probabilidad de tener un aborto tras 2 o 3 abortos es similar (24-30% frente al 30-33%)<sup>20,21</sup>, y puede existir una causa identificable.

Por otro lado, se estima que aproximadamente un 50% de los abortos recurrentes se quedan sin un diagnóstico etiológico tras realizar toda la batería de pruebas. Pero a su vez, se cree que estos abortos de repetición sin causa identificable presentan un 70% de éxito en una gestación posterior sin necesidad de tratamiento. Aunque esta probabilidad tiene que ajustarse por la edad materna, de modo que la probabilidad de sufrir un nuevo aborto en una mujer mayor o igual a 40 años sería de un 50-60% y en aquellas menores de 30 años de menos de un 25%<sup>17</sup>.

Según Clifford y cols<sup>17</sup> las mujeres menores de 38 años, con menos de cinco abortos del primer trimestre consecutivos y sin síndrome antifosfolípido, presentaban un 65% de posibilidades de éxito en la siguiente gestación, sólo con cuidados de apoyo. Solamente

las mujeres de 40 años o más con seis o más abortos idiopáticos tendrían mayor probabilidad de volver a abortar que de tener un embarazo a término.

Brigham y cols<sup>22</sup> publicaron que en el aborto habitual de origen desconocido, sólo a edades extremas y con un número de abortos alto, existían más posibilidades de volver a abortar que de tener un recién nacido viable.

Muchas veces no se diferencia entre las causas de aborto esporádico y de aborto habitual. Existen causas de aborto esporádico que o bien no pueden ser o muy difícilmente lo serían de aborto recurrente, por ejemplo, infecciones por toxoplasmosis o rubeola. Aunque estas infecciones en pacientes no inmunizadas pueden producir un aborto, son causas poco probables de aborto habitual, ya que la primoinfección produce una inmunidad a largo plazo que protege a la paciente durante toda su edad fértil, impidiendo que la paciente aborte de nuevo por la misma causa.

### 1.5.9. OTRAS FORMAS DE ABORTO

#### -ABORTO PROVOCADO

Interrupción, no espontánea, del embarazo con feto vivo o embrión vivo.

Si se realiza dentro del marco de la ley se habla de aborto legal.

#### -ABORTO FEBRIL

La infección es una posible complicación de los abortos, sobre todo en aquellos provocados e ilegales, ya que normalmente en estos casos no se cumplen las normas de asepsia adecuadas. A su vez, en el aborto se reúnen todas las condiciones que favorecen el crecimiento de los gérmenes dentro del útero, como el cuello entreabierto, restos de

tejido y coágulos... Posteriormente, los ganglios linfáticos y las venas, debido a la pobre involución uterina, favorecen la propagación de los gérmenes.

Un aborto se considera infectado cuando la temperatura supera los 37.5°C y se prolonga más de 24 horas, aunque no siempre la temperatura alta proviene de una infección uterina.

Dentro del aborto febril o infectado se distinguen diferentes cuadros clínicos de distinta gravedad, que abarcan desde la endometritis superficial hasta la peritonitis generalizada o septicopiohemia.

Por ello para determinar la gravedad del aborto infectado, es necesario saber si el proceso infeccioso está limitado al útero (estadio a), si sobrepasa el útero, pero no ha sobrepasado la pelvis (estadio b) o si la infección se ha generalizado y ha producido un cuadro septicémico (estadio c o aborto séptico).

La endometritis (infección intrauterina localizada) representa la primera etapa del aborto infectado. Para limitar la infección el organismo forma una barrera fibroleucocitaria de cuya capacidad defensiva dependerá que el proceso se limite al endometrio o progrese por el miometrio, dando lugar a una miometritis. Tanto la endometritis como la miometritis producen un flujo purulento o hematopurulento, maloliente, el cual se objetiva en el exterior, ya que esta inflamación impide la adecuada involución uterina, manteniéndose el orificio cervical dilatado.

Por tanto, una paciente con endometritis postaborto presentará fiebre y loquios fétidos, junto con un útero subinvolucionado y cérvix dilatado.

Una vez que las barreras defensivas fracasan, la infección sobrepasa el útero propagándose a los órganos o tejidos vecinos, siguiendo la vía canalicular, linfática o

venosa. Por ejemplo la salpingitis se debe a la propagación canalicular, y si no se ocluye el orificio abdominal de la trompa, se producirá una ovaritis superficial, con o sin peritonitis pelviana, y más raramente difusa.

A medida que la infección se propaga, el estado general empeora, aumentando la temperatura, y produciéndose taquicardia junto con dolor espontáneo o a la exploración, según la participación del peritoneo pelviano, siendo el flujo hemorrágico-purulento.

El estadio c es el que tiene peor pronóstico y el que mayor índice de mortalidad tiene. Engloba la septicemia o septicopiohemia y la peritonitis generalizada.

Ante un aborto febril o infectado habrá que:

- Estimular la contractilidad uterina para lograr la vacuidad uterina e impedir la difusión de los gérmenes por el cierre de los vasos sanguíneos y linfáticos.
- Antibioterapia.
- Aumentar las defensas naturales, ya que así se potencia la acción del medicamento. Esto se consigue con reposo, dieta rica en hidratos de carbono, vitaminas y minerales. Si existe anemia, se asociará tratamiento con hierro y vitamina B 12.

Normalmente, con esta terapéutica cede el cuadro. A veces puede persistir la febrícula, la hemorragia, o el útero seguir subinvolucionado. Por ello, una vez que se comprueba la normalidad analítica se realizará legrado evacuador.

### -ABORTO SÉPTICO

Es la infección del útero y/o de los anejos que se presenta tras un aborto. Corresponde al estadio c del aborto infectado. La infección tras aborto es un proceso ascendente y puede estar causado por una cervico-vaginitis preexistente, por retención de restos

abortivos que se sobreinfectan y en el caso de aborto provocado, por una perforación del útero y/o otras estructuras, o por mala técnica aséptica.

Es una infección polimicrobiana en relación con la flora vaginal endógena, y suele aislarse *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, estreptococos hemolíticos como estafilococos y anaerobios. El *Clostridium perfringens* puede ocasionar un cuadro de sepsis postaborto, liberando una potente alfa-toxina tras 24-48 horas de incubación, es extremadamente grave, produciéndose hemólisis severa, trastorno de coagulación con shock o hipotensión refractaria, coagulación intravascular diseminada (CID), acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda (Síndrome de Mondor).

Es un cuadro clínico definido por la aparición de fiebre, escalofríos y dolor abdominal después de un aborto. En la exploración destaca la presencia de hemorragias, leucorrea de aspecto purulento y aumento del tamaño uterino, que muestra una consistencia blanda con dolor a la movilización cervical, pudiendo palparse una masa anexial dolorosa.

Es necesario ingresar a la paciente en la unidad de cuidados intensivos, pero los puntos esenciales del tratamiento son:

1. Eliminar el foco séptico recurriendo al legrado uterino evacuador o a la histerectomía. Si se recurre al legrado debe hacerse con aspiración y maniobras suaves para evitar la apertura de vasos que permitan la diseminación de los gérmenes. En determinadas ocasiones se indica una histerectomía abdominal antes de llegar a una situación irreversible. El inicio de un fallo renal, el tamaño y las características del útero (mayor de 12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semanas), la identificación o sospecha de *Clostridium welchii* u otros anaerobios sin respuesta clínica favorable, perforación uterina, proceso supurativo, y

falta de respuesta favorable a la evacuación mediante legrado, pueden considerarse indicaciones para la histerectomía y drenaje pélvico.

2. Antibioterapia a altas dosis para neutralizar las toxinas circulantes. El tratamiento inicial debería incluir penicilina, derivado aminoglicósido, y cobertura específica para anaerobios, como clindamicina o metronidazol. Los Clostridium son sensibles a penicilina. Los aminoglicósidos cubren aerobios gram negativos como E.coli y los anaerobios gram negativos son sensibles a clindamicina o metronidazol. Sin embargo, el régimen antibiótico debería confirmarse según los resultados del cultivo, antibiograma y la respuesta clínica. El empleo de antitoxina perfringens podría igualmente estar indicada inicialmente.

3. Neutralizar las acciones de las toxinas en los distintos órganos y sistemas. Repleción vascular con líquidos y sangre mediante control de la presión venosa central (PVC), o de la presión arterial pulmonar (catéter de Swan-Ganz); antibióticos en altas dosis y por vía intravenosa; glucocorticoides a dosis farmacológicas, en perfusión endovenosa; fármacos vasoactivos como la Dopamina o el Isoproterenol si aumenta la PVC sin hacerlo la presión arterial; digitalización, si existe taquicardia y aumento de la presión arterial pulmonar o PVC; y heparina en caso de evidencia de CID y/o tromboflebitis pélvica.

### **1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

#### LESIONES MALIGNAS O BENIGNAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Toda lesión observada debe ser adecuadamente investigada, incluyendo colposcopia, biopsia...

### GESTACIÓN MOLAR

Consiste en la degeneración hidrópica de las vellosidades coriónicas, acompañado de un grado variable de hiperplasia. Aparte de la hemorragia vaginal, cursa con hiperemesis, dolor en epigastrio, hipertensión arterial (HTA)/preeclampsia, hipertiroidismo clínico, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca. Es patognomónico la expulsión de vesículas. La gonadotropina coriónica humana fracción  $\beta$  ( $\beta$ -HCG) se encuentra desproporcionadamente elevada (siempre mayores de 100.000 mUI/mL) y en la ecografía se objetiva una cavidad uterina ocupada por zonas múltiples de ecos de baja amplitud, imagen en copos de nieve o en panal de abejas. Asimismo se objetivan quistes teca-luteínicos.

### EMBARAZO ECTÓPICO (EE)

Clínicamente cursa con dolor en hipogastrio, en una o en ambas fosas. Si hay hemoperitoneo puede existir dolor pleurítico (irritación diafragmática) o dolor en los hombros (irritación frénica). Existe metrorragia de menor cuantía que una regla normal, amenorrea de tres-cuatro semanas y síntomas generales de menstruación.

Con ecografía vaginal se objetiva líquido libre en Douglas, y puede existir engrosamiento del endometrio por decidualización del mismo, pseudosaco gestacional (líquido acumulado entre ambas hojas endometriales) irregular, de bordes angulados y situado en la línea media. En el anejo se puede apreciar una masa redondeada en la región parauterina, con área central hipoecogénica, rodeada de un anillo hiperecogénico.

El punto de corte, para los niveles de  $\beta$ -HCG, a partir del cual se debería visualizar al menos el saco gestacional intrauterino es de 1800-3000 mUI/mL para la sonda abdominal y 800 mUI/mL para la vaginal. Una vez diagnosticada se repite la  $\beta$ -HCG a

las 48 horas (en una gestación normal, los valores se duplican desde las 48 h hasta las 10 semanas). La medición seriada nos permite diferenciar:

-Valores que se duplican: repetir ecografía a la semana. Posiblemente, es una gestación incipiente.

-Valores que aumenta pero menos de lo esperado: o permanecen estables, posiblemente sea un EE.

-Valores que descienden levemente o significativamente: aborto intrauterino o tubárico.

### SANGRADO POR IMPLANTACIÓN

Sangrado vaginal escaso en la 5<sup>a</sup>- 6<sup>a</sup> semana de gestación. Es un proceso fisiológico y benigno que suele durar 1-2 días y que no requiere tratamiento.

### METRORRAGIA DISFUNCIONAL

Tras un periodo de amenorrea se produce un sangrado que la paciente puede confundir con amenaza de aborto. Hay que realizar una prueba de embarazo.

## 2. HISTORIA NATURAL DEL ABORTO

“Aborto” proviene del latín *abortus*, formada por el prefijo *ab* (privación, separación) y *ortus* (nacimiento). Por ello se entiende como “privación del nacimiento”.

Prácticamente toda la documentación histórica existente hace alusión al aborto inducido, ya que apenas hay referencias al tratamiento del aborto espontáneo, por ello todo lo que se expone a continuación se refiere prácticamente al aborto provocado.

La práctica del aborto data de tiempos ancestrales. Se realizaban con multitud de métodos, como la administración de hierbas abortivas, instrumentos afilados, aplicación de presión abdominal...

### **ETAPA I: DESDE LA PREHISTORIA AL SIGLO V**

En los Papiros Egipcios Ebers, en el año 1550 a.C.<sup>23</sup> encontramos la primera evidencia de aborto inducido.

Entre los años 500 y 551 a.C.<sup>24</sup> existe un registro en China de las concubinas reales que tuvieron abortos. El emperador Shennong, de acuerdo con la cultura china, prescribió el uso de mercurio para inducir abortos aproximadamente 5000 años antes<sup>25</sup>.

Una buena parte de los métodos usados en culturas tempranas y primitivas no eran quirúrgicos. Las actividades físicas como trabajos enérgicos, escalada, levantar pesos, o realizar saltos eran técnicas comunes. Otros métodos consistían en usar hojas irritantes, verter agua caliente sobre el abdomen y tumbarse sobre cáscaras calientes de coco<sup>26</sup>.

Los descubrimientos arqueológicos informan de intentos quirúrgicos tempranos para extraer el feto, aunque no se cree que fueran comunes, ya que son mencionados con poca frecuencia en los textos médicos antiguos<sup>27</sup>.

La mayoría de lo que se sabe de los métodos y la práctica del aborto en Grecia y la historia romana proviene de textos clásicos:

- Juramento Hipocrático: el antiguo Juramento Hipocrático no prohibía el aborto, lo que prohibía era el uso con tal fin de “supositorios vaginales” (pesarios), probablemente por las úlceras vaginales que decían que producían<sup>28</sup>. Se han encontrado escritos de Hipócrates aconsejando a una prostituta que se quedó embarazada que saltara continuamente tocando las nalgas con los tacones en cada salto para inducir el aborto<sup>29</sup>. Otros escritos le atribuyen la descripción de instrumentos para dilatar el cérvix y realizar curetaje dentro del útero<sup>30</sup>.

- Ginecología de Soranus: Soranus era un médico griego del siglo II que recomendaba el aborto en los casos que suponían complicaciones de salud así como inmadurez emocional, proporcionando sugerencias detalladas en su trabajo “Ginecología”<sup>31</sup>. Desaconsejaba el uso de instrumentos afilados por el riesgo de perforación de órganos, y proponía como métodos seguros el uso de diuréticos, enemas, sangrías, el caminar enérgicamente llevando objetos pesados, montar animales, saltar con los tacones tocando las nalgas en cada salto, descrito por él como “Lacedaemonian Leap”<sup>29,31</sup>. Asimismo ofrecía recetas para baños de hierbas, friegas y pesarios<sup>29</sup>

- Abortivos naturales: el farmacéutico griego Discórides en *De Materia Medica Libri Quinque*, enumeró los ingredientes de un brebaje llamado “vino abortivo” compuesto por eléboro, trozos de pepino y escamonea, pero falló en proporcionar la forma precisa en que debía ser preparado<sup>32</sup>. El eléboro se sabe que es un abortivo<sup>33</sup>.

Huacahuisacha, una hierba usada para facilitar el parto, también se usó para inducir el aborto. Galeno lo incluyó en una fórmula de una poción en el *Antidotis*, y Discorides proclamó que podía ser administrada vía oral o en forma de pesario vaginal con pimienta y mirra<sup>34</sup>.

- Textos religiosos: Tertullian, teólogo cristiano del siglo II y III, describió utensilios que se usaban en un procedimiento similar al de la dilatación y evacuación actual. Una de las herramientas tenía una estructura o armazón flexible y fácilmente ajustable que se usaba para la dilatación; una paleta u hoja anular para el curetaje y un gancho romo que se usaba para la extracción. Otro instrumento usado era una aguja de cobre. Tertullian atribuyó la propiedad de estos elementos a Hipocrates, Asclepiades, Erasistratus, Herophilus y Soranus<sup>35</sup>. En *Enchiridion* San Agustín menciona los procedimientos quirúrgicos que se llevaban a cabo para extraer los fetos que habían expirado dentro del útero<sup>36</sup>. Un erudito romano del siglo I, Aulus Cornelius Celsus, realiza un informe detallado sobre un procedimiento para extraer un óbito fetal en su único trabajo que ha sobrevivido, *De Medicina*<sup>37</sup>. Hippolytus de Roma, teólogo cristiano del siglo III, en el Libro 9 de *Refutación de todas las Herejías*, escribió sobre mujeres que se ataban fuertemente a sí mismas alrededor del abdomen para expulsar el producto de la concepción<sup>38</sup>.

## ETAPA II: DEL SIGLO V AL SIGLO XVI

Existe un texto sánscrito del siglo VIII que incitaba a las mujeres que querían abortar a sentarse sobre un pote de cebollas guisadas o al vapor<sup>39</sup>.

En el sudeste asiático se ha practicado la técnica del “aborto masaje”, que consistía en aplicar presión en el abdomen de una embarazada, durante siglos. En el templo de Angkor Wat en Camboya hay un relieve (Figura 2), datado de alrededor de 1150, que representa a un demonio que realiza el aborto a una mujer que ha sido enviada al inframundo. Se cree que es la representación más antigua conocida del aborto<sup>23</sup>.



**Figura 2.** Representación conocida del aborto más antigua, en Angkor Wat, datado sobre 1150, muestra un demonio realizando un aborto<sup>23</sup>.

Hay registros de abortos inducidos de hasta el siglo XII en documentos Japoneses. Durante el periodo Edo fue mucho más prevalente la práctica del aborto, sobre todo entre la clase de campesinos<sup>40</sup>.

En el inicio del periodo moderno<sup>41</sup> se relataban entre mujeres inglesas los métodos físicos para interrumpir la gestación, como el ejercicio o el apretarse la faja (cintas especiales que a veces se llevaban en el embarazo para apoyar el vientre).

En la literatura clásica y en la medicina popular se idearon preparaciones botánicas con fines abortivos. Estos remedios populares variaban en eficacia y no estaban exentos de riesgos ni de efectos adversos, ya que algunas de las hierbas usadas eran venenosas.

En *De viribus herbarum*, un herbario del siglo XI escrito en forma de poema y cuya autoría es atribuida incorrectamente a Aemilius Macer, se enumeran una lista de plantas que causaban el aborto. Algunas de ellas son la ruda, la nébeda italiana, la summer savory, el sage, el soapwort saponaria olivana, las paragüitas, el eléboro blanco y negro y el poleo<sup>32</sup>.

La mezcla de levadura de cerveza y té de poleo era recomendada como un abortivo seguro y certero por el *King's American Dispensatory* de 1898. Más recientemente, dos mujeres habían muerto en Estados Unidos (EEUU) a causa de los abortos provocados con poleo, uno en 1978 mediado por el consumo de su aceite esencial, y otro en 1994 por el consumo de un té que contenía su extracto.

Otra mezcla más bien dirigida a resolver abortos espontáneos, contenía ditanny, hisopo y agua caliente<sup>41</sup>.

También había un té abortivo en la medicina alemana popular que estaba formado por mejorana, tomillo, perejil y lavanda. Otros preparados de origen indeterminado contenía

hormigas aplastadas, saliva de camellos y pelos de cola de ciervo disueltos en grasa de oso<sup>39</sup>.

### ETAPA III: DEL SIGLO XVII AL PRESENTE

Maôri, que vivía en Nueva Zelanda en la época de la colonización, interrumpía embarazos empleando drogas inductoras del aborto, rodeando el abdomen con un cinturón restrictivo y con métodos ceremoniales<sup>42</sup>.

En el siglo XIX y principios del XX se documentaron varios métodos de aborto. Se encontró un informe en Siracusa, Nueva York, publicado en 1980 sobre los servicios de aborto, concluyendo que el método más a menudo practicado allí era el lavado de cavidad uterina inyectando agua.

El doctor Evelyn Fisher escribió sobre cómo mujeres que vivían en una ciudad minera en Wales durante 1920 usaban velas, destinadas a ceremonias católico-romanas, para dilatar el cérvix para autoinducirse el aborto<sup>23</sup>. Asimismo durante el siglo XIX en EEUU se usaban velas y otros objetos como varillas de cristal, barras de hierro, palos, cuchillos, etc.

### ETAPA IV: DESARROLLO DE LOS MÉTODOS CONTEMPORÁNEOS

El instrumental usado hoy en día fue inicialmente diseñado en Francia en 1723 pero no se aplicó específicamente con propósitos ginecológicos hasta 1842<sup>43</sup>.

Desde final del siglo XIX se han practicado la dilatación y el curetaje. En el siglo XX se produjeron mejoras en la tecnología del aborto, aumentando la seguridad.

En la primera década de 1800 se describió por primera vez en la literatura médica el mecanismo de vacío, realizándose el aborto por succión-aspiración. Este método se había practicado en la Unión Soviética, Japón y China antes de introducirse en Gran Bretaña y EEUU en los años 60<sup>43</sup>.

La cánula de Karman, una cánula de plástico flexible que sustituyó a los anteriores modelos de metal en 1970, disminuyó los casos de perforación e hizo posibles las técnicas de succión-aspiración bajo anestesia local<sup>43</sup>.

### 3. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO

#### TRATAMIENTO DEL ABORTO

Desde el siglo XIX, el tratamiento clásico del aborto es el quirúrgico o también llamado legrado evacuador. No es el único tratamiento posible, ya que también se pueden emplear fármacos para evacuar la cavidad uterina (lo que se conoce como tratamiento médico), e incluso el tratamiento expectante con expulsión espontánea de los restos abortivos. En la tabla 1 se representan las diferentes opciones terapéuticas.

**Tabla 1.** Técnicas de tratamiento del aborto espontáneo.

#### Técnicas quirúrgicas

- Dilatación cervicouterina seguida de evacuación del contenido del útero
- Legrado  
Aspiración por vacío

- Aspiración menstrual
- Laparotomía
- Histerotomía
- Histerectomía

## Técnicas médicas

- **Oxitocina intravenosa**
- **Líquido hiperosmótico intraamniótico**
  - Solución salina al 20%
  - Solución de urea al 30%
- **Prostaglandinas E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub> y análogos**
  - Inyección intraamniótica
  - Inyección extraovular
  - Inserción vaginal
  - Inyección parenteral
  - Ingestión oral
- **Antiprogesteroas: RU 486 (mifepristona) y epostano**
- **Metotrexato intramuscular y oral**
- **Varias combinaciones de las técnicas y productos anteriores**

### 3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

#### **DILATACIÓN Y LEGRADO**

Las vías de acceso transcervicales para el aborto quirúrgico exigen en primer lugar que se practique la dilatación del cérvix y después evacuar los tejidos materno-fetales por raspado mecánico de dicho contenido (legrado quirúrgico), por aspiración del contenido (legrado por aspiración) o por ambas técnicas. La aspiración al vacío, que es la forma más común de legrado por aspiración, obliga a introducir una cánula rígida, que esté accionada por vacío producido por un aparato eléctrico. Como otra posibilidad, la

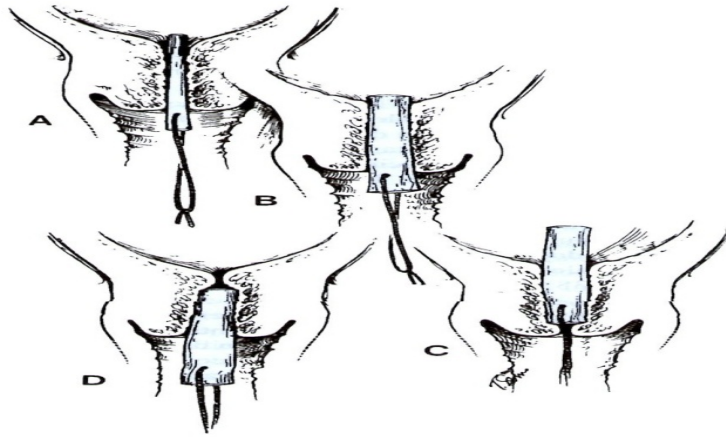
aspiración manual por vacío utiliza una cánula similar unida a una jeringa manual, como fuente del vacío. Después del primer trimestre aumenta la posibilidad de complicaciones, que comprenden perforación uterina, desgarro del cuello del útero, hemorragia, extracción incompleta del feto y la placenta e infecciones. Sobre tales bases, entre 14<sup>a</sup> y 15<sup>a</sup> semanas habrá que hacer legrado quirúrgico o por aspiración.

Hay que realizar la profilaxis con antimicrobianos en todas las mujeres.

### DILATADORES HIGROSCÓPICOS

El traumatismo ocasionado por la dilatación mecánica se puede reducir utilizando dispositivos que dilatan lentamente el cuello uterino. Éstos son los dilatadores higroscópicos que extraen agua de los tejidos cervicales y se expanden y con ello dilatan poco a poco el cuello. Un tipo de dilatadores son los tallos de *Laminaria digitata* o *Laminaria japonica*. Los tallos de laminaria fuertemente higroscópicos actúan quizás al extraer agua de complejos de proteoglucanos, de modo que tales complejos se disocian y con ello el cuello uterino se reblandece y se dilata.

Los dilatadores higroscópicos sintéticos como *Lamicel*, son esponjas de polímero de alcohol polivinílico impregnadas con sulfato de magnesio, que dilatan eficazmente el cuello uterino.



**Figura 3.** Inserción de la laminaria antes de la dilatación y legrado. A: Laminaria después de colocarla de forma apropiada con su extremo superior atravesando el orificio cervical interno. B: Laminaria hinchada y cérvix dilatado y ablandado varias horas más tarde. C: Introducción de la laminaria con el extremo superior demasiado pasado del orificio cervical interno; la laminaria puede romper las membranas. D: Laminaria que no llega lo bastante lejos como para dilatar el orificio cervical interno.

### TÉCNICA DE INTRODUCCIÓN (Figura 3)

El operador limpia el cuello uterino con una solución de yodopovidona y con una pinza sostiene el labio anterior del cérvix. Después se introduce un tallo de laminaria de calibre apropiado y para ello se vale de una pinza uterina, de modo que la punta quede a nivel del orificio interno del cérvix. Después de cuatro a seis horas el tallo de laminaria se habrá hinchado y con ello habrá dilatado el cuello en grado suficiente para facilitar la dilatación mecánica y el legrado. La expansión del tallo de laminaria suele acompañarse de dolor cólico.

### PROSTAGLANDINAS

En lugar de los dilatadores higroscópicos se introducen preparados de prostaglandinas en el saco posterior de la vagina para facilitar la dilatación ulterior. MacIsaac y

colaboradores, en una investigación realizada en 1999, asignaron mujeres a las que se les instauró en vagina 400 µg de misoprostol 4 h antes del aborto, técnica que fue comparada con la colocación de tallos de laminaria. Con el misoprostol se obtuvo dilatación igual o mayor, originó menos dolor en la colocación y produjo efectos adversos similares.

### TÉCNICA PARA DILATACIÓN Y LEGRADO POR ASPIRACIÓN

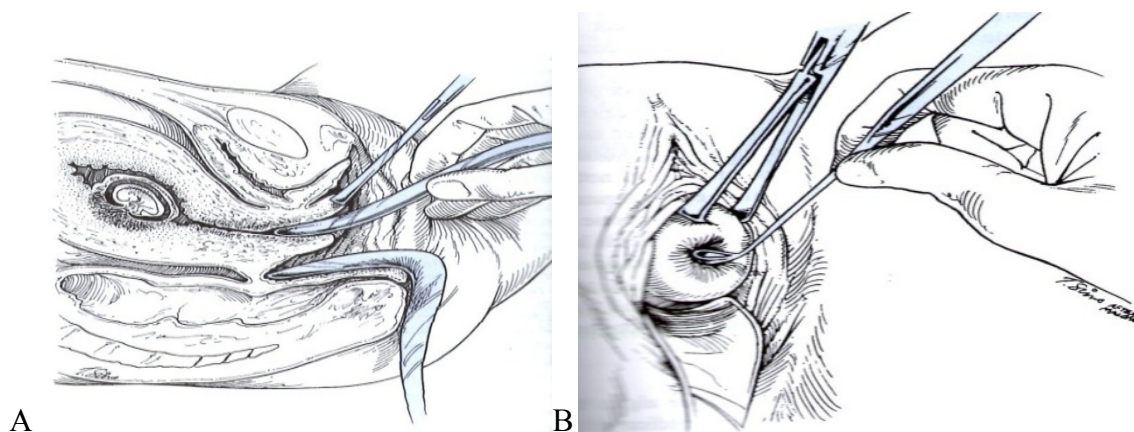
El operador realiza un tacto bimanual para valorar el tamaño y la orientación del útero. Una vez que coloca el espéculo, aplica solución de povidona yodada con una torunda y con un garfio sostiene el labio anterior del cuello, hacia adelante.

Si es necesario se dilata todavía más el cuello con dilatadores de Hegar o Pratt hasta que puede introducirse una cánula de aspiración, de diámetro apropiado. La selección de la cánula del diámetro más adecuado equilibra factores antagónicos: las cánulas finas conllevan el peligro de que quede tejido intrauterino retenido en el posoperatorio, en tanto que las cánulas de mayor calibre conllevan el peligro de lesionar el cuello y ocasionar más molestias. El operador apoyará en el periné y los glúteos sus dedos cuarto y quinto de la mano mientras introduce el dilatador, a medida que el instrumento pasa a través del orificio interno del cuello. Con esta técnica se lleva al mínimo la dilatación forzada y es una precaución que protegerá de la perforación del útero. El sondeo uterino mide la profundidad e inclinación de la cavidad de la matriz antes de introducir la cánula. La cánula de aspiración se desplaza hacia el fondo y después se retrocede hacia el orificio cervical y se gira en sentido circular para abarcar toda la superficie de la cavidad uterina. Cuando no se aspira ya más tejido, se hará un legrado suave para extraer todos los fragmentos.

Con las maniobras descendentes de instrumentación rara vez se producen perforaciones del útero y éstas, de manera característica, surgen al introducir cualquier instrumento en el interior de la víscera y son las razones por las que las manipulaciones deben hacerse solamente con el pulgar y el índice.

### LEGRADO SIMPLE

Es el procedimiento más sencillo. Con la paciente anestesiada y en posición ginecológica, se aplica una valva vaginal y se pinza el cuello uterino (Figura 4), traccionando para evitar la perforación. A continuación, se mide la cavidad uterina utilizando un histerómetro. Posteriormente si el cuello está cerrado, se procede a su dilatación con tallos de Hegar, esto podría evitarse si se realiza preparación cervical previa. Si por el contrario está dilatado, se introducirá directamente la cucharilla o legra, eligiendo la de mayor tamaño que quepa por el orificio cervical, introducida hasta el fondo uterino y mediante movimiento de retorno hacia el cuello se exploran las cuatro paredes, procediendo hasta evacuar la cavidad uterina.



**Figura 4.** A: Dilatación cervical. Introducción correcta del dilatador de Hegar. B: Legrado con legra roma y cortante.

## 3.2. INDUCCIÓN MÉDICA DEL ABORTO

El aborto médico extrahospitalario es una alternativa aceptable en lugar del aborto quirúrgico en mujeres perfectamente escogidas que tienen menos de 12 semanas de embarazo.

Se han utilizado y estudiado ampliamente sólo tres medicamentos para el aborto temprano: el antiprogéstágeno *mifepristona*, el antimetabolito *metotrexato* y la prostaglandina *misoprostol* (Tabla 2). Éstos logran el aborto al intensificar la contractilidad uterina, al revertir la inhibición de las contracciones inducida por progesterona (mifepristona y metotrexato) o al estimular directamente el miometrio (misoprostol).

**Tabla 2.** Combinaciones farmacológicas usadas para el tratamiento médico. mg: miligramos; vo: vía oral; im: intramuscular; vv: vía vaginal.

FÁRMACOS	POSOLOGÍA	TASA DE ÉXITO (%)
MIFEPRISTONA + MISOPROSTOL	600 mg Mifepristona v.o. + una o dos dosis de 400 µg Misoprostol v.o. (36-48 h).	96.5%-99%
METOTREXATO + MISOPROSTOL	50 mg/m <sup>2</sup> MTX i.m. + una a tres dosis de 800 µg Misoprostol v.v. (2-5 días).	90% (con 2 dosis de Misoprostol)

MISOPROSTOL	800 µg Misoprostol / 24-12 h v.v	1ª dosis: 72%. 2ª dosis: 85-87%. 3ª dosis: 90-93%.
-------------	----------------------------------	--

Han sido eficaces varios esquemas posológicos (Tabla 3). La mifepristona o el metotrexato se administran inicialmente y después de algún lapso preciso, se usa misoprostol. El metotrexato y el misoprostol son teratógenos; por consiguiente, su empleo obliga a la mujer y al profesional médico, a completar el aborto incluso con evacuación quirúrgica si es necesario.

**Tabla 3.** Datos de The American College of Obstetricians and Gynecologist, 2001b; Borgatta, 2001; Creinin 2001,2004; Pymar, 2001; Schaff, 2000; von Hertzen, 2003, Wiebe, 1999, 2002 y varios de sus colaboradores.

Mifepristona y además misoprostol

**Mifepristona, 100 a 600 mg por vía oral, seguidos de:**

**Misoprostol, 400 µg ingeridos, u 800 µg por vía vaginal en 6 a 72 h**

Metotrexato y además misoprostol

**Metotrexato 50 mg/m<sup>2</sup> por vías intramuscular u oral, seguidos de: Misoprostol, 800 µg por vía vaginal en un lapso de tres a siete días; repetirse, si es necesario, una semana después de la aplicación o uso inicial del metotrexato.**

Las contraindicaciones para el aborto médico han evolucionado a partir de criterios de exclusión, de varias investigaciones al respecto. Además de la alergia específica a los fármacos, han incluido la presencia in situ de un dispositivo intrauterino, anemia grave, coagulopatía o uso de anticoagulantes y trastornos clínicos graves como hepatopatía

activa, enfermedad cardiovascular y trastornos convulsivos no controlados. Ante el hecho de que el misoprostol puede disminuir la actividad de glucocorticoides, habrá que excluir a las mujeres con enfermedades suprarrenales o trastornos que obligan a la corticoterapia. Está contraindicado en mujeres con glaucoma y asma. Las mujeres que piensan someterse al aborto médico deben recibir una orientación minuciosa en cuanto a sus riesgos y beneficios y las condiciones necesarias para utilizar las estrategias médicas y quirúrgicas.

Las ventajas del uso de misoprostol son: bajo coste, escasos efectos secundarios cuando se administra por vía vaginal, fácil disponibilidad, evita la necesidad de anestesia y los riesgos asociados a la cirugía, y parece presentar menos complicaciones a medio plazo.

Entre sus efectos secundarios los más importantes son los gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Debido al sangrado que produce, también puede dar lugar a mareo, debilidad y ortostatismo. Es frecuente que produzca fiebre y rash cutáneo.

El misoprostol es el fármaco más empleado en la actualidad y el que mejores resultados ha logrado en la evacuación uterina. Es una prostaglandina E1 sintética, usada para el tratamiento de la úlcera péptica. No está aceptada la indicación para uso de maduración cervical ni como tratamiento médico del aborto, por lo que para este fin es necesario solicitar su uso compasivo y tiene que ser autorizado por el Servicio de Farmacología y por la Gerencia del Hospital.

Su mecanismo de acción se basa en la dilución de los haces de colágeno y el aumento del contenido hídrico de la submucosa, lo que origina un ablandamiento y dilatación del cérvix. Además produce contracciones similares a las del trabajo de parto, las cuales favorecen la expulsión de los restos abortivos.

Existen múltiples estudios que han comprobado la eficacia del misoprostol en el tratamiento del aborto del primer trimestre (diferido, incompleto y gestación anembrionada)<sup>2,44,45,46</sup>. Cada uno utiliza distintas dosis de fármaco, vías de administración (oral, vaginal o ambas) e intervalos de evaluación de las pacientes. En todos, la tasa de éxito fue mayor en caso de abortos incompletos que en abortos diferidos o gestaciones anembrionadas.

La **mifepristona (RU 486)** es un antiprogéstágeno oral utilizado como abortivo en gestaciones tempranas, bien sólo o en combinación con prostaglandinas. El mecanismo de acción se basa en la unión a los receptores de la progesterona, impidiendo la acción de esta hormona, por lo que es imposible que el embarazo siga su curso.

Entre los principales efectos secundarios que produce se encuentran las náuseas, vómitos y calambres gastrointestinales. Produce una hemorragia vaginal que suele durar una media de 10 días.

La **oxitocina**, como único medicamento en dosis elevadas, logra el aborto del segundo trimestre en 80 a 90% de los casos. Se ha utilizado durante más de 15 años con inocuidad y eficacia en la Universidad de Alabama.

Generalmente se administran prostaglandinas vaginales para la maduración cervical y posteriormente se realiza la inducción mediante oxitocina intravenosa.

### **3.3. TRATAMIENTO EXPECTANTE**

El tratamiento expectante en los abortos del primer trimestre es una alternativa en mujeres sanas, siempre y cuando no existan signos de infección. Este tratamiento se basa en esperar a la expulsión espontánea de los restos abortivos sin realizar ningún tipo

de intervención. La mayoría de las expulsiones se producirán en los primeros 14 días tras el diagnóstico, aunque puede demorarse más tiempo.

Ha demostrado ser tan efectivo como el tratamiento quirúrgico o el médico. Uno de los grandes inconvenientes es el tiempo de espera, el cual puede llegar a crear ansiedad materna o complicaciones como la infección o la hemorragia, aunque siempre existe la posibilidad de poder aplicar cualquiera de los otros dos tratamientos.

### **3.4. TRATAMIENTO MÉDICO. MISOPROSTOL.**

El Misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 que se empezó a comercializar a finales de la década de 1980 en América Latina con el nombre de Cytotec® para tratar la úlcera péptica, sobre todo para aquellas causadas por los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) <sup>47,48,49</sup>. Pero su uso en las embarazadas estaba contraindicado ya que podía causar un aborto.

Pronto los empleados de farmacia se percataron en Brasil del “efecto secundario” del Cytotec® y empezaron a venderlo como un fármaco eficaz para “inducir la menstruación” en caso de retraso menstrual. Fue así como muchos de los abortos ilegales en Brasil se inducían con misoprostol<sup>50,51</sup>.

Aunque se objetivó una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada al aborto desde su utilización<sup>52,53</sup>, su comercialización sufrió interrupciones y prohibiciones debido en parte a la prensa y a los profesionales sanitarios opuestos al aborto. Por este motivo disminuyó su uso en la década de los 90, lo que produjo un aumento de sus ventas en el mercado negro<sup>54,55</sup>.

Con el paso del tiempo y debido a su notable capacidad de producir contracciones se empezó a usar para la inducción del parto o aborto con feto muerto, inducción del parto con feto vivo o para la interrupción precoz de la gestación.

Actualmente el misoprostol es usado “fuera de ficha técnica” para una amplia variedad de indicaciones en Obstetricia y Ginecología, tales como el aborto médico, el tratamiento médico del aborto espontáneo, la inducción del trabajo de parto, la maduración cervical previo a procedimientos y el tratamiento de la hemorragia postparto.

Como ya se comentó anteriormente los efectos del misoprostol son dosis dependientes. Los más frecuentes son el reblandecimiento del cuello y dilatación, contracciones uterinas, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos<sup>56</sup>.

Aunque el misoprostol no estaba aprobado para ninguna de estas indicaciones por la US Food and Drug Administration (FDA), en un principio, en 2002, la gestación dejó de ser una contraindicación absoluta en la ficha técnica del fármaco<sup>57</sup>, y en 2009, el misoprostol fue considerado como “medicina esencial” para la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la inducción del trabajo de parto, el aborto médico provocado y el aborto incompleto<sup>58</sup>.

El que no exista una licencia específica para el Cytotec® (nombre comercial del misoprostol), no significa que no tenga seguridad o eficacia, sino que no es coste-efectivo para la compañía farmacéutica conseguir una licencia. Esto ha conducido a muchos problemas, tales como la falta de una estrategia de marketing adecuada, la desconfianza de las autoridades nacionales de medicamentos y confusión en los profesionales sanitarios respecto a la dosis correcta, teniendo en cuenta el riesgo que

puede conllevar el aplicar una dosis excesiva en las indicaciones del segundo o tercer trimestre con el peligro de rotura uterina.

Por todos estos motivos se necesita información basada en la evidencia o guías de uso del misoprostol para que el profesional sanitario lo pueda prescribir de modo seguro y efectivo en sus distintas indicaciones.

Para este fin, la OMS en 2007 convocó a un grupo de expertos en Bellagio, Italia, para llegar a un consenso acerca de la dosis óptima de misoprostol (“The Bellagio Expert Group”). Elaboraron una guía que fue publicada en un suplemento de la revista *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* en 2007.

Las ventajas del misoprostol sobre otros análogos sintéticos de las prostaglandinas son su bajo coste, larga vida media, carecer de necesidad de refrigeración y disponibilidad por todo el mundo<sup>59</sup>. (Figura 5).



**Figura 5.** Registro global del misoprostol.

### 3.4.1. Farmacocinética.

El misoprostol se puede administrar vía oral, vaginal (inserción en la vagina como comprimido o gel), rectal, bucal o sublingual (colocando el comprimido en la mejilla o bajo la lengua respectivamente).

Los estudios farmacocinéticos, que han comparado las distintas vías de administración, han demostrado que:

1. La vía oral tiene un área bajo la curva (AUC) más baja, un pico más bajo de concentración y menores efectos secundarios que la vía sublingual<sup>60</sup>. La vía oral tiene un patrón de absorción similar a la vía vaginal, pero produce niveles en suero más bajos (en la vía vaginal se evita el efecto del primer paso hepático, impidiendo así que parte del misoprostol sea metabolizado en el sistema porta). Sin embargo, las vías de administración oral y vaginal tienen similares efectos sobre el tono y la actividad uterina<sup>61</sup>. Se cree que la vía oral es la que muestra menor variabilidad en términos de vida y niveles pico.

2. La administración de misoprostol vaginal se ha visto que se asocia con una absorción más lenta, con un pico plasmático más bajo y un aclaramiento más lento, similar a un preparado de liberación prolongada. También se asocia a una exposición global más grande del fármaco (AUC) y mayores efectos sobre el cérvix y el útero<sup>62</sup>.

Se ha objetivado una amplia variación en la absorción del misoprostol a través del epitelio vaginal entre distintas mujeres.<sup>59</sup>

No existe diferencia clínicamente significativa entre la administración del misoprostol vaginal administrado sin humedecer y humedecido con agua, suero salino o ácido acético.<sup>63,64</sup>

3. La vía rectal tiene un patrón similar a la administración vaginal, pero presenta un AUC más baja, incluyendo un pico máximo de concentración significativamente más bajo<sup>65</sup>.

4. La vía sublingual muestra un AUC parecido a la administración vaginal, siendo su absorción más rápida y presentando unos niveles pico más altos que la vía vaginal u oral<sup>6</sup>. Esto conlleva unas tasas más altas de efectos secundarios gastrointestinales. Sin embargo, la vía sublingual causa contracciones uterinas en una tasa equivalente a la administración vaginal y tiene menos variación individual en la absorción<sup>66</sup>.

Cuando el misoprostol llega a nivel sistémico, independientemente de la vía de administración y absorción, su comportamiento es similar en los procesos de distribución, metabolismo y excreción.

Durante la primera circulación el misoprostol es sometido a un extenso metabolismo, formando su principal metabolito activo, el ácido misoprostico, el cual se metaboliza en los tejidos corporales. La mayor parte se elimina mediante excreción en orina (73%), en forma de metabolitos fundamentalmente, con menos del 1 % en forma inalterada. También se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente debido a la eliminación biliar.

Se ha objetivado que la administración del misoprostol no se afecta por la edad de la paciente o por el uso concomitante con otros fármacos<sup>67</sup>. Ya que, por ejemplo, aunque se administren antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como analgésicos, éstos no alteran la eficacia del misoprostol, ya que inhiben la síntesis “endógena” de las

prostaglandinas, pero no influyen en el efecto de las prostaglandinas exógenas sobre la contractilidad uterina<sup>56</sup>.

No existen interacciones medicamentosas conocidas con misoprostol<sup>56</sup>.

### **3.4.2. Teratogenicidad.**

El misoprostol se considera un fármaco teratogénico. Algunos de los defectos congénitos derivados de la exposición prenatal al misoprostol en etapas tempranas de la gestación son defectos del cráneo, artrogriposis, malformaciones faciales, defectos del cráneo, parálisis de nervios craneales (pares craneales VI y VII), defectos distales de los miembros y la secuencia Moebius<sup>68,69</sup>.

Se estima que el riesgo absoluto de padecer una malformación congénita después de la exposición prenatal a misoprostol es de aproximadamente un 1%.

La incidencia de estos defectos congénitos no parece ser alta cuando se han estudiado registros poblacionales, sobre todo teniendo en cuenta que la exposición al misoprostol es bastante común entre algunas poblaciones de pacientes, como en Brasil<sup>70,71</sup>.

Se cree que estas malformaciones congénitas se podrían deber a una disrupción vascular secundaria a las contracciones uterinas producidas por el misoprostol.

Según estudios farmacocinéticos, el misoprostol se excreta en la leche materna con unos niveles que oscilan rápidamente, los cuales se hacen indetectables a las 5 horas de la

ingestión materna<sup>72</sup>. A pesar de esto, se debería advertir a las mujeres que están con lactancia que el misoprostol podría causar diarrea en los neonatos<sup>73</sup>.

### 3.4.3. Aborto Médico.

#### a) Primer Trimestre

La FDA en el año 2000 aprobó el aborto médico usando 600 mg de mifepristona oral, un antagonista de la progesterona, más 400 µg de misoprostol oral 48 horas después para gestaciones de hasta 49 días<sup>74</sup>. Aunque existe evidencia de eficacia hasta los 63 días de gestación usando 200 mg de mifepristona oral seguido de la administración de 800 µg de misoprostol oral en casa en 24-36 horas o de 800 µg de misoprostol vaginal en 6 a 48 h<sup>75,76</sup>. Las pacientes acuden a revisión entre los 4 y 14 días posteriores.

Con estas pautas de tratamiento la tasa de éxito oscila entre un 95 y un 98%, con un porcentaje de fracaso de aproximadamente un 1 %<sup>74</sup>.

Para confirmar el éxito del tratamiento médico (aborto completo) en EEUU a la mayoría de las pacientes se les realiza una ecografía, aunque también se podría usar la cuantificación de los niveles seriados de la beta-gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG)<sup>77,78</sup>.

Las posibles candidatas para el tratamiento médico deben de poder adherirse al mismo, tener acceso a comunicación telefónica y posibilidad de trasladarse a un centro médico en caso de emergencia.

Las contraindicaciones para el aborto médico con mifepristona incluyen alteraciones hemorrágicas, terapia anticoagulante, porfirias hereditarias, fallo adrenal crónico, uso a largo plazo de corticoides, sospecha o confirmación de embarazo ectópico o molar, alergia a mifepristona, misoprostol u otra prostaglandina y negación a someterse a vacuo-aspiración si fuese necesario<sup>79</sup>.

Si la paciente es portadora de un dispositivo intrauterino (DIU), éste tiene que ser retirado antes de iniciar el tratamiento.

Las pacientes con factor Rh negativo han de recibir la gamma- globulina anti-D en el día de la administración de la mifepristona a ser posible<sup>75</sup>.

Es necesario advertir a la paciente que el aborto médico produce un sangrado importante y molestias abdominales tipo contracciones cuando se va a expulsar el producto de la concepción. A su vez, si el aborto médico se realiza con misoprostol, otros efectos secundarios que podrían aparecer serían náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos<sup>74</sup>.

En la visita de revisión, pacientes con gestaciones viables que se inducían por no querer continuar con la gestación, si la gestación persiste se tratan en su mayoría con legrado - aspiración, debido al riesgo de dejar evolucionar un embarazo con posibilidad de anomalías congénitas.

Las pacientes con gestaciones no viables en las que persisten restos en la visita de control pueden optar por conducta expectante, repetición de misoprostol o legrado-aspiración<sup>80</sup>.

El aborto médico con mifepristona es seguro, con una tasa estimada de complicaciones del 2.2 por 1.000 mujeres<sup>81</sup>. Las complicaciones más frecuentes son el sangrado profuso requiriendo legrado y/ o transfusión sanguínea, y la infección.

La tasa estimada de mortalidad del aborto inducido con mifepristona es de 1 por 100.000 mujeres, la mayoría debidas a sepsis<sup>81</sup>.

En caso de no disponer de mifepristona, el aborto médico puede realizarse con metotrexate y misoprostol o misoprostol sólo.

La tasa de éxito con misoprostol sólo es bastante alta, consiguiéndose el aborto completo en el 80-90 % de los casos. Un estudio reciente compara la dosis única de 800 µg de misoprostol vaginal con el legrado-aspiración bajo anestesia local, encontrando que la tasa de éxito es similar (94 y 95% respectivamente), pero con menos efectos adversos en el grupo que tomó misoprostol<sup>82</sup>. La vía de administración de misoprostol influye en la tasa de éxito; se ha visto que la vía vaginal es la más efectiva, seguida de la sublingual y por último la oral. Por este motivo, para el aborto médico del primer trimestre el misoprostol se debe administrar vaginalmente, a no ser que existan razones para evitarlo. La pauta recomendada es de 800 µg vaginal cada 12 h con un máximo de 3 dosis<sup>83</sup>.

b) Segundo Trimestre.

El aborto médico al principio del segundo trimestre se puede realizar mediante aspiración-legrado, mientras que en etapas más avanzadas se requiere dilatación cervical y extracción fetal, pudiendo ocasionar complicaciones como laceraciones cervicales, perforación uterina y lesiones de órganos abdominales.

El aborto médico es potencialmente seguro y proporciona muestra histológica para estudio, siendo esto último importante si la interrupción ha sido por malformación fetal.

La OMS<sup>84</sup> y The Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologist<sup>85</sup> recomiendan la terminación médica de la gestación usando mifepristona y un análogo prostaglandínico.

El misoprostol también ha demostrado ser efectivo cuando se usa solo, mostrando una efectividad similar en pautas de 200-600  $\mu$ g de misoprostol vaginal a diferentes intervalos de tiempo.

Un ensayo randomizado de tres regímenes de misoprostol para la inducción del aborto en el segundo trimestre entre las 14-30 semanas, mostró que 400  $\mu$ g de misoprostol vaginal cada 6 horas constituía la pauta óptima, con un intervalo de tiempo hasta el parto más corto que con 200  $\mu$ g y menos efectos secundarios que con 600  $\mu$ g<sup>86</sup>.

Teniendo en cuenta la eficacia y los efectos secundarios, se recomienda una pauta de 400  $\mu$ g de misoprostol vaginal cada 3 horas con un máximo de 5 dosis<sup>87</sup>.

Se podrían necesitar dosis más altas en el aborto médico al principio del segundo trimestre y dosis más bajas podrían ser suficientes más adelante.

Aunque la rotura uterina es poco infrecuente, representa una complicación muy grave en la inducción del aborto médico del segundo trimestre, sobre todo en grandes multíparas y en mujeres con cesárea previa.

Sin embargo existen varios estudios randomizados que incluyen pacientes con cesárea anterior que no han encontrado un aumento de los efectos adversos<sup>88,89,90</sup>. Por ello se necesitaría una investigación mayor antes de que el misoprostol se recomiende como método estándar para el aborto médico en el segundo trimestre en pacientes con cesárea previa, por este motivo, The Bellagio Group aconseja precaución en estas pacientes.

### **3.4.4. Maduración cervical antes del aborto quirúrgico.**

#### a) Primer Trimestre

El aborto quirúrgico del primer trimestre es un procedimiento frecuente, seguro, con una tasa de complicaciones graves menores del 1 %<sup>91</sup>.

Los factores de riesgo para las complicaciones mayores en el primer trimestre, tales como el desgarro cervical y la perforación uterina, como ya se han comentado anteriormente, son la inexperiencia del cirujano, el que las pacientes sean menores de 18 años y el aumento de la edad gestacional<sup>92,93</sup>.

Distintos estudios demostraron que el usar tallos de laminaria para la maduración cervical reducían el riesgo de desgarro cervical y, en menor grado, de perforación

uterina<sup>94,95</sup>. Asimismo, determinados fármacos, como el misoprostol, podrían tener potencialmente los mismos efectos.

La Sociedad de Planificación Familiar recomienda que se realice maduración cervical en las pacientes al final del primer trimestre (12-14 semanas de gestación), adolescentes, y en pacientes en las que se prevea que la dilatación cervical vaya a ser dificultosa, ya sea por factores de la mujer, o por inexperiencia del cirujano<sup>96</sup>.

El misoprostol es un fármaco probado para la maduración cervical en el aborto quirúrgico del primer trimestre. Distintos estudios han demostrado que la dosis óptima en términos de efectividad- efectos secundarios es de 400  $\mu\text{g}$ <sup>97</sup>. Se ha evaluado la vía de administración oral, vaginal y sublingual, siendo regímenes efectivos 400  $\mu\text{g}$  de misoprostol vaginal administrados 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico evacuador, 400  $\mu\text{g}$  oral 8-12 horas antes, ó 400  $\mu\text{g}$  sublingual 2-4 horas antes<sup>96</sup>.

La vía vaginal comparada con la vía oral es igual o más efectiva y produce menos efectos secundarios<sup>98,99,100</sup>. La vía sublingual es más efectiva que la vía oral y equivalente o mejor que la vía vaginal, pero tiene más efectos secundarios que la vía oral o vaginal<sup>101</sup>.

No existe una clara evidencia para establecer que el misoprostol reduzca el dolor durante el procedimiento quirúrgico comparado con placebo<sup>96</sup>.

Hay que tener en cuenta que si el misoprostol se usa para la maduración y la paciente finalmente no se somete al aborto quirúrgico, existe el riesgo de que se expulse el producto de la concepción. Por este motivo, antes de administrar el misoprostol, las pacientes han de firmar un consentimiento informado para el procedimiento del aborto, y han de ser cribadas por facultativos sanitarios.

### b) Segundo Trimestre

La maduración cervical previa a la realización del aborto quirúrgico en el segundo trimestre es crítica para prevenir complicaciones por la dilatación forzada del cérvix uterino<sup>94,95</sup>.

Antiguamente se usaban dilatadores osmóticos como la laminaria para dilatar lentamente el cérvix a lo largo de varias horas o días antes del proceso<sup>102</sup>.

Aunque existen menos estudios que en el primer trimestre, el misoprostol se ha evaluado como sustituto de la laminaria y como adjunto a la laminaria en el segundo trimestre. Los regímenes estudiados varían ampliamente e incluyen 400  $\mu$  g de misoprostol vaginal cada 3- 4 horas antes del procedimiento, 400  $\mu$  g de misoprostol bucal al menos 90 minutos antes, 600  $\mu$  g de misoprostol bucal en las 2-4 horas previas, y 800  $\mu$  g de misoprostol bucal al menos 20 - 90 minutos antes de la operación<sup>103,104,105,106</sup>.

El misoprostol no produce el mismo grado de dilatación cervical preoperatoria que la laminaria y normalmente se necesita dilatación mecánica alternativa<sup>105</sup>. Aunque esta dilatación se consigue fácilmente en la mayoría de las pacientes, sobre todo en aquellas gestaciones menores de 16 semanas y mujeres multíparas, existe un porcentaje más alto de dificultades o dilataciones inadecuadas cuando se usa misoprostol en vez de laminaria<sup>104</sup>.

La dosis ideal de misoprostol para el segundo trimestre se desconoce. Una revisión de más de 6.000 abortos quirúrgicos entre las 12 y 16 semanas de gestación usando 400 $\mu$ g de misoprostol vaginal o bucal 90 minutos antes, mostró un porcentaje de perforaciones

uterinas de 0.45 por 1000, comparable con los estudios históricos recogidos con la laminaria<sup>107</sup>. Sin embargo, no se registraron laceraciones cervicales.

La Sociedad de Planificación Familiar no recomienda el uso de misoprostol como una alternativa de la laminaria excepto cuando se realiza por cirujanos experimentados a principios del segundo trimestre (gestaciones menores de 16 semanas) en mujeres con bajo riesgo de daño cervical o uterino<sup>102</sup>.

El uso de misoprostol como complemento de la laminaria se evaluó en un ensayo aleatorio controlado, empleando 400 µg de misoprostol al menos 90 minutos antes del proceso en 125 mujeres con edades gestacionales comprendidas entre las 13 y las 20 semanas<sup>106</sup>. Se comprobó que el misoprostol mejoraba la dilatación preoperatoria solamente en gestaciones de 19 semanas o más. Sin embargo, si las pacientes necesitaron dilatación mecánica posterior después de que la laminaria fuera retirada, el misoprostol mejoró significativamente la subjetiva facilidad de dilatación en gestantes de 16 semanas o más. Por este motivo, la Sociedad de Planificación Familiar no recomienda el uso rutinario del misoprostol como complementario a la laminaria en gestaciones menores de 16 semanas, pero puede considerarse en gestaciones de más de 16 semanas<sup>102</sup>.

En líneas generales, el misoprostol puede usarse para la maduración cervical previa a abortos quirúrgicos en mujeres con cesárea anterior en el primer o segundo trimestre, ya que se ha comprobado que rara vez se produce una rotura uterina<sup>102</sup>.

### 3.4.5. Tratamiento médico del aborto espontáneo.

El tratamiento clásico del aborto espontáneo ha sido el legrado. Varios estudios han demostrado que el tratamiento médico puede ser una alternativa segura, efectiva y aceptable para tratar el aborto espontáneo incluyendo la gestación anembrionada (huevo huero) y el aborto diferido en gestaciones menores o igual de 12 semanas<sup>108</sup>.

Se ha comprobado que tanto 800 µg de misoprostol vaginal como oral son efectivas y aceptables para el tratamiento del aborto espontáneo precoz, aunque el tiempo medio de expulsión es más corto en el caso de la vía vaginal<sup>109</sup>.

El misoprostol sublingual también es efectivo, pero produce más efectos secundarios que la vía oral o vaginal y empleando la misma dosis<sup>110</sup>. Sin embargo 600 µg consiguen una eficacia similar del 86%<sup>111</sup>.

Se han empleado distintas pautas de tratamiento:

- 800 µg de misoprostol vaginal cada 24 horas, con un máximo de 2 dosis, alcanzando una eficacia del 80 % 505 al 89%<sup>112,113,114</sup>.

- 600 µg de misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 2 dosis, con 48 horas de diferencia. Eficacia del 83% con una dosis<sup>115</sup>.

- 400 µg de misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 3 dosis. Eficacia del 83%<sup>116</sup>.

- 400 µg de misoprostol oral cada 4 horas, hasta 3 dosis, alcanzando una eficacia del 51%<sup>117</sup>.

- 800 µg de misoprostol vaginal administrado cada 3 horas, con un máximo de 3 dosis, con una eficacia del 86%<sup>118</sup>.

- 600  $\mu$ g de misoprostol sublingual cada 3 horas, hasta 2 dosis, alcanzando un 86% de éxito<sup>118</sup>.

Las pacientes son revisadas, normalmente mediante exploración física y ecografía, en 7-14 días, ya que normalmente es necesario este tiempo para que el tratamiento sea efectivo.

Las contraindicaciones para la aplicación del tratamiento médico son la enfermedad inflamatoria pélvica o sepsis, la inestabilidad hemodinámica o shock, trastornos de la coagulación o terapia anticoagulante concomitante, alergia al misoprostol, sospecha de embarazo ectópico o molar. Si la paciente es portadora de dispositivo intrauterino, éste debe retirarse antes de iniciar el tratamiento médico.

Al igual que en el aborto médico, algunos de los efectos secundarios son el sangrado, dolor, náuseas, vómitos y fiebre<sup>119</sup>.

### **3.4.6. Tratamiento médico del aborto incompleto.**

Una dosis única de 600  $\mu$ g de misoprostol oral se ha demostrado tan efectiva como el legrado-aspiración, con una tasa de evacuación completa del 95-99% después de 1-2 semanas de seguimiento<sup>120,121,122,123</sup>. El uso de una dosis doble aumenta la tasa de efectos secundarios sin obtener mayores beneficios clínicos.

Comparado con la evacuación quirúrgica no existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infección o hemorragia<sup>124</sup>.

Aunque existen muchos estudios, dependiendo del ensayo, la tasa de éxito varía desde el 66% al 100% usando diferentes dosis.

La Organización Mundial de la Salud ha incorporado recientemente el misoprostol a la lista de medicamentos esenciales para esta indicación. El régimen recomendado es una dosis única de 600  $\mu\text{g}$  de misoprostol oral en gestaciones de 12 semanas o menos<sup>125</sup>.

### **3.4.7. Muerte fetal intraútero.**

Existen una amplia variedad de pautas clínicamente efectivos de misoprostol para inducir el trabajo de parto tras una muerte fetal intrauterina en el segundo o tercer trimestre.

Las dosis necesarias de misoprostol disminuyen a medida que aumenta la edad gestacional<sup>126</sup>.

Entre las distintas vías de administración, se ha comprobado que la sublingual es la que tiene el intervalo de inducción de la expulsión más corto<sup>127</sup>.

El misoprostol oral (400  $\mu\text{g}$ ) actúa más rápidamente que el vaginal (200  $\mu\text{g}$ ), pero ocasiona más efectos secundarios<sup>128</sup>. En todos los casos se ha visto que la expulsión se produce en las primeras 48 horas, recomendándose la vía vaginal por producir menos efectos secundarios.

Debido al aumento de la sensibilidad uterina a las prostaglandinas a lo largo del embarazo, las dosis recomendadas varían a lo largo de la gestación<sup>129</sup>.

Entre las 13-17 semanas se necesitan 200  $\mu$ g de misoprostol vaginal cada 6 horas (máximo 6 dosis); entre las 18-26 semanas 100  $\mu$ g vaginal cada 6 horas (4 dosis máximo); más de 27 semanas 25-50  $\mu$ g cada 4 horas con un máximo de 6 dosis. Si con la primera dosis no se producen contracciones efectivas, se puede doblar la segunda dosis<sup>129</sup>.

En las pacientes con cicatriz uterina se recomienda que reciban dosis menores, debido al riesgo mayor de rotura uterina, no doblándose en caso de no existir respuesta inicial.

### **3.4.8. Inducción del trabajo de parto con un feto vivo.**

La inducción del trabajo de parto se puede conseguir por multitud de medios médicos y mecánicos.

La prostaglandina E2 vaginal (dinoprostona) es actualmente el gold estándar para la maduración cervical e inducción del parto, aunque el misoprostol también se ha usado como una alternativa desde 1987.

Comparado con placebo, el misoprostol produce maduración cervical previa a la inducción con oxitocina<sup>130,131</sup>. Se puede administrar oral, sublingual o vaginal, aunque existe más evidencia con regímenes vaginales<sup>132,133</sup>.

Una pauta frecuentemente empleada son 25  $\mu$ g de misoprostol via vaginal cada 4 horas con un máximo de 6 dosis (150  $\mu$ g)<sup>134</sup>. Las dosis se suprimen cuando aparecen contracciones cada 4 minutos.

Previa a la administración del misoprostol hay que realizar monitorización fetal 20 minutos antes, y durante 4 horas después de cada dosis.

Según distintos estudios el misoprostol también ha demostrado ser efectivo para la inducción del trabajo de parto con feto viable<sup>135,136</sup>.

Se ha hecho una revisión de ensayos controlados que comparan el misoprostol vaginal con placebo, oxitocina o prostaglandina E2 para la maduración cervical o la inducción del parto de un feto vivo en el tercer trimestre<sup>134</sup>. Se demostró que el misoprostol vaginal fue más efectivo que la prostaglandina E2 o la oxitocina en la inducción del parto vaginal en las primeras 24 horas. Pero la hiperestimulación uterina con cambios en la monitorización fetal fue más frecuente en el grupo de pacientes que recibieron misoprostol. La tasa de cesáreas tuvo una interpretación controvertida en el grupo del misoprostol, existiendo una tendencia a la disminución del número de cesáreas por fracaso de inducción o parto estacionado, pero existiendo un aumento de las cesáreas por sospecha de pérdida del bienestar fetal. No se objetivaron diferencias respecto a la mortalidad neonatal o materna entre las mujeres que recibieron misoprostol y aquellas a las que se les administró prostaglandina E2 u oxitocina, no obstante, la mayoría de los estudios se han infravalorado para esta variable.

La dosis óptima de misoprostol para conseguir la inducción del parto efectiva sin que exista hiperestimulación uterina con alteraciones en la monitorización fetal ha sido objeto de muchos estudios.

Al igual que para la maduración cervical, se ha demostrado que la dosis de 25 µg de misoprostol via vaginal cada 4 horas y con un máximo de 6 aplicaciones es clínicamente efectiva para inducir el parto, siendo la que produce menor cantidad de complicaciones y efectos secundarios en el parto<sup>137</sup>.

La American Collage of Obstetricians and Ginecologists (ACOG) apoya el uso de misoprostol para inducir el parto con las siguientes recomendaciones<sup>138</sup>:

- La dosis inicial no debe exceder los 25 µg.
- Las dosis no se deben administrar con intervalos menores de 3-6 horas.
- No se ha de usar en mujeres con cesárea anterior o cirugía uterina previa, ya que se estima que el riesgo de rotura uterina es del 6-12%<sup>130,140</sup>.
- La infusión de oxitocina no se debe iniciar hasta pasadas 4 horas de la última dosis de misoprostol.

### **3.4.9. Prevención de la hemorragia postparto.**

Debido a sus propiedades uterotónicas el misoprostol se ha utilizado para la prevención y para el tratamiento de la hemorragia postparto.

Distintos ensayos controlados randomizados<sup>141,142</sup> han estudiado el uso del misoprostol para prevenir la hemorragia postparto. No existen datos suficientes para apoyar el misoprostol como una medida preventiva primaria para la hemorragia postparto cuando los uterotónicos convencionales (oxitocina, metilergotamina) están disponibles<sup>56,143</sup>.

Actualmente la OMS recomienda el uso de la oxitocina antes que el misoprostol para prevenir la hemorragia postparto como parte del manejo activo del tercer estado del

trabajo de parto<sup>144</sup>. Pero sí recomiendan el uso de oxitocina y de misoprostol en aquellos lugares donde no se practica el manejo activo o no hay ayudantes al parto cualificados.

El Bellagio Expert Group recomienda una dosis única de 600 µg de misoprostol oral o sublingual<sup>145</sup>. No hay que repetir la dosis durante dos horas.

### **3.4.10. Tratamiento de la hemorragia postparto**

No se ha demostrado que el uso del misoprostol sea mejor que la oxitocina o que la ergotamina en el tratamiento de la hemorragia postparto<sup>146</sup>, aunque representa una importante opción para este fin cuando no se dispone de los otros fármacos o éstos han fracasado.

Un estudio descriptivo demostró que 1000 µg de misoprostol administrados vía rectal a pacientes que no respondieron a la oxitocina o ergotamina, consiguieron controlar la hemorragia postparto en 3 minutos<sup>147</sup>. Aunque todavía se requieren estudios más consistentes con estudios randomizados.

La dosis recomendada por el Bellagio Expert Group es de 600 µg de misoprostol oral o sublingual para el tratamiento de la hemorragia postparto, pero no como primera línea de tratamiento<sup>148</sup>. Recomiendan que la segunda dosis no se repita antes de dos horas.

### **3.4.11. Maduración cervical antes de otros procedimientos.**

El principal objetivo del uso del misoprostol previo a la realización de procedimientos ginecológicos en mujeres no embarazadas, como son la histeroscopia, la biopsia endometrial y la inserción de un dispositivo intrauterino, es prevenir las complicaciones de la dilatación mecánica, como las laceraciones cervicales, perforaciones uterinas y la formación de falsas vías<sup>149</sup>.

Un meta-análisis de 10 estudios concluyó que el misoprostol consigue mayores dilataciones preoperatorias, reduciendo la necesidad de dilataciones adicionales y disminuyendo los porcentajes de laceraciones cervicales en mujeres en edad premenopáusicas<sup>150</sup>. Se objetivaron mayores beneficios en mujeres nulíparas y con la histeroscopia quirúrgica. Asimismo, en mujeres tratadas con misoprostol se objetivaron mayores porcentajes de sangrados vaginales, calambres y fiebre en el preoperatorio.

En mujeres peri y post-menopáusicas y en aquellas tratadas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, los datos existentes son contradictorios y la mayoría de los estudios no muestran un beneficio del misoprostol<sup>151,152,153,154</sup>. Por este motivo, se cree que probablemente el misoprostol para ejercer su acción en el cérvix uterino podría necesitar estrógenos endógenos. No se sabe si un régimen de dosis más intensivo podría afectar al cérvix postmenopáusicas<sup>150</sup>.

La OMS y el Bellagio Expert Group recomiendan 400 µg de misoprostol vaginal o sublingual 3 horas antes de la realización de los procedimientos transcervicales.<sup>84,155</sup>

### **3.4.12. “Uso compasivo del misoprostol”.**

La mayoría de las agencias del medicamento de los países desarrollados han aprobado el uso del misoprostol solamente para prevenir la úlcera gástrica, motivo por el cual, su uso está sujeto a una problemática legal. En consecuencia su empleo para el tratamiento médico del aborto espontáneo no está incluido en el prospecto del medicamento, por lo cual sólo se puede prescribir como fármaco de uso compasivo.

Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, la utilización del misoprostol como tratamiento para el aborto espontáneo, adecuadamente protocolizado, deberá realizarse

según el procedimiento que figura en dicho Real Decreto y donde se especifica que es necesaria: la autorización de la Dirección del Centro, un informe clínico de la paciente y un consentimiento informado de ésta para el medicamento en cuestión, en este caso del misoprostol.

En este Real Decreto se indica que no es preciso remitir los requisitos mencionados anteriormente a la Agencia Española del Medicamento para su autorización, quedando archivados en el propio Centro y siendo éste el que autoriza su uso.

Muy recientemente la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios han aprobado dos tipos de presentaciones del misoprostol, una de 25 µg para la inducción del parto a término y otra de 200 µg para la dilatación del cérvix en úteros no grávidos previo a la realización de una histeroscopia.

Todavía no se ha autorizado para la maduración del cuello uterino en abortos espontáneos previa a su evacuación, ni para el tratamiento médico del aborto espontáneo, por lo que en estas situaciones, si hay que utilizarlos, se tendrá que hacer como medicamento de “uso compasivo”.

La FDA de los Estados Unidos dice lo siguiente al respecto: “La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen drogas... legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente a aquella para la cual la droga fue probada, él está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y sus efectos”<sup>156</sup>.

Por este motivo hay que hacer saber a la paciente que se está usando el misoprostol con el debido consentimiento de las autoridades sanitarias para otras muchas indicaciones en Ginecología y Obstetricia y que existe sobrada experiencia en sus efectos tanto beneficiosos como secundarios.

Como ya se ha visto, el misoprostol tiene muchas indicaciones en Obstetricia y Ginecología, y su empleo “fuera de etiqueta” para varias de estas indicaciones ya ha sido aprobado por la OMS en la lista modelo de medicinas esenciales, basándose en una amplia experiencia médica.

Sin embargo, todavía es necesario seguir investigando para delimitar mejor las aplicaciones del misoprostol en muchas áreas. Aún así, debido a su facilidad de uso y sobre todo a su bajo coste, se cree que posee un gran potencial para mejorar la salud en todo el mundo de la mujer.

A continuación (tabla 4), se exponen algunas de las ventajas e inconvenientes tanto del aborto médico como del aborto quirúrgico:

**Tabla 4:** Ventajas e Inconvenientes del aborto médico y quirúrgico

ABORTO MÉDICO	ABORTO QUIRÚRGICO
No método cruento	Método cruento
No anestesia	Sedación
Necesarias dos visitas	Una visita
Días o semanas para su terminación	Completo en período predecible
Índice elevado de resultados	Índice alto de resultados
Vigilancia para asegurar que es completo	No vigilancia en todos los casos

---

<b>Necesita participación de la mujer en proceso multifásico</b>	Obliga a participación de la mujer en proceso monofásico
<b>Se practica durante el comienzo del embarazo</b>	Se practica durante los comienzos del embarazo

---

## 4. COMPLICACIONES DEL ABORTO

Pueden clasificarse en:

a) **Inmediatas:** ocurren en las 3 horas posteriores a la intervención: desgarro de cérvix, hemorragia uterina, perforación uterina. Otras menos frecuentes: aborto séptico, embolia de líquido amniótico, CID...

b) **A medio plazo:** aparecen entre las 3h y los 28 días del procedimiento: retención de restos, infección.

c) **Tardías:** a partir de los 28 días: sensibilización Rh, Síndrome de Asherman, estenosis o insuficiencia cervical, amenorrea, cuadros psicológicos, mortalidad (puede ocurrir en cualquiera de los 3 periodos según la causa que lo produzca).

A continuación se comentan las complicaciones más graves y/o frecuentes.

HEMORRAGIA: Es el síntoma fundamental del aborto espontáneo del primer trimestre. La cuantía es muy variable, pudiendo en casos extremos conducir a un cuadro de shock, haciendo obligatoria la evacuación uterina urgente. Entre tanto, resulta eficaz la administración de oxitocina para cohibir la hemorragia.

Puede ser debida a laceraciones o desgarros de vagina o cérvix, perforación uterina, retención de restos ovulares intracavitarios, coagulopatía o atonía uterina.

INFECCIÓN: Es la complicación más peligrosa del aborto en el primer trimestre del embarazo. Es muy poco frecuente en el aborto espontáneo y muy frecuente en el provocado.

Lo corriente es que la infección quede limitada al útero, aunque puede llegar a producirse anexitis, peritonitis local o generalizada o parametritis cuando la enfermedad progresa. Asimismo, puede llegar a producir bacteriemia, abscesos pelvianos, tromboflebitis, CID, shock séptico, insuficiencia renal e incluso la muerte. De todos los procedimientos, el legrado por aspiración es el que conlleva menos complicaciones infecciosas.

Son factores de riesgo las infecciones previas del tracto genital, el aborto en fases tardías, el empleo de anestésicos locales, DIU concomitante, perforación uterina...

Afortunadamente esta complicación ha disminuido en los últimos años debido al menor número de abortos ilegales; en caso de abortos espontáneos es más común en los abortos incompletos.

Se diagnostica ante fiebre, dolor suprapúbico y anexial, drenaje purulento por el orificio cervical externo (OCE), hipersensibilidad abdominal con/sin defensa, etc.

Los organismos implicados son anaerobios (63%) (Peptostreptococcus, Bacteroides, Clostridium), aerobios (30%) (E.coli, Pseudomonas, Streptococcus beta-hemolítico) y combinación (7%).

Para evitar las complicaciones es necesario realizar un tratamiento precoz y agresivo, instaurando antibioterapia intravenosa que cubra los gérmenes, ampicilina 2g y luego 1g/6h iv asociado a clindamicina 900mg/8h y Gentamicina 240mg/24 h iv, y realizar legrado uterino completo (si el cuadro séptico está limitado al útero y existen restos

abortivos intracavitarios) o histerectomía total con anexectomía bilateral (si aparecen signos de infección uterina masiva y el proceso se ha extendido a los anejos, si existe proceso pélvico y si no hay respuesta al tratamiento conservador).

PERFORACIÓN: Es infrecuente, en torno al 0.2%. Es más habitual en multíparas y en abortos tardíos. También influye la inexperiencia del cirujano.

Puede ser:

1. Limpia: basta con tratamiento conservador. Pautar dieta absoluta, bolsa de hielo sobre el abdomen, oxitocina y antibióticos de amplio espectro como profilaxis de una posible infección.

2. Sucia: el tratamiento es similar al de una perforación limpia, siendo en otras ocasiones imprescindible el tratamiento quirúrgico con exéresis del foco infeccioso.

Las más graves son las laterales en dirección al ligamento ancho por la posible lesión de vasos uterinos. En ocasiones es necesaria una laparoscopia y/o laparotomía.

SÍNDROME DE ASHERMAN: También conocido como sinequias uterinas. Es, en el 60% de los casos, secundario a un legrado uterino, disminuyendo su frecuencia mediante maniobras suaves y precisas, eligiendo la técnica del legrado por aspiración en vez del curetaje quirúrgico. No hay que olvidar que se puede provocar infertilidad en la mujer debido a este síndrome ya que se produce una coalescencia de las paredes de la cavidad uterina como consecuencia de la denudación de la mucosa endouterina, lo que puede llevar a amenorrea.

HEMATOMETRA: Debido a la retención de sangre en el interior del útero. La paciente refiere dolor abdominal sin sangrado vaginal a las pocas horas de la intervención, a veces acompañado de taquicardia, sudoración y mareos.

Ante este cuadro se debe realizar ecografía vaginal para realizar el diagnóstico. El tratamiento consiste en evacuar el útero y, posteriormente, aplicar metilergometrina para contraer el útero.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID): En casos de aborto diferido, aborto séptico con shock séptico y en casos de instilación intrauterina de soluciones hipertónicas.

Debida a la generación extensa de trombina en la sangre circulante, con el consiguiente consumo de factores de coagulación y plaquetas, posible obstrucción de la microcirculación y activación secundaria de la fibrinólisis. El consumo de plaquetas y factores de la coagulación (coagulopatía de consumo) produce hemorragias y trombosis obstructivas de la microcirculación, originando necrosis y disfunciones orgánicas.

Criterios analíticos de la CID:

1. Trombopenia:  $< 150.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ .
2. Hipofibrinogenemia:  $< 150$  mg/dl.
3. Productos de degradación del fibrinógeno (PDF): aumentados en el 85% de casos.
4. Dímeros D: aumentados en el 93%.
5. Tiempo de protrombina (TPT) y tiempo de tromboplastina parcialmente activada (TTPa): suelen estar alterados, pero pueden ser normales.

Ante la sospecha del cuadro, se ha de solicitar precozmente hemograma y coagulación y repetirlos de forma seriada, ya que los resultados varían constantemente según la fase del proceso en que nos encontremos: la fase inicial o coagulopatía de consumo y, la segunda en respuesta a la primera, hiperfibrinólisis secundaria.

## INTRODUCCIÓN

---

El tratamiento primario es el etiológico, con soporte vital de la paciente (reposición de la volemia, control de la acidosis y del equilibrio ácido - base). El tratamiento primario de la CID debería ser con heparina, debido a la gran cantidad de trombina circulante (uso profiláctico antes de activarse el proceso de coagulación y como tratamiento cuando no existen heridas vasculares), teniendo en cuenta que aumenta la probabilidad de hemorragia. Cuando en la CID predomina la hiperfibrinólisis, se utilizan antifibrinolíticos sintéticos como el ácido épsilon aminocaproico (EACA) (Caproamin Fides®), ampollas de 4g vo o iv) y/o ácido tranexámico o AMCHA (Amchafibrin®, ampollas y comprimidos de 500 mg). Además, será preciso el tratamiento sustitutivo con sangre total o sus fracciones en caso de hemorragia, sin pretender normalizar los distintos factores plasmáticos y las plaquetas descendidas.

GESTACIÓN INCIPIENTE: A veces, se diagnostica como aborto una gestación que todavía es incipiente. A la paciente se le administra el misoprostol y es, posteriormente, cuando se confirma la gestación.

En estudios realizados a animales se ha comprobado que el misoprostol es teratógeno. Los principales efectos secundarios se producen en el sistema nervioso central (SNC) y en las extremidades, dando lugar a pies equino-varos, alteraciones de los pares craneales V, VI, VII y XII, agenesia de dedos. También produce la secuencia de Möebius: autismo, parálisis oftalmo-facial y malformaciones musculares y óseas en las extremidades.

El riesgo absoluto de teratogenicidad por exposición al misoprostol es de 10 de cada 1.000 fetos expuestos.

SENSIBILIZACIÓN MATERNA POR RH: Es más frecuente a mayor edad gestacional. Es necesario realizar profilaxis anti-D (en las primeras 72 horas) en mujeres

Rh negativas no inmunizadas (150  $\mu$ g en gestaciones  $\leq$  12 semanas y 300  $\mu$ g en  $>$  13 sem). Si no se administra por error en las primeras 72 horas, podría hacerse hasta 2 semanas después, pues, de este modo, se conseguiría una protección parcial.

El riesgo de sensibilización en pacientes Rh negativas tras sufrir un aborto espontáneo es del 2% y entre 4-5% tras un aborto inducido.

REPERCUSIONES PSICOLÓGICAS: Tales como angustia, depresión...pasan a menudo desapercibidas. En la mayoría de los casos es imposible anticipar o detectar el sentimiento de angustia o indefensión de la paciente.

MORTALIDAD MATERNA: El aborto inducido legalmente, practicado por ginecólogos expertos en particular si se realiza en los primeros meses del embarazo, conlleva un índice de mortalidad sólo 0.7 por 100.000. El riesgo relativo de fallecer como consecuencia del aborto se duplica, en promedio, por cada dos semanas que transcurren después de las ocho semanas de gestación.

Si el aborto es ilegal, la tasa de mortalidad se eleva hasta el 25%<sup>157</sup>.

TRASCENDENCIA EN FUTUROS EMBARAZOS: El aborto planeado al parecer no menoscaba la fecundidad, excepto en casos ocasionales como consecuencia de infección. La aspiración por vacío no incrementa la frecuencia ulterior de aborto espontáneo del segundo trimestre o parto pretérmino. En forma semejante, tampoco aumenta la frecuencia de embarazos ectópicos ulteriores, excepto tal vez en mujeres que tenían infección por clamidia o en aquéllas en que surgieron infecciones después del aborto. La práctica de múltiples abortos con legrado puede agravar el riesgo ulterior de placenta previa<sup>157</sup>, cosa que no ocurriría con los métodos de aspiración por vacío.

## **INTRODUCCIÓN**

---

Después del legrado se suele recomendar esperar 2-3 ciclos menstruales antes de intentar de nuevo la gestación, para que el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico se regule, aunque muchas pacientes consiguen embarazo con éxito tras el primer ciclo.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Las pérdidas reproductivas precoces constituyen básicamente la condición médica experimentada con más frecuencia en el mundo. Se cree que hasta un 15 % de los embarazos reconocidos fracasan, y una de cada cuatro mujeres tendrá un aborto espontáneo en algún momento de su vida<sup>158</sup>.

Debido a su gran frecuencia, el aborto espontáneo representa una grave preocupación de salud pública, también debido en parte a que su falta de tratamiento adecuado puede provocar una alta morbilidad e incluso en ocasiones la muerte.

El tratamiento del aborto espontáneo, según la mejor evidencia científica hasta la fecha, es la evacuación uterina mediante legrado-aspiración. Si no está disponible o no se cuenta con profesionales entrenados en su manejo, se puede optar por el legrado evacuador realizado con legra (legrado-curetaje)<sup>159</sup>.

Por el contrario, el tratamiento quirúrgico del aborto espontáneo no está exento de complicaciones y fracasos como se ha comentado. Asimismo, conlleva importantes recursos hospitalarios y en consecuencia supone un alto coste económico para el sector público.

Por estos motivos, es necesario que se investiguen otras formas de tratamiento, que impliquen menores riesgos y recursos económicos, con la misma eficiencia y ofreciendo mayor confort para la mujer<sup>160</sup>, siempre en un contexto de servicios de calidad.

El atractivo de los métodos clínicos para la evacuación del aborto espontáneo es justamente que ofrecen la posibilidad de cumplir con estos requisitos<sup>161</sup>.

Se cree que el coste del tratamiento quirúrgico es de más del doble que el del tratamiento médico usando misoprostol, sin contar el costo indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes<sup>160,162</sup>.

A su vez, actualmente, la medicina tiende a ser lo menos intervencionista posible, por eso que en el tratamiento del aborto espontáneo se estén intentando desarrollar nuevos enfoques conservadores diferentes al tratamiento quirúrgico.

En los países en vías de desarrollo en los últimos años se está utilizando el tratamiento médico del aborto espontáneo con misoprostol, también conocido como tratamiento farmacológico, debido en gran medida a la falta de recursos humano y materiales existentes.

En una encuesta aplicada en tres países acerca del uso del misoprostol, los médicos respondieron que lo usaban para la evacuación uterina en abortos retenidos hasta en un 57%<sup>163</sup>.

Debido a la gran reducción de costes y de complicaciones que conlleva, su uso se está extendiendo en muchos países incluso desarrollados.

Su gran aceptación se debe a que es un fármaco barato, de fácil uso, estable a temperatura ambiental y efectivo para provocar contracciones uterinas, ejerciendo su acción sobre el miometrio a cualquier edad gestacional.

A su vez el misoprostol facilita ampliamente el acceso al tratamiento y podría conllevar una importante ayuda para los servicios de tercer nivel que se encuentran sobrecargados con la atención de numerosos casos de abortos espontáneos los cuales se podrían tratar con misoprostol en servicios básicos de salud.

Con el tratamiento médico se lograrían reducir de un modo importante los costes sanitarios y se permitiría que la mujer no se separara de su familia. Del mismo modo se evitarían las complicaciones producidas en el tratamiento quirúrgico.

Se han publicado muchos estudios sobre este tema, empleando una gran variedad de dosis, vías de administración y tiempos de espera para definir el éxito del tratamiento médico.

Es importante recordar que hasta ahora el uso del misoprostol para el tratamiento médico del aborto retenido no está aprobado en ningún país (sí para el aborto incompleto). Aunque actualmente las evidencias disponibles son suficientes como para recomendar su uso en los casos apropiados, pero siempre teniendo en cuenta que esta indicación no está registrada en su ficha técnica y que por este motivo, tan sólo se puede prescribir como medicamento de “uso compasivo”.

Por tanto, el objetivo de la tesis es poner de manifiesto la tasa de éxito y el grado de aceptabilidad de las pacientes en cada uno de los dos tipos de tratamiento del aborto espontáneo (tratamiento médico: misoprostol y quirúrgico: legrado).

Lo que se pretende con esta tesis es establecer un protocolo de tratamiento médico del aborto espontáneo con misoprostol que sirva para facilitar y unificar la actuación médica, buscando la seguridad en nuestros actos y promoviendo los cambios que sirvan para mejorar la calidad asistencial y el confort de la paciente, ya que las consecuencias directas repercutirán en la morbilidad de la mujer, la estancia hospitalaria y consecuentemente en el gasto sanitario.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

- Objetivar la tasa de éxito del tratamiento médico con misoprostol en el aborto espontáneo del primer trimestre de la gestación (aborto diferido, incompleto y gestación anembrionada).

### **Objetivos secundarios:**

1. Establecer el grado de aceptabilidad y satisfacción de las pacientes.
2. Conocer la incidencia de efectos secundarios y complicaciones derivados de dicho tratamiento.
3. Identificar las causas que puedan motivar el fracaso del tratamiento médico con misoprostol en el aborto espontáneo.
4. Realizar un estudio coste – eficacia del tratamiento médico.

Tras observar los objetivos descritos, seremos capaces de:

- Determinar si la introducción del tratamiento médico con prostaglandina E1 vaginal para el aborto espontáneo, como alternativa al tratamiento quirúrgico clásico existente (legrado evacuador), aporta suficientes beneficios, con un buen grado de aceptabilidad por parte de las pacientes, y que se traduzcan tanto en mejorías clínicas como en reducción del gasto sanitario (adecuado coste-beneficio).
- Ser capaces de definir el perfil ideal de candidata para aplicar el tratamiento médico de las pérdidas reproductivas precoces.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

### 1.1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es de tipo longitudinal, observacional, prospectivo, descriptivo y analítico.

## 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 2.1. POBLACIÓN OBJETIVO

La población objetivo del estudio está compuesta por todas las pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo del primer trimestre (aborto diferido, incompleto o gestación anembrionada) que han acudido al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Clínico San Carlos, y que reciben tratamiento médico o quirúrgico, en el período comprendido entre Junio 2009 y Diciembre 2011, ambos incluidos (período de estudio: 30 meses).

### 2.2. POBLACIÓN DEL ENSAYO

Es la población objetivo, a la que se le ha aplicado en el caso de que la opción terapéutica sea el tratamiento médico con misoprostol, los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### 2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE

1 .Amenorrea menor de 13 semanas.

2. Aborto diferido con longitud céfalo-raquídea < 30mm, aborto consumado incompleto con diámetro de los restos  $\geq 15$  mm, gestación anembrionada.
3. Gestación única.
4. Hb mayor o igual a 10 g/dl.
5. Ausencia de coagulopatía conocida.
6. Ausencia de enfermedades médicas que contraindiquen el uso de prostaglandinas (principalmente asma y glaucoma).
7. Ausencia de alergia o hipersensibilidad al fármaco.
8. Cumplimiento de los criterios de cirugía ambulatoria.

### **2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE**

1. Aborto completo, en curso o aborto diferido con CRL > 30 mm.
2. Amenorrea mayor de 13 semanas.
3. Gestación múltiple.
4. Rechazo del tratamiento médico.
5. Contraindicación para el tratamiento médico (alergia o hipersensibilidad al fármaco, enfermedades previas que contraindiquen su uso o coagulopatía conocida).
6. Hb menor de 10 g/dl.

### 7. Imposibilidad de realizar cirugía ambulatoria.

Como criterio de éxito del tratamiento médico (diagnóstico de aborto consumado completo) se ha establecido la presencia mediante exámen ecográfico en la 2ª visita (al 7º día del inicio del tratamiento) de un endometrio homogéneo con una línea media menor o igual a 15 mm.

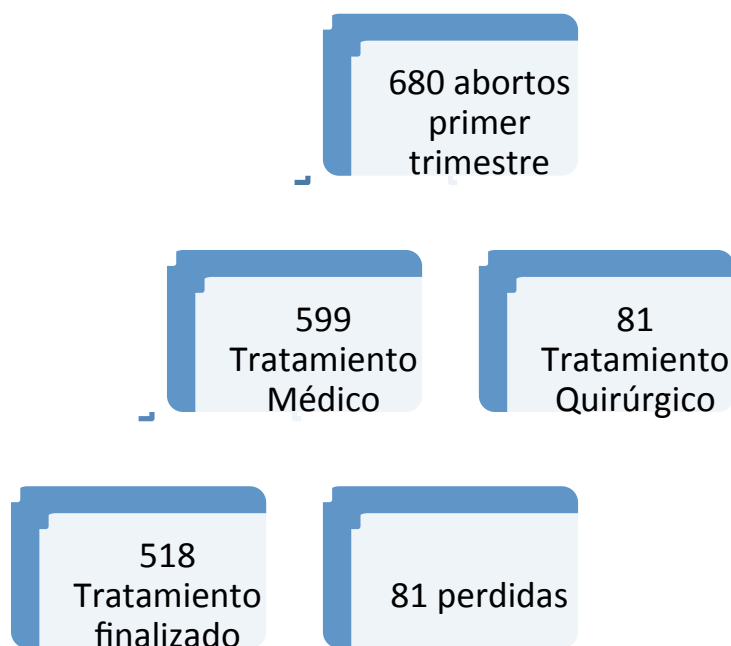
## **3. MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO**

### **3.1. MUESTRA**

Con el tamaño de pacientes con aborto del primer trimestre (n=680), se ha asumido un nivel de confianza del 95% y un error máximo del 5% para la estimación de los parámetros principales.

### **3.2. MUESTREO**

Se incluyeron de forma consecutiva todas las pacientes que fueron diagnosticadas de aborto espontáneo del primer trimestre en el Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid durante el periodo de estudio, que recibieron tratamiento (médico o quirúrgico), y que cumplían en caso del tratamiento médico, los criterios de inclusión y de exclusión que se expusieron anteriormente. (Figura 6).



**Figura 6.** Algoritmo de manejo del tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre.

### 3.3. MARCO DEL ESTUDIO

El estudio se diseñó en el año 2008, y se desarrolló entre Junio 2009 y Diciembre 2011, sobre la población total de pacientes que se asistieron en las Urgencias de Obstetricia y Ginecología de dicho centro, siendo incluidas en nuestro trabajo todas las pacientes diagnosticadas de aborto espontáneo, un total de 680.

### 3.4. FASE DE SELECCIÓN

#### 3.4.1. Diagnóstico de aborto espontáneo

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

- Todas las gestantes del primer trimestre que acudían al Servicio de Urgencias eran sometidas a una anamnesis detallada y se les realizaba una historia obstétrica completa.
- Medición de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura.
- Una vez comprobada la estabilidad hemodinámica, se realiza una exploración física, comenzando con un espéculo vaginal, valorando la presencia de sangrado, así como su cuantía. Posteriormente, se realizaba tacto bimanual, valorando la posición uterina, así como el grado de permeabilidad uterina.
- Terminada la exploración física, se lleva a cabo la ecografía, primero abdominal y posteriormente transvaginal, para diagnosticar el tipo de aborto.
- Realización de analítica de urgencias, incluyendo hemograma con fórmula y recuento, bioquímica, coagulación, grupo y Rh, para valorar el estado general de la paciente, descartar infección y pautar gammaglobulina anti-D en las pacientes Rh negativas.

### 3.4.2. Inclusión en el estudio

Una vez diagnosticado el tipo de aborto espontáneo, se procede a:

- Valorar los criterios de inclusión y exclusión para la aplicación del tratamiento médico:
  - En caso de no cumplir los criterios de inclusión, se le explica a la paciente el legrado evacuador.
  - Si cumple los criterios de exclusión se le ofrecen las dos posibilidades de tratamiento (médico y quirúrgico), siendo la paciente la que elige la opción terapéutica según sus motivaciones particulares (psicológicas, sociales o laborales).
- Firma del Consentimiento Informado para el tratamiento elegido.
- Rellenar el protocolo de datos de inclusión en el estudio en caso del tratamiento médico.

Una vez que las pacientes se incorporan en un grupo de tratamiento (médico con misoprostol E1 o quirúrgico- legrado evacuador), se pasa a la realización de la pauta terapéutica indicada.

### **3.4.3. Técnica de administración del tratamiento**

#### **3.4.3.1. Grupo 1. TRATAMIENTO MÉDICO**

Aquellas pacientes que se someten al tratamiento médico con prostaglandina E1 vaginal.

La medicación empleada es Cytotec® (misoprostol) en comprimidos de 200 µg.

### A) PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO MÉDICO

Para el estudio se ha elaborado un protocolo para la administración del tratamiento médico con misoprostol a aquellas pacientes con diagnóstico de gestación interrumpida durante el primer trimestre (aborto diferido, incompleto o gestación anembrionada) si las pacientes lo aceptaban, frente al tratamiento quirúrgico clásico (legrado evacuador). El protocolo fue valorado y aceptado por el Comité de Ética (ANEXO 1) del Hospital Clínico San Carlos, validando, además, el consentimiento informado que se les entrega a las pacientes que desean entrar en el estudio (ANEXO 2) y el empleo de misoprostol como uso compasivo (ANEXOS 3,4,5).

Cuando se diagnostica un aborto diferido, un aborto incompleto (aquel con restos con un espesor >15mm) o una gestación anembrionada se le explica a la paciente la necesidad de evacuar los restos embrionarios, ofreciéndole los dos tipos de tratamiento: el tratamiento quirúrgico clásico mediante legrado evacuador y el tratamiento médico con misoprostol (ANEXO 2), siempre y cuando la paciente cumpla los criterios de inclusión y no presente ninguna contraindicación. Se le explica detalladamente en qué consiste cada procedimiento, así como las posibles ventajas e inconvenientes de cada uno y siempre reforzando la explicación verbal con hojas informativas que la paciente puede leer detalladamente

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Las pacientes que aceptan el tratamiento médico tienen que firmar un consentimiento informado (ANEXOS 2, 5), el cual se adjunta en su historia clínica, y se les entrega información por escrito del proceso que se les va a realizar (ANEXO 2).

El estudio del tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre puede dividirse en varias fases:

**-Primera fase o “Día 0”:** es el día en que la paciente acude por primera vez al servicio de urgencias, siendo diagnosticada de cualquiera de los tres tipos de aborto.

El protocolo a seguir consiste en solicitar un hemograma con coagulación y grupo sanguíneo con Rh para comprobar que la paciente cumple las condiciones necesarias para poder aplicarse este tipo de tratamiento conservador.

Previamente se ha tenido que realizar una adecuada anamnesis, comprobando que la paciente no tiene ninguna enfermedad ni alergia al medicamento que contraindique su administración.

Una vez que se ha descartado cualquier patología que contraindique su administración y se ha comprobado que la Hb es  $\geq$  a 10g/dl, así como que la coagulación es normal, se completa la hoja de recogida de datos, anotando de nuevo toda su historia clínica, así como su nacionalidad.

Completados todos los pasos anteriores se colocan 800  $\mu$  g de misoprostol (4 comprimidos) vía vaginal, previa exploración y anotación de las características del dolor, sangrado y estado del cuello.

Si el factor Rh es negativo, se inyectarán 300  $\mu$  g de gamma-globulina anti-D intramuscular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Antes de dar el alta a la paciente se le vuelve a informar de los posibles efectos secundarios de la medicación administrada. También se le explica detalladamente la pauta de analgesia que debe realizar desde ese momento (paracetamol 1g/8 h vo alterno con Dexketoprofeno 25 mg/8h vo), y se le indica que si presenta un sangrado vaginal en cantidad mayor a una regla o dolor intenso tiene que acudir al Servicio de urgencias de Ginecología y Obstetricia.

Se cita a la paciente a los 7 días en horario de mañana (08:30 h) en el Servicio de Urgencias para llevar a cabo la segunda fase del tratamiento. Se le dice que venga en ayunas desde las 00:00 h de la noche anterior.

**-Segunda fase o “día 7”:** es la segunda visita o el séptimo día después de haber aplicado el tratamiento médico (misoprostol). En este control el protocolo a seguir consiste en:

- Solicitud de hemograma con coagulación, para valorar el estado de la hemoglobina y el hematocrito.
- Se rellena la hoja de recogida de datos, preguntando por:
  1. Sangrado: cantidad, duración, día de inicio del sangrado, día de mayor sangrado
  2. Dolor: intensidad (Escala Visual Analógica, EVA), duración, día de mayor dolor
  3. Necesidad de analgesia
  4. Efectos secundarios
  5. Necesidad de baja laboral
  6. Visitas extras a urgencias

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Se explora a la paciente para valorar el sangrado y el estado del cuello y se realiza ecografía vaginal, para comprobar el vaciamiento uterino. La actitud a seguir va a estar condicionada por dicho vaciamiento:

-Restos ovulares < 15 mm: se considera aborto completo, y por tanto, éxito del tratamiento. Se comprueba la hemoglobina pautando hierro oral si es necesario. Se da de alta a la paciente sin citarla para nuevos controles, pero con las recomendaciones habituales tras haber sufrido un aborto.

-Restos ovulares > 15 mm o presencia de saco gestacional: se considera que el tratamiento médico ha fracasado. Se le ofrece a la paciente la posibilidad de realizar legrado quirúrgico evacuador o bien retratamiento con otras 4 pastillas de misoprostol, previa comprobación de normalidad de la analítica. Si la paciente opta por legrado uterino no se pautará nueva dosis prostaglandinas para maduración cervical preoperatoria, salvo que el saco ovular estuviese íntegro.

Si el contenido está entre 15-20 mm, no está vascularizado y es sugerente de sangre y coágulos se puede administrar metilergometrina.

### B) ACTUACIÓN CON LAS VISITAS URGENTES ENTRE EL 1º Y EL 7º DÍA

Será necesaria una valoración del estado general, con una adecuada anamnesis, y una exploración ginecológica minuciosa, buscando signos de hemorragia profusa o de infección, con toma de las constantes vitales, descartando signos de inestabilidad hemodinámica. Asimismo se solicitará una analítica completa y se realizará una ecografía ginecológica.

Sólo se realizará legrado cuando habiendo confirmado la existencia de restos  $\geq$  a 15 mm exista:

- dolor que no ceda con la analgesia hospitalaria,
- signos de inestabilidad hemodinámica o,
- signos de infección.

En el resto de los casos no se realizará legrado y se esperará a la cita del 7º día.

### 3.4.3.2. Grupo 2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En caso del tratamiento quirúrgico o legrado evacuador, salvo que sea urgente porque la clínica lo demande (sangrado vaginal abundante que puede causar inestabilidad hemodinámica en la paciente o signos de infección), se tienen que cumplir al menos 6 horas de ayuno para minimizar el riesgo de complicaciones anestésicas (aspiración). (ANEXOS 6,7).

#### A) TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL LEGRADO

- Valoración ginecológica (especulo, tacto bimanual y ecografía transvaginal), valorando la posición uterina y el grado de dilatación cervical.
- Maduración cervical, para minimizar el traumatismo durante la dilatación mecánica y disminuir el riesgo de perforación uterina, con 400 µ g de misoprostol previamente humedecidos vía vaginal 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

- Una vez que la paciente está en quirófano, después de la anestesia, se vuelve a realizar una exploración ginecológica bimanual, para determinar el tamaño uterino, la posición (ante o retroversión), permeabilidad cervical y evaluación de los anejos.
- Preparación del campo quirúrgico: limpieza de piel y vagina con desinfectante (clorhexidina), sondaje vesical, colocación de paños estériles en piernas, bajo glúteos y abdomen.
- Colocación de valvas, y pinzamiento del cérvix (labio anterior) con garfio de Pozzi. Tracción de pinza, corrigiendo la posición de ante o retroversión.
- Introducción de histerómetro para medir la longitud de la cavidad uterina.
- Dilatación del cérvix con tallos de Hegar. La dilatación se realiza de modo cuidadoso, lentamente, en función de la resistencia del canal, comenzando por un tallo de pequeño calibre, y sustituyéndolo progresivamente por otro tallo mayor, normalmente dilatando hasta el número 12. Se ha de dilatar hasta el orificio cervical interno, en cualquier caso no se ha de dilatar más allá de la longitud medida con el histerómetro.
- A medida que se va dilatando se ha de sostener la pinza de Pozzi, para que permita evaluar la resistencia que ofrece el canal. Si es necesario se puede dejar cada dilatador entre medio y un minuto. El dedo meñique de la mano que introduce los dilatadores se coloca en la región glútea. Se ha de sospechar una

perforación uterina si se produce una pérdida de resistencia durante la dilatación cervical.

- En el caso de los abortos diferidos y gestaciones anembrionadas se puede realizar la extracción con pinzas de Winter y posteriormente curetaje de cavidad.
- En el caso de abortos consumados incompletos y después de la extracción del saco gestacional en abortos diferidos y en gestaciones anembrionadas, el legrado de la cavidad uterina se realiza con la legra de mayor tamaño que se puede introducir sin resistencia. El curetaje de la cavidad endometrial se ha de realizar de modo sistemático, en sentido horario. La legra se introduce hasta el fondo uterino y se extrae aplicando la presión adecuada contra la pared uterina, notándose normalmente las irregularidades de la cavidad uterina. Finalmente se han de legrar los cuernos uterinos y el fondo utilizando una legra pequeña.
- El legrado también se puede realizar con un sistema de aspiración con una cánula de Karman flexible, utilizando la cánula del mayor calibre que admita el canal cervical.
- Para finalizar hay que examinar el tejido extraído, confirmando que se corresponde con restos coriódéciduales, que la cantidad es adecuada y descartando la presencia de restos extraños. Se envía la muestra a anatomía-patológica para su estudio histopatológico.

### **B) CONTROL POST-LEGRADO**

- Control de constantes.
- Control del sangrado vaginal.
- Analgesia en caso de dolor (paracetamol 1 gr/8 h vo).
- Se da el alta médica del servicio de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA) ese mismo día, siempre en consenso con el servicio de anestesia, adjuntando en el alta una hoja de recomendaciones generales.

## **4. VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **4.1. VARIABLES DEPENDIENTES**

- a) Eficacia del tratamiento médico: variable categórica, según resultado de éxito o fracaso del tratamiento con prostaglandina E1 vaginal.
- b) Información aportada por el personal sanitario: variable categórica, caracterizada como excelente, buena, mala o pésima.
- c) Facilidad de uso: variable categórica, definida por muy fácil, sencillo, algo complejo o muy complicado.
- d) Cobertura de expectativas.

- e) Frecuencia de las visitas.
- f) Afectación sobre el estado de ánimo.
- g) Grado de satisfacción: variable cualitativa, categorizada por muy satisfecha, satisfecha, insatisfecha o muy insatisfecha con el tratamiento médico.
- h) Confianza en el tratamiento médico.
- i) Repetición del tratamiento: variable categórica.
- j) Recomendación del tratamiento: variable categórica.

### 4.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

- a) En la Tabla 5 se relacionan las variables demográficas y antecedentes personales, y su significado.

**Tabla 5.** Relación de variables independientes asociadas con aspectos epidemiológicos y antecedentes personales. IVEs: Interrupciones Voluntarias del Embarazo.

Edad	Cuantitativa	Edad en años en el momento del diagnóstico del aborto espontáneo
------	--------------	--

## MATERIAL Y MÉTODOS

<b>Grado de estudios</b>	Cualitativa	Nivel de estudios que tiene la paciente categorizado como: sin estudios, básicos, universitarios
<b>Nº de partos</b>	Cuantitativa	Nº de gestaciones anteriores que han finalizado como parto vaginal
<b>Nº de cesáreas</b>	Cuantitativa	Nº de gestaciones anteriores de la paciente que han terminado mediante cesárea
<b>Nacionalidad</b>	Cualitativa	Procedencia de la paciente según país de nacimiento
<b>Nº de abortos</b>	Cuantitativa	Nº de gestaciones anteriores de la paciente que se han interrumpido espontáneamente.
<b>Nº de legrados</b>	Cuantitativa	Nº de abortos previos de la paciente que se han tratado con legrado obstétrico
<b>Nº IVES</b>	Cuantitativa	Nº de interrupciones voluntarias del embarazo
<b>Técnica de reproducción asistida</b>	Cualitativa	Tipo de técnica de reproducción asistida para alcanzar la gestación actual

## MATERIAL Y MÉTODOS

<b>Conocimiento del embarazo</b>	Cualitativa	Grado de conocimiento de la paciente acerca de la gestación actual
<b>Control gestacional</b>	Cualitativa	Seguimiento del embarazo actual

b) En la tabla 6 se exponen las variables independientes que se relacionan con los datos clínicos y de laboratorio.

**Tabla 6.** Relación de variables independientes clínicas y de laboratorio. Hb: Hemoglobina; CRL: Longitud Cefalo-Raquídea.

<b>Edad gestacional</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Semana de gestación</b>
<b>Hemoglobina 1 día</b>	Cuantitativa	Cifra de Hb en analítica de 1ª visita
<b>Hemoglobina 2º día</b>	Cuantitativa	Cifra de Hb en analítica de 2ª visita
<b>Diagnóstico ecográfico</b>	Cualitativa	Diagnóstico establecido según la imagen ecográfica observada en la 1ª visita. Se ha clasificado como: aborto consumado incompleto, aborto diferido, gestación anembrionada.
<b>Volúmen de sangrado</b>	Cualitativa	Volúmen del sangrado vaginal objetivado a la exploración física en la 1ª visita, en control entre visitas y en la 2ª visita.

## MATERIAL Y MÉTODOS

<b>Valor numérico de la medición ecográfica</b>	Cuantitativa	Cifra de la medición ecográfica de la línea media endometrial, del CRL en abortos diferidos o del diámetro del saco gestacional en gestaciones anembrionadas.
---	--------------	---

c) En la tabla 7 se pueden ver las variables independientes relacionadas con la conducta terapéutica.

**Tabla 7.** Relación de variables independientes asociadas a la conducta terapéutica.

<b>Tratamiento en 1ª visita</b>	Cualitativa	<b>Opción terapéutica establecida en el momento del diagnóstico de aborto espontáneo: tratamiento médico (PGE1) o quirúrgico (legrado).</b>
<b>Causas del legrado en 1ª visita</b>	Cualitativa	Motivo por el que se rechaza el tratamiento médico. Criterios de exclusión expuestos anteriormente.
<b>Motivo de consulta en control entre visitas</b>	Cualitativa	Causa por la que la paciente acude a urgencias antes de la 2ª visita: sangrado abundante, dolor, fiebre...

<b>Causa del legrado en el control entre visitas</b>	Cualitativa	Motivo por el que se interrumpe el tratamiento con misoprostol antes de la revisión al 8° día: sangrado abundante, inestabilidad hemodinámica, fiebre...
--	-------------	--

d) En la tabla 8 se encuentran las variables independientes vinculadas con los efectos secundarios del misoprostol.

**Tabla 8.** Variables independientes ligadas a los efectos secundarios del misoprostol.  
T<sup>a</sup>: Temperatura; °C: Grados centígrados.

<b>Naúseas</b>	Cualitativa	<b>Presencia de sensación nauseosa que la paciente vincula al misoprostol</b>
<b>Fiebre</b>	Cualitativa	Presencia de T <sup>a</sup> > o = a 38°C, asociada al misoprostol.
<b>Vómitos</b>	Cualitativa	Presencia de vómitos que la paciente relaciona con el misoprostol.
<b>Sensación febril</b>	Cualitativa	Presencia de sensación distérmica, sin llegar a termometrarse T <sup>a</sup> >38°C.

## MATERIAL Y MÉTODOS

<b>Sangrado vaginal</b>	Cualitativa	Presencia de sangrado vaginal referida por las pacientes
<b>Tipo de sangrado</b>	Cualitativa	Características del sangrado vaginal descrito por las pacientes. Se clasifica en 3 categorías: mayor, igual o menor que una regla.
<b>Nº de días de sangrado</b>	Cuantitativa	Valoración por parte de la paciente de la duración en días del sangrado vaginal causado por la medicación.
<b>Dolor</b>	Cualitativa	Presencia de dolor en hipogastrio que la paciente relaciona con el misoprostol.

e) En la tabla 9 se exponen las variables independientes que se relacionan con la presencia de complicaciones del legrado en nuestra serie.

**Tabla 9.** Variables independientes de morbilidad del legrado

<b>Perforación</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Presencia de perforación uterina durante la realización del legrado.</b>
--------------------	--------------------	---

<b>Re- legrado</b>	Cualitativa	Necesidad de realizar nuevo legrado por presencia de restos.
<b>Infección</b>	Cualitativa	Presencia de infección como complicación tardía del legrado
<b>Desgarro cervical</b>	Cualitativa	Realización de desgarro cervical durante la realización del legrado
<b>Hemorragia</b>	Cualitativa	Presencia de hemorragia tras la realización del legrado

---

### 5. ESTUDIO DE COSTES

El objetivo de este estudio ha sido comparar dos estrategias alternativas de tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre. Se ha descartado el estudio de coste/efectividad, ya que la efectividad al final de cada rama es similar y cercana al 100%, por ello se ha realizado la comparación de costes.

En el análisis de minimización de costes, se han comparado los gastos de un tratamiento con misoprostol frente a los gastos de un tratamiento inicial con legrado y de fracaso del tratamiento médico que requieren legrado.

Se ha estudiado el coste médico por paciente para cada opción de tratamiento. Según los datos obtenidos se realiza un estudio de minimización de costes, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Tratamiento médico exitoso.
2. Tratamiento médico con visitas extras a urgencias.
3. Tratamiento médico que requiere legrado por fracaso.
4. Tratamiento quirúrgico.

Los gastos para cada tratamiento se han calculado multiplicando los recursos usados y los precios de unidad de recurso. Se han tenido en cuenta principalmente los gastos de intervenciones médicas (gastos directos), aunque requieren mención especial los gastos debidos a las pérdidas de productividad (gastos indirectos) como la baja laboral.

Los recursos contabilizados han sido:

Las visitas necesarias de cada paciente según la técnica empleada, el número de ecografías realizadas, el misoprostol, la necesidad de legrado, de ingreso, los gastos del exámen patológico, la analítica con hemograma y grupo.

Los precios de unidad fueron calculados para todos los recursos médicos contados. Los precios fueron calculados y expresados en euros. Los gastos directos se han calculado usando los datos de todos los pacientes incluidos en la prueba.

### 6. DEFINICIONES OPERATIVAS TERMINOLÓGICAS

**Aborto Diferido:** Con este nombre se define la muerte intrauterina de un embrión o feto de menos de 22 semanas de gestación, reteniéndose la gestación durante un período prolongado de tiempo. Ecográficamente se objetiva un embrión con una longitud

cefalorraquídea de más de 5 mm, con al menos dos exploraciones ecográficas sin objetivarse latido cardíaco ni crecimiento embrionario, separadas un mínimo de 7 días<sup>164</sup>. Nos hemos basado en la evidencia procedente de estudios anteriores para establecer los puntos de corte fijados como criterios de inclusión para el tratamiento con PGE1<sup>165,166,167,168</sup>.

**Gestación Anembrionada:** También conocida como huevo huero. Ecográficamente se objetiva un saco gestacional mayor o igual a 20 mm con sonda abdominal y de 18 mm con sonda vaginal, sin identificarse ecos embrionarios.

**Aborto incompleto:** El cuadro clínico se caracteriza por la expulsión de los productos de la concepción. Se ha fijado el punto de corte de la línea media endometrial en 15 mm a partir del cual se considera aborto incompleto candidato a tratamiento médico según la bibliografía revisada<sup>169,170,171</sup>.

**Aborto completo (éxito del misoprostol):** Se consigue cuando se produce la expulsión total de los restos abortivos<sup>164</sup>. Se ha visto que el punto de corte del grosor endometrial menor o igual a 15 mm de características homogéneas como criterio de éxito, es un criterio que no se ha asociado a complicaciones graves ni a corto ni a largo plazo, sin requerir intervenciones posteriores<sup>169-177</sup>.

Cuando exista material heterogéneo en la cavidad endometrial, la introducción del Doppler ayuda a realizar el diagnóstico diferencial entre restos coriodesciduals y material sugerente de sangre y coágulos.

**Aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante:** Aborto inminente con aumento del sangrado y dolor debido a las contracciones uterinas, produciendo dilatación cervical. En la exploración física se objetivan restos coriodescudales protruyendo a través del orificio cervical externo o en vagina<sup>164</sup>. Dado que a veces se produce un sangrado mayor a una regla, hay que cortar la hemorragia para evitar que la paciente se desestabilice hemodinámicamente. Puesto que no existe tiempo para esperar a que el misoprostol actúe, se debe recurrir al legrado evacuador.

**Aborto provocado:** La interrupción de la gestación se ha producido por una intervención deliberada con ese fin, ya sea autoinducido o por un médico<sup>164</sup>.

**Fracaso del tratamiento médico:** Si tras la aplicación del tratamiento médico, éste no es eficaz (no se produce el aborto completo) al 7º día, se puede ofrecer re-tratamiento con otros 800 µg de misoprostol vaginal (si no existen criterios de exclusión) o legrado evacuador si la paciente no desea re-tratamiento.

**Hemoglobina < 10 gr/dl:** Se ha establecido como límite de exclusión para la aplicación del tratamiento médico una hemoglobina menor de 10 gr/dl tras basarse en la bibliografía revisada, en los que se estimó que la prostaglandina E1 produce una disminución del nivel de la hemoglobina respecto a su valor basal (previo al tratamiento) de  $-0.7 \pm 1.1$  (media  $\pm$  DE, gr/dl)<sup>178,179</sup>. En estos estudios y dado que la mayor disminución de la hemoglobina registrada en los mismos (límite superior) sería de unos 2 gr/dl, hemos considerado que para que la paciente sea apta para el tratamiento médico, su hemoglobina mínima basal ha de ser de 10 gr/dl, ya que si se producen grandes cambios en los valores de la hemoglobina (hasta 2 gr/dl), la paciente quedaría

con 8 gr/dl, cifra que salvo que se acompañe de sintomatología importante, no requiere transfusión sanguínea.

**Trombopenia (<100.000 plaquetas) o trastornos de la coagulación:** Las pacientes con estas características se excluyeron en los ensayos clínicos con misoprostol, y por este motivo no son candidatas para el tratamiento médico.

**Inestabilidad hemodinámica:** Se define cuando la perfusión a los tejidos es inadecuada para soportar la función celular. Cuando el aporte de oxígeno es insuficiente se produce un metabolismo anaerobio generándose un exceso de ácido láctico. Clínicamente se presenta como alteraciones del sensorio, oliguria, acidosis metabólica, taquicardia e hipotensión arterial<sup>180</sup>.

**Fiebre:** Hipertermia (límite superior de la temperatura bucal normal 37.3°C, aunque las variaciones entre individuos oscilan entre 36.8 y 37.8 °C<sup>181</sup>) que se acompaña frecuentemente de escalofríos, sudoración, artromialgias, taquicardia, herpes labial y, en menores ocasiones, de delirio y convulsiones.

**Endometritis:** Inflamación del endometrio producida por una infección del tracto genital inferior. Se incluye dentro del proceso enfermedad inflamatoria pélvica.

**Causas personales:** Motivaciones personales de la paciente, no médicas, por las que prefiere el tratamiento quirúrgico.

### **7. RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de datos se ha realizado individualmente en cada paciente, introduciéndolos en una base informatizada, previamente diseñada.

El análisis de los datos se ha realizado empleando el programa estadístico Stata (Data Analysis and Statistical Software), versión 11.

Las hojas de recogida de datos se muestran en el ANEXO 2.

### **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

La valoración estadística de los resultados se ha realizado empleando pruebas estadísticas descriptivas y analíticas o inferenciales.

#### **8.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

- a) Estudio de las variables cualitativas:
  - Mediante porcentajes
  - Mediante distribución de frecuencias
- b) Estudio de las variables cuantitativas:
  - Determinación de medias
  - Determinación de la desviación estándar.

### 8.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA O INFERENCIAL

Para contrastar las posibles relaciones entre dos o más variables y la intensidad de la relación.

- Test t-Student, cuando se comparan dos variables con grupos independientes que siguen una distribución normal. Si no se cumple la normalidad, se lleva a cabo el contraste de hipótesis mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney.
- Cuando se comparan más de dos grupos de una variable cuantitativa se ha aplicado el Análisis de la Varianza (ANOVA), cuando la variable ha seguido una distribución normal. Si no se cumple la normalidad y/o homocedasticidad (igualdad de la varianza), se ha utilizado el test no paramétrico Kruskal-Wallis.
- En el caso de la relación entre dos variables cualitativas, se han utilizado tablas de contingencia para su descripción y el test Chi-cuadrado como test de independencia/homogeneidad.

Se ha considerado la existencia de significación estadística a aquella con  $p$  menor o igual a 0.05, estableciéndose el intervalo de confianza en el 95%.

### 9. PROTECCIÓN DE DATOS

El estudio se ha ceñido estrictamente en todos los pasos a las leyes de protección de datos y de los derechos de los pacientes.

Todas las variables concernientes a la intimidad de las pacientes se recogieron en una base de datos protegida.

En ningún momento se hizo referencia a sus nombres ni las pacientes fueron identificadas en ningún informe o publicación.

El análisis de la información se realizó de forma agregada y no individual.

Los datos personales se desvincularon de los datos clínicos para proteger la identidad de las pacientes (método de “anonomización” de datos).

La base de datos del estudio estuvo protegida electrónicamente, limitando únicamente el acceso a los investigadores.

## **RESULTADOS**

## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### 1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

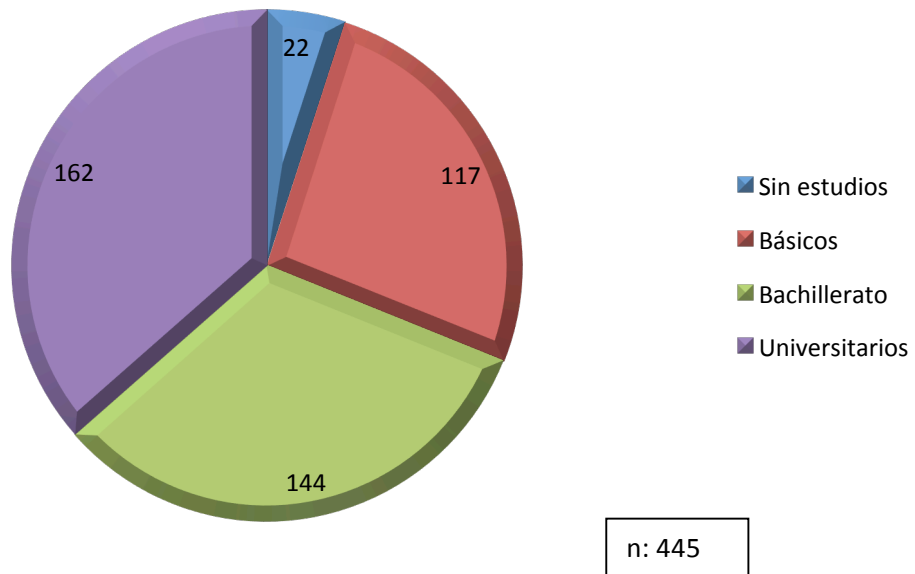
#### 1.1.1. Edad:

El grupo de las pacientes sometidas a tratamiento médico comprende a 599 pacientes con un promedio de 33.56 años de edad, con un rango que va de 14 a 48 años.

#### 1.1.2. Nivel de estudios:

La mayoría de las pacientes sometidas a tratamiento médico tienen estudios universitarios, un 36.40%, el 32.36% han realizado el bachillerato, un 26.29% tienen estudios básicos y tan un 4.94% no tienen estudios.

□



**Figura 7.** Nivel de estudios (frecuencia absoluta). n: tamaño muestral

### **1.1.3. Nacionalidad:**

Un 47.82% de las pacientes sometidas a tratamiento médico eran Españolas. La segunda nacionalidad más frecuente fue la Ecuatoriana, un 12.68%, y la tercera en frecuencia fue la Dominicana, 6.65%.

### **1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES:**

#### **ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:**

- **Partos Eutócicos:** 302 pacientes eran nulíparas, 120 tenían un parto previo y 94 de ellas más de un parto eutócico anterior.
- **Cesáreas:** la mayoría de las pacientes a las que se les aplicó el tratamiento médico, 458, no tenían cesáreas previas.
- **Abortos Espontáneos:** 32 pacientes tenían más de un aborto espontáneo, 112 uno y 370 ninguno.
- **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE):** 83 pacientes tenían un IVE.
- **Legrados Previos:** 181 pacientes tenían legrados previos.

#### **GESTACIÓN TRAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA):**

21 pacientes sometidas a tratamiento con PGE1 habían conseguido la gestación con técnicas de reproducción asistida. De estas pacientes, 9 se habían sometido a fecundación in vitro (FIV) y 12 a inseminación artificial (IA).

### GESTACIÓN CONTROLADA

El 94.17% de las pacientes conocía el embarazo y el 61.17% de las pacientes había comenzado el control de la gestación.

### 1.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS CLÍNICOS

#### 1ª Visita:

EDAD GESTACIONAL: El tiempo medio de gestación fue 9 semanas y 6 días, con una desviación típica de 9.59.

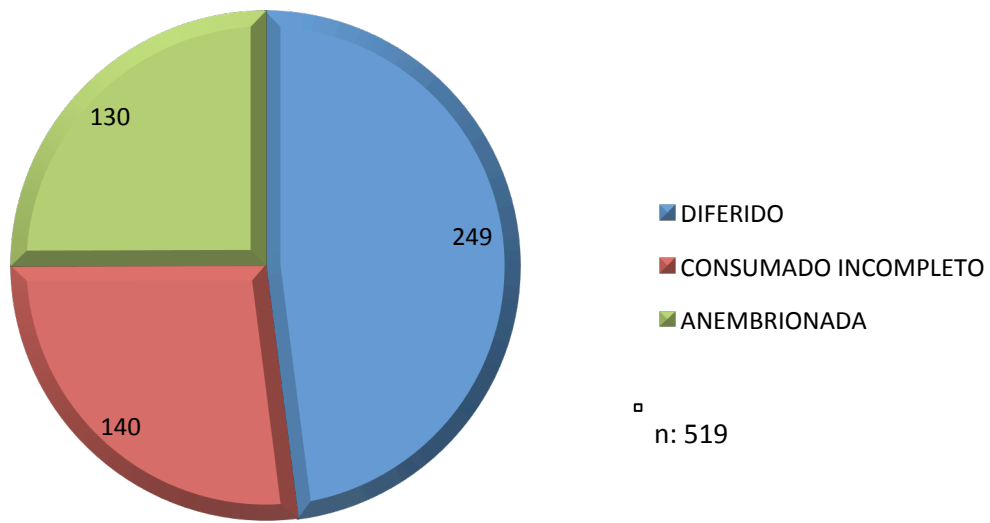
DOLOR PRIMER DÍA: El 72.2% de las pacientes no presentaban dolor el primer día.

CÉRVIX PRIMER DÍA: La mayoría de las pacientes, 426, presentaban en la exploración del primer día el cérvix cerrado.

SANGRADO PRIMER DÍA: En la mayoría de las pacientes el sangrado era escaso (295 pacientes), en 149 escaso y en 74 moderado.

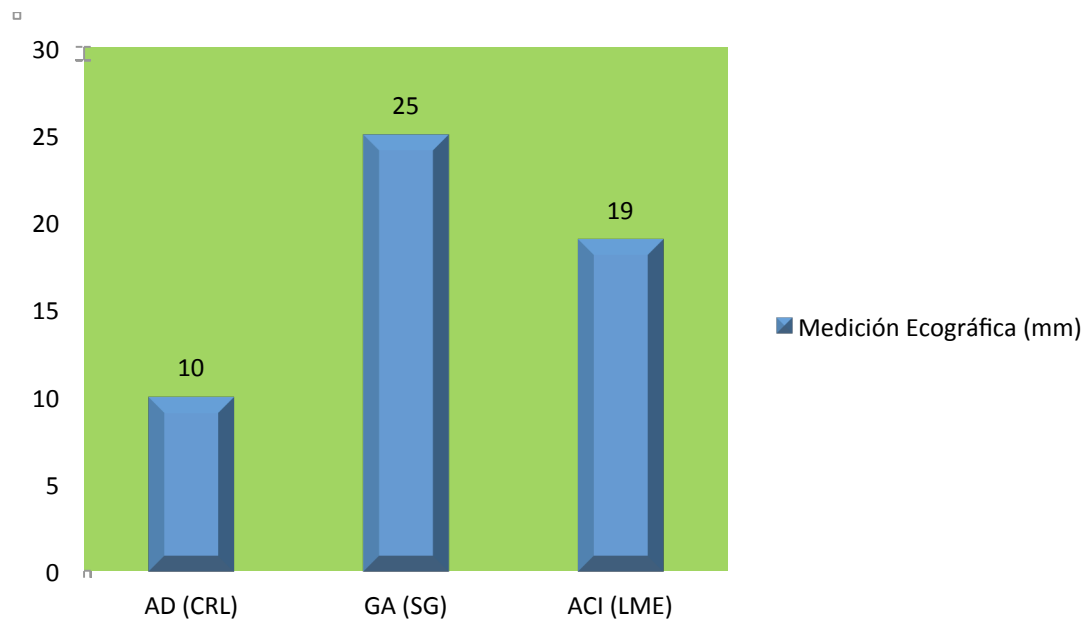
HEMOGLOBINA BASAL: La Hb media fué 13.2 g/dl, con un Percentil 25 de 12.5 g/dl y un percentil 75 de 13.8 g/dl.

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO EN LA PRIMERA VISITA: En la Figura 8 se representa el tipo de aborto diagnosticado en el servicio de urgencias.



**Figura 8.** Tipo de aborto (frecuencia absoluta). n: tamaño muestral.

## MEDICIONES ECOGRÁFICAS DE LA LINEA MEDIA ENDOMETRIAL SACO GESTACIONAL Y CRL EL PRIMER DÍA

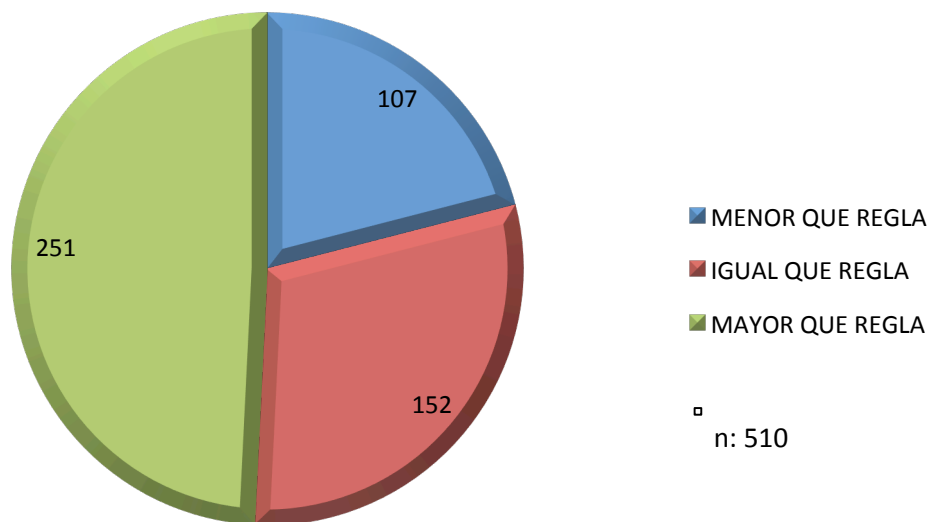


**Figura 9.** Valor numérico del control ecográfico en la 1ª visita. AD: Aborto diferido; GA: Gestación anembrionada; ACI: Aborto consumado incompleto.

**1.3.2. 2ª Visita**

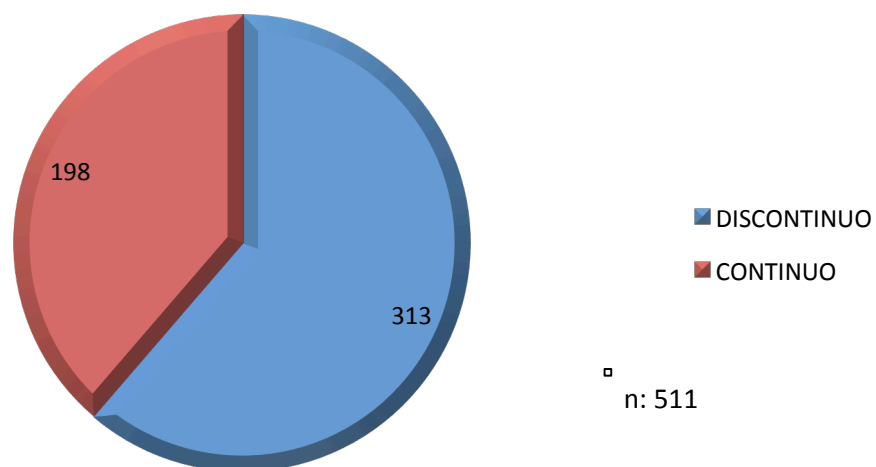
**DATOS SOBRE ESTADO EN DOMICILIO**

□



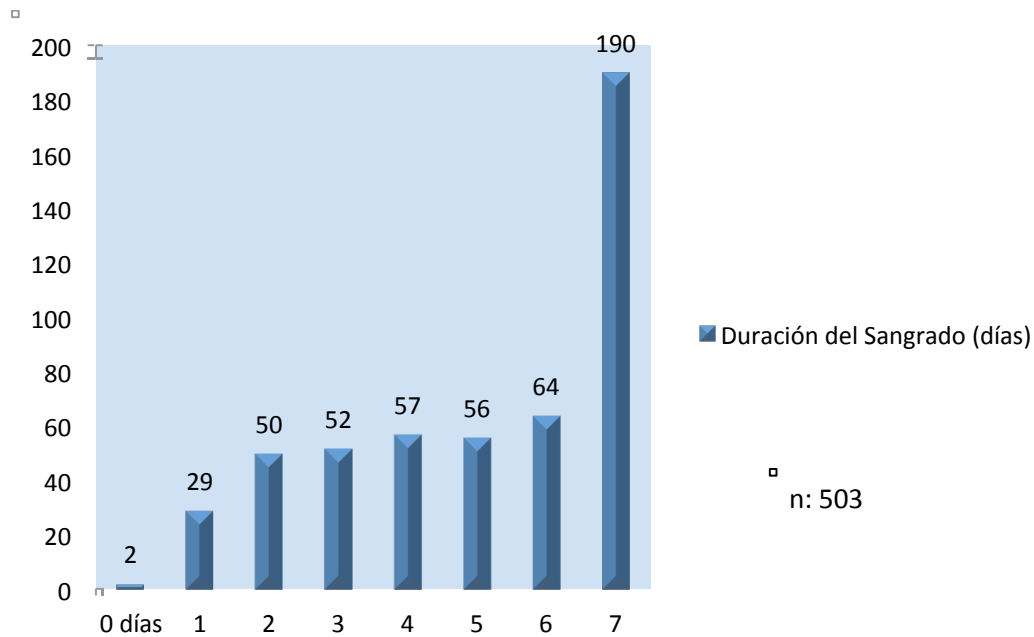
**Figura 10.** Intensidad del sangrado post-tratamiento. n: tamaño muestral

□



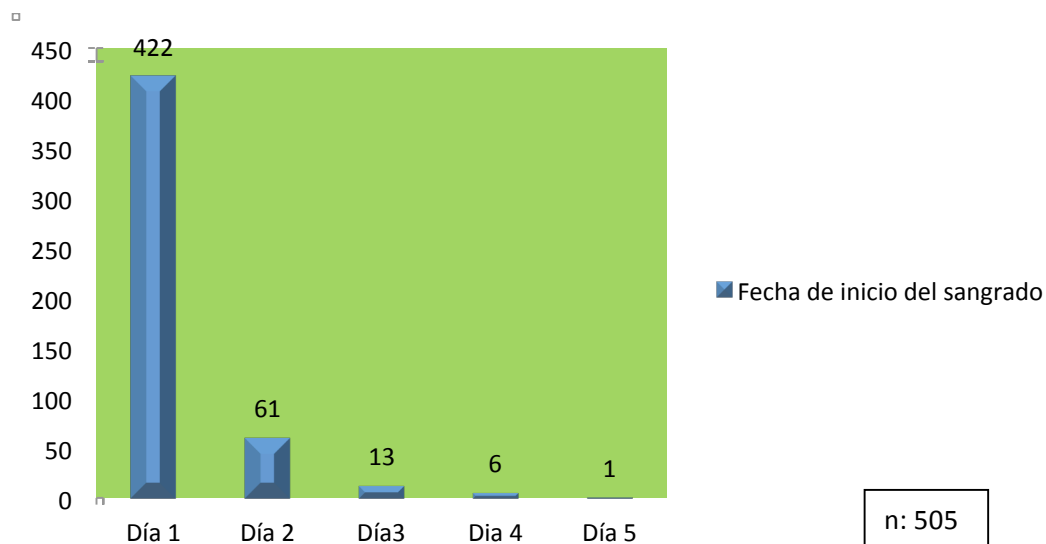
**Figura 11.** Características del sangrado. n: tamaño muestral

**DURACIÓN DEL SANGRADO:** El 37.77% de las pacientes refieren que el sangrado les duró 7 días, mientras que el 0.40% refieren que no sangraron.



**Figura 12.** Duración del sangrado. n: tamaño muestral.

**FECHA DE INICIO DEL SANGRADO:** El 83.56% de las pacientes refieren el primer día de la aplicación de la medicación como el de inicio del sangrado. Figura 13.

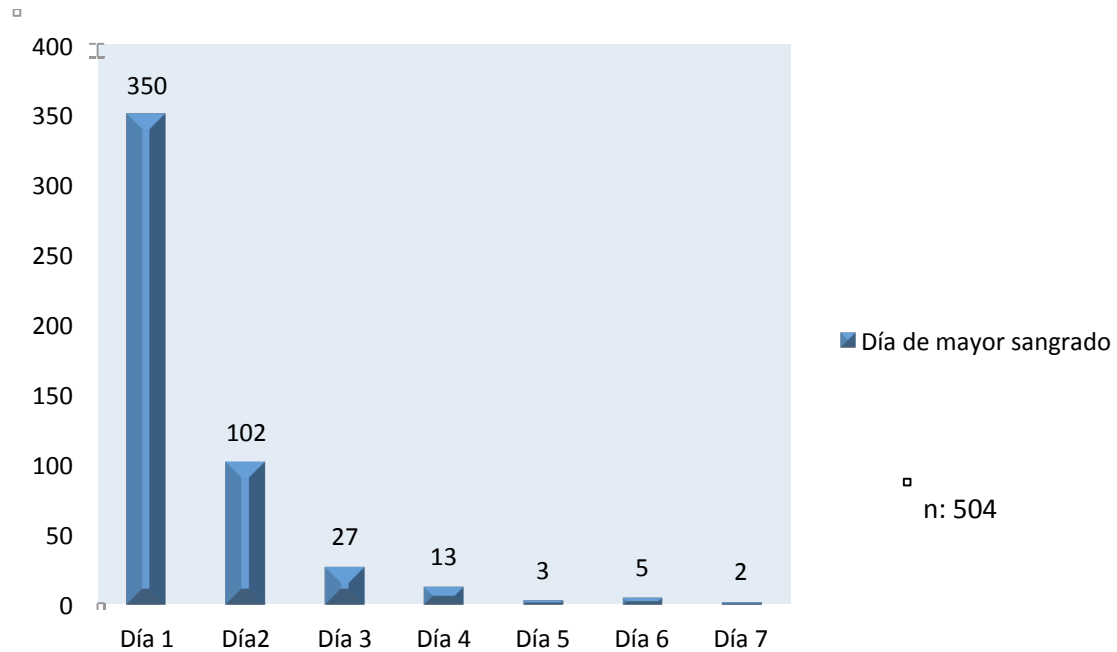


**Figura 13.** Fecha de inicio del sangrado. n: tamaño muestral.

## RESULTADOS

**DÍA DE MAYOR SANGRADO:** El 69.44% de las pacientes refiere que el día de mayor sangrado es el día 1, mientras que el 20.24% de las pacientes refiere que fue el segundo.

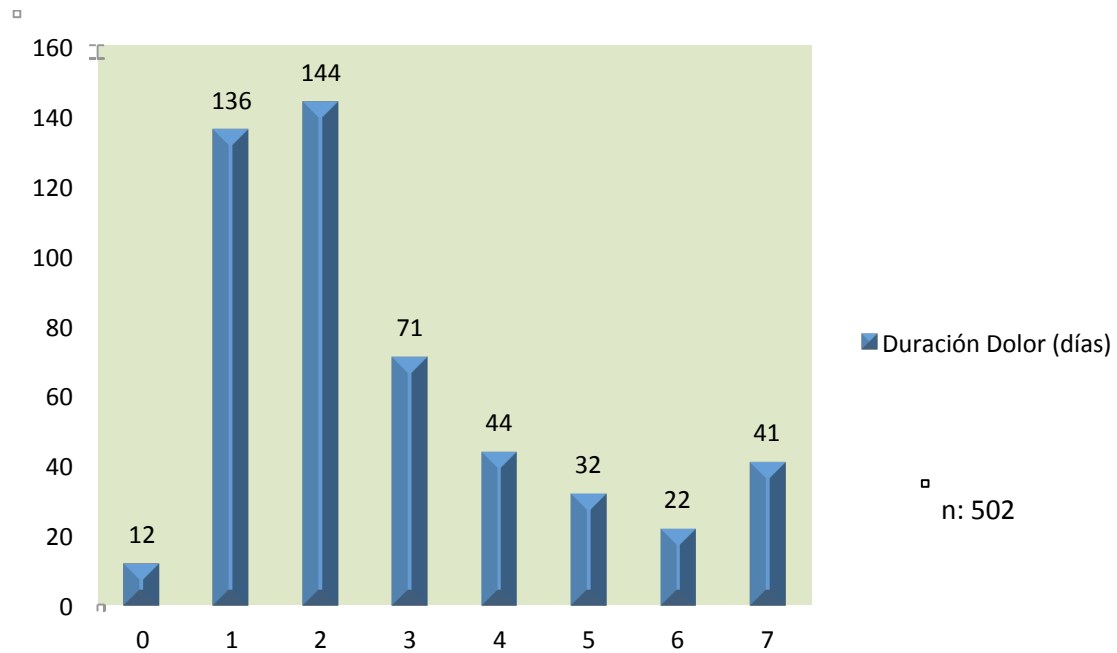
Figura 14.



**Figura 14.** Día de mayor sangrado. n: tamaño muestral.

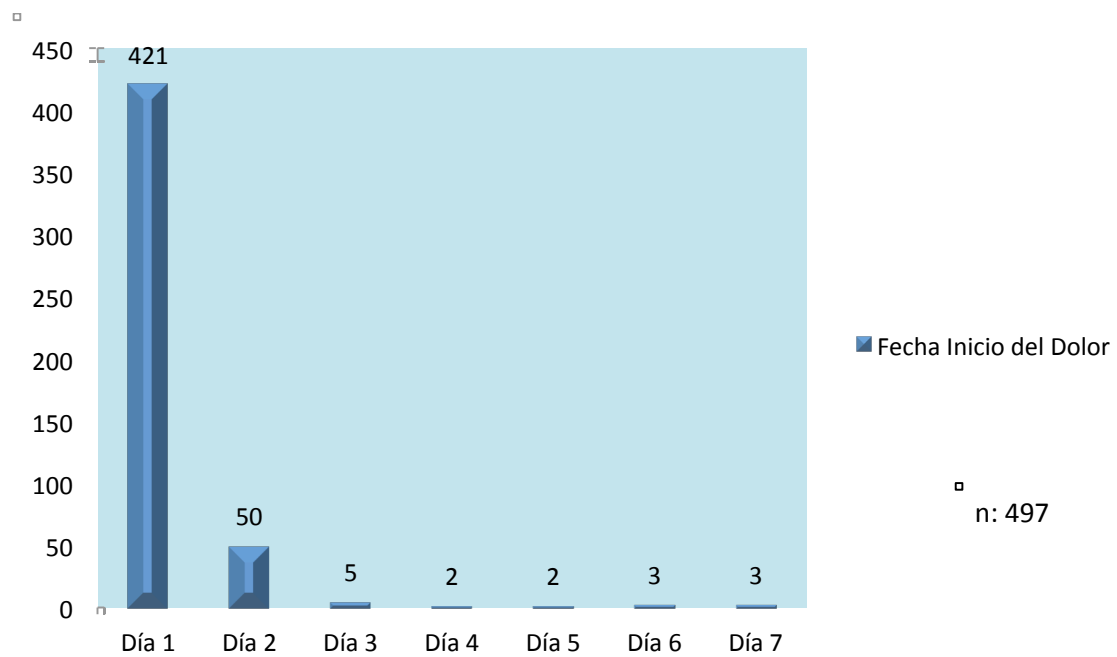
**CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR:** El 81.62% de las pacientes describe el dolor como tipo discontinuo, mientras que el 18.38% de las pacientes lo refieren como continuo.

DURACIÓN DEL DOLOR: El 28.69% de las pacientes refiere que el dolor duró dos días.



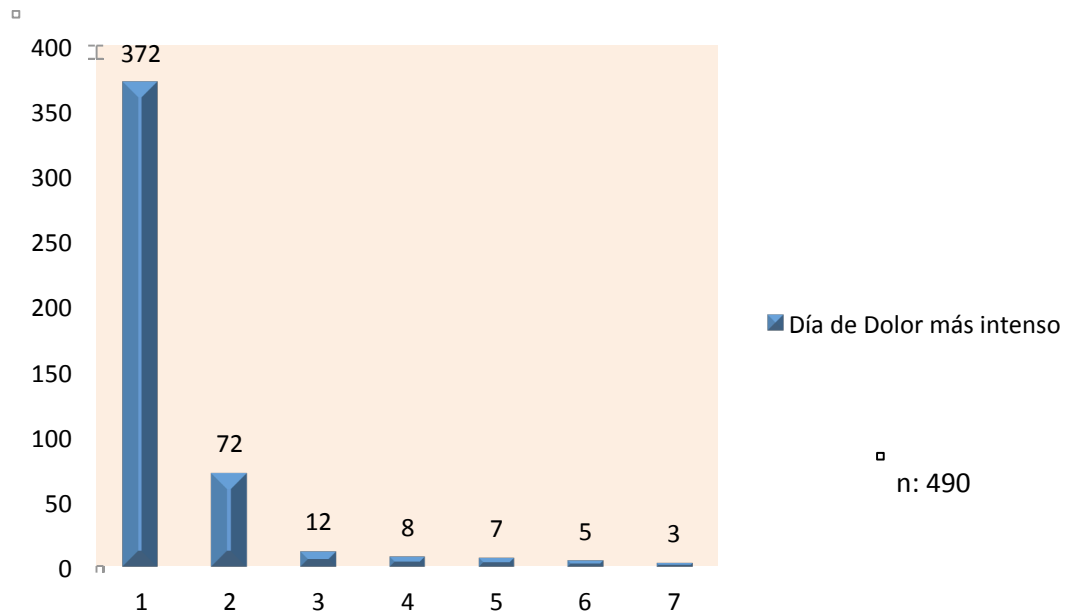
**Figura 15.** Duración del dolor. n: tamaño muestral.

FECHA DE INICIO DEL DOLOR



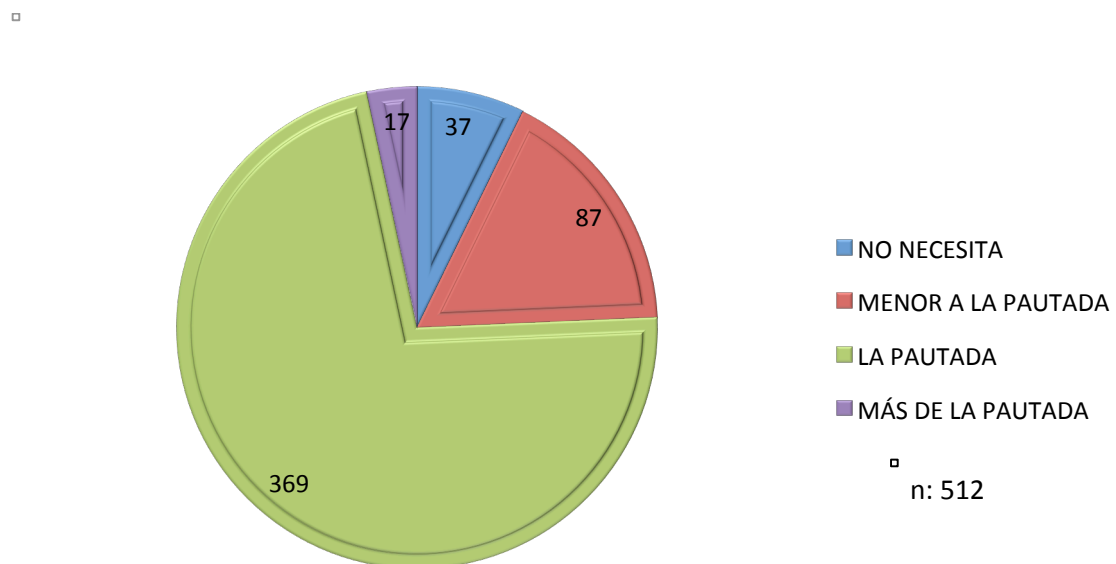
**Figura 16.** Fecha de inicio del dolor. n: tamaño muestral.

**DÍA DEL DOLOR MÁS INTENSO**



**Figura 17.** Día de dolor más intenso. n: tamaño muestral.

ANALGESIA: 475 pacientes precisaron analgesia. Como se puede ver en la figura 18, 369 tomaron la analgesia pautada, 87 refieren que tomaron menor analgesia de la pautada, y 17 pacientes precisaron mayor analgesia de la pautada.



**Figura 18.** Analgesia precisada. n: tamaño muestral.

BAJA LABORAL: 321 pacientes solicitaron la baja laboral (62.94%), frente a 189 que no la precisaron (37.06%).

ACTIVIDAD EN CASA: 305 pacientes refieren que continuaron con su actividad previa, 180 realizaron una actividad menor y 24 estuvieron encamadas.

### EXPLORACIÓN AL 7º DÍA

DOLOR AL 7º DÍA: El 90.84% de las pacientes no presentaban dolor en la exploración de la segunda visita.

SANGRADO AL 7º DÍA: En 21 pacientes el sangrado era moderado, mientras que en 233 escaso y en la mayoría, 257, ausente.

CÉRVIX AL 7º DÍA: En la mayoría de las pacientes, 83.89%, se encontró el cérvix cerrado.

HEMOGLOBINA 7º DÍA: La Hemoglobina media al 7º día fue de 12.360, con un rango que va de 8.8 g/dl a 15.6 g/dl.

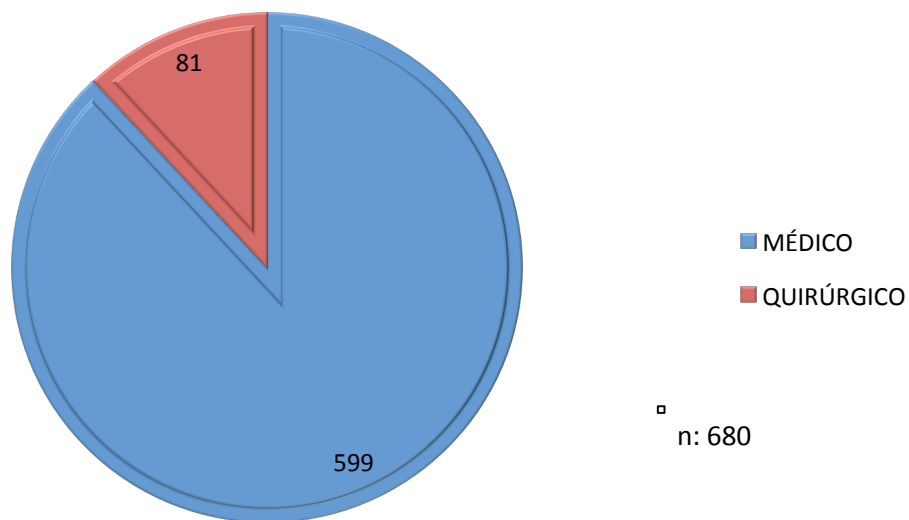
## 1.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA CONDUCTA TERAPEÚTICA

### 1.4.1. 1ª Visita:

#### TRATAMIENTO RECIBIDO EN LA PRIMERA VISITA

599 pacientes recibieron tratamiento médico, mientras que a 81 pacientes se les realizó legrado evacuador. Figura 19.

□

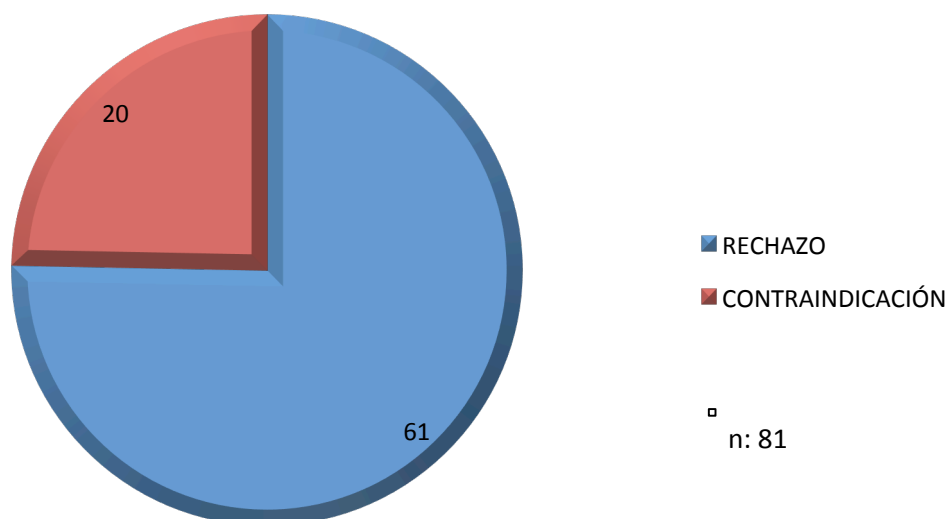


**Figura 19.** Tratamiento recibido en la 1ª visita. n: tamaño muestral.

## CAUSAS DE LEGRADO EN PRIMERA VISITA

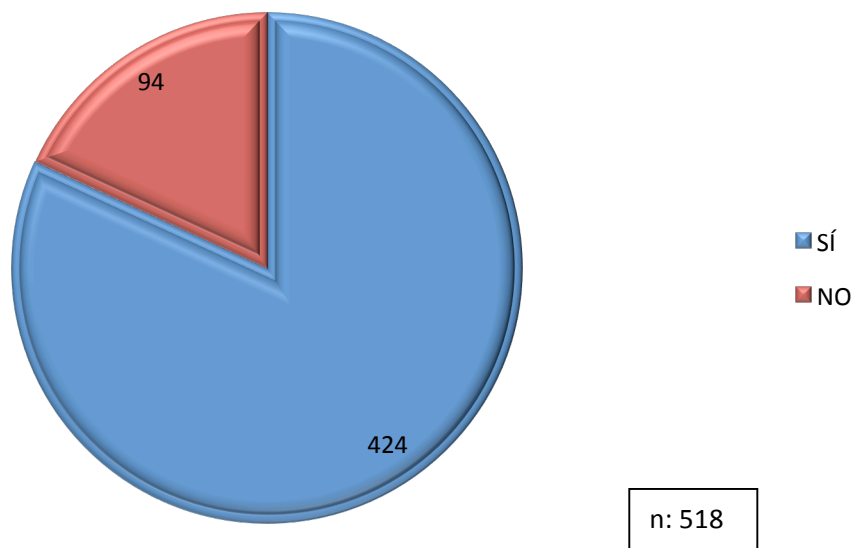
61 pacientes rechazan el tratamiento médico, y en 20 de ellas no se puede aplicar por estar contraindicado.

□



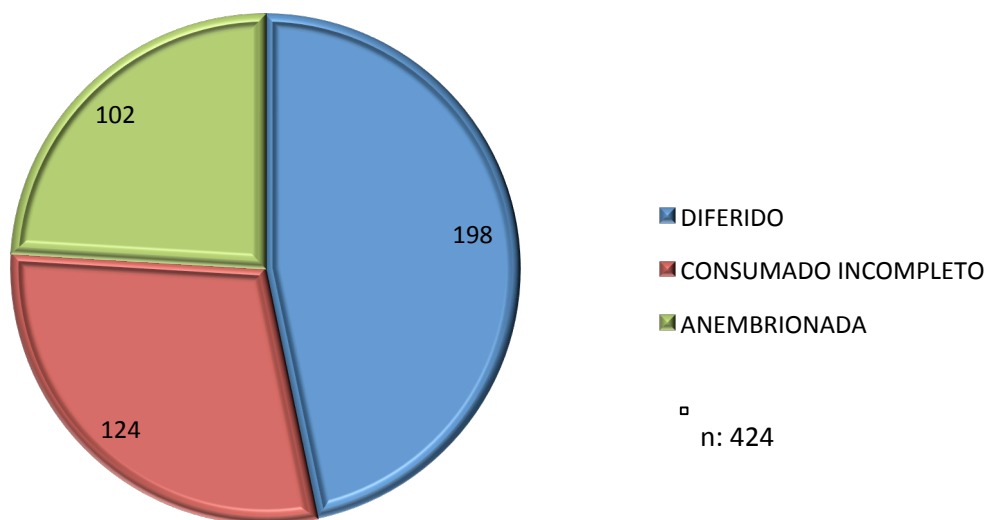
**Figura 20.** Causas de legrado en 1ª visita. n: tamaño muestral.

□

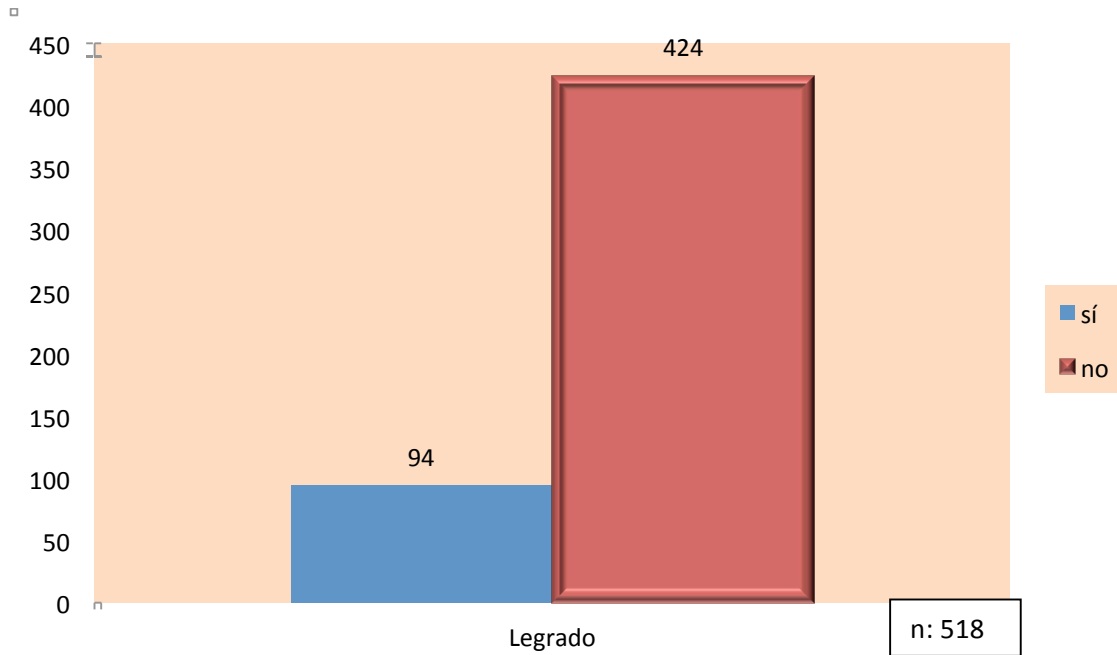


**Figura 21.** Éxito global del tratamiento médico. n: tamaño muestral.

□



**Figura 22.** Eficacia según los distintos tipos de abortos. n: tamaño muestral.



**Figura 23.** Número total de legrados realizados en pacientes que aceptaron tratamiento médico. n: tamaño muestral.

VISITAS EXTRA A URGENCIAS: Acudieron a urgencias 118 pacientes.

MOTIVO VISITA A URGENCIAS: El 58.14% de las pacientes acudieron a urgencias para control de Methergin tras terminar el tratamiento médico. El 18.60% acudieron por sangrado y el 4.65% por dolor.

## **1.5. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO**

### **1.5.1. Control entre visitas**

#### **EFECTOS SECUNDARIOS DEL MISOPROSTOL ENTRE VISITAS**

172 pacientes refieren efectos secundarios, siendo los más frecuentes los escalofríos y en segundo lugar los vómitos.

### **1.5.2. Complicaciones tratamiento médico**

Se diagnosticaron 4 pólipos coriales en pacientes que habían sido sometidas a tratamiento médico. Se realizó una transfusión en una paciente 10 días después de ser dada de alta tras el éxito del tratamiento. Asimismo se realizaron 4 legrados urgentes por metrorragia mayor a una regla el día posterior a la administración del tratamiento y otro por dolor intenso que no cedía tras analgesia intravenosa.

## **1.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES DEL LEGRADO**

### **1.6.1. 1ª Visita:**

#### COMPLICACIONES DEL LEGRADO EN 1ª VISITA

Los legrados que se realizaron en la primera visita normalmente cursaron sin incidencias, salvo 1 falsa vía, 2 re-legrados por persistencia de restos, 1 metrorragia y 1 desgarro cervical.

### **1.6.2. 2ª Visita:**

#### COMPLICACIONES DEL LEGRADO EN 2ª VISITA

No se obtuvo ninguna complicación en los legrados que se realizaron por fracaso del tratamiento médico.

### **1.6.3. 3ª Visita**

#### COMPLICACIONES DEL LEGRADO EN 3ª VISITA

No se objetivó ninguna complicación en los legrados que se realizaron por fracaso del re-tratamiento médico.

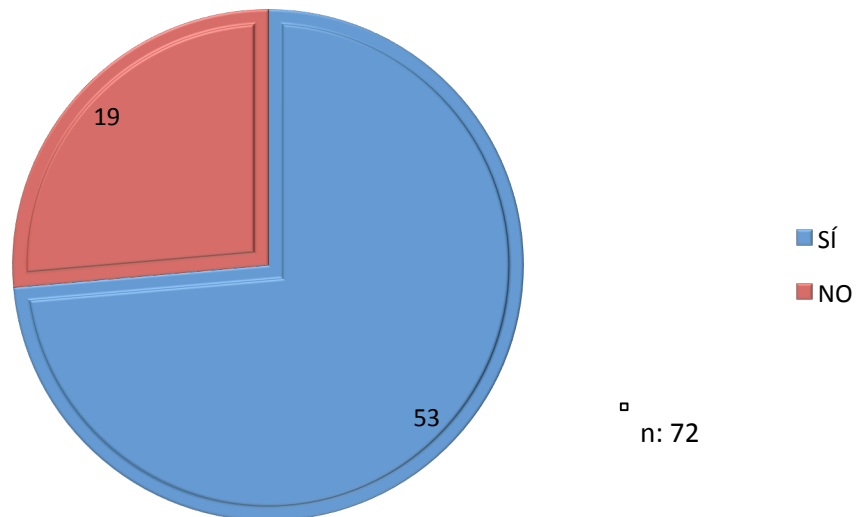
### 1.7. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRADO DE ACEPTABILIDAD DE LA PACIENTE ACERCA DEL RE-TRATAMIENTO EN 2ª VISITA

De 142 pacientes en las que fracasó el tratamiento médico, 72 aceptaron un re-tratamiento, mientras que 70 optaron por un legrado.

### 1.8. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL ÉXITO DEL RE-TRATAMIENTO MÉDICO EN LA TERCERA VISITA

De 72 pacientes que aceptaron el re-tratamiento, se obtuvo éxito en 53, y hubo que realizar legrado en 19. Figura 24.

□



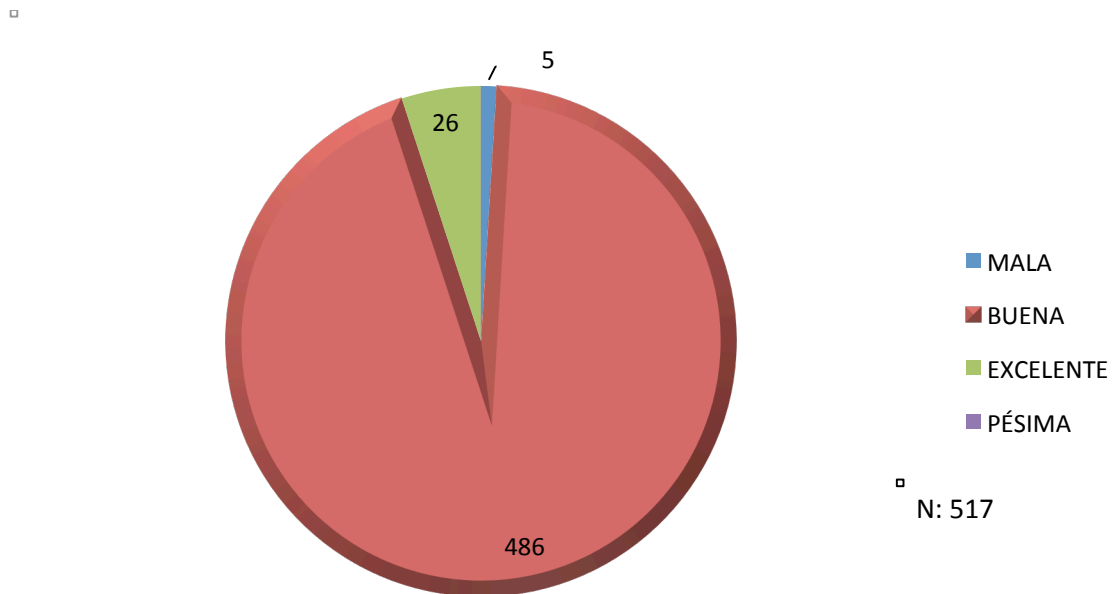
**Figura 24.** Éxito del re - tratamiento. n: tamaño muestral.

### 1.9. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRADO DE ACEPTABILIDAD DE LA PACIENTE SOBRE EL TRATAMIENTO RECIBIDO

#### 1.9.1 Análisis del grado de satisfacción:

Grado de satisfacción con el tratamiento recibido (ANEXOS 8, 9)

Al investigar el grado de satisfacción de las pacientes de nuestro hospital que han sido tratadas con el tratamiento médico, después de que respondieran la encuesta de satisfacción (ANEXO 8) se han obtenidos los siguientes resultados:



**Figura 25.** Información aportada. n: tamaño muestral.

FACILIDAD DE USO: La mayoría de las pacientes, 479, explican que el tratamiento médico es sencillo, 31 dicen que es muy fácil y 6 que es algo complejo.

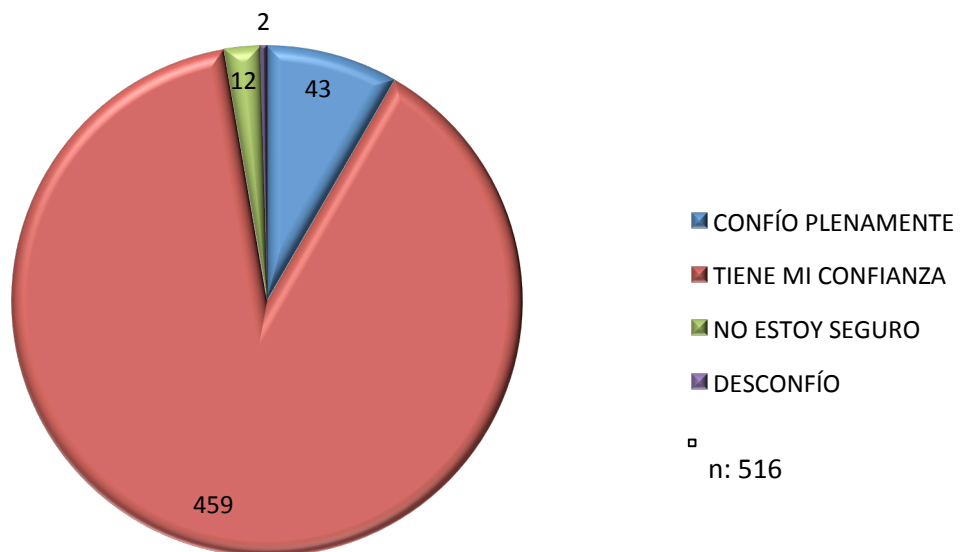
COBERTURA DE EXPECTATIVAS: En la mayoría de las pacientes, 400, se han cubierto sus expectativas.

FRECUENCIA DE LAS VISITAS: 472 pacientes consideran la frecuencia de las visitas adecuada, 24 muy frecuentes, 19 poco frecuentes y 1 infrecuente.

AFECTACIÓN SOBRE EL ESTADO DE ÁNIMO: A 382 pacientes no les afecta, a 93 les produce ansiedad, y a 39 les impide trabajar.

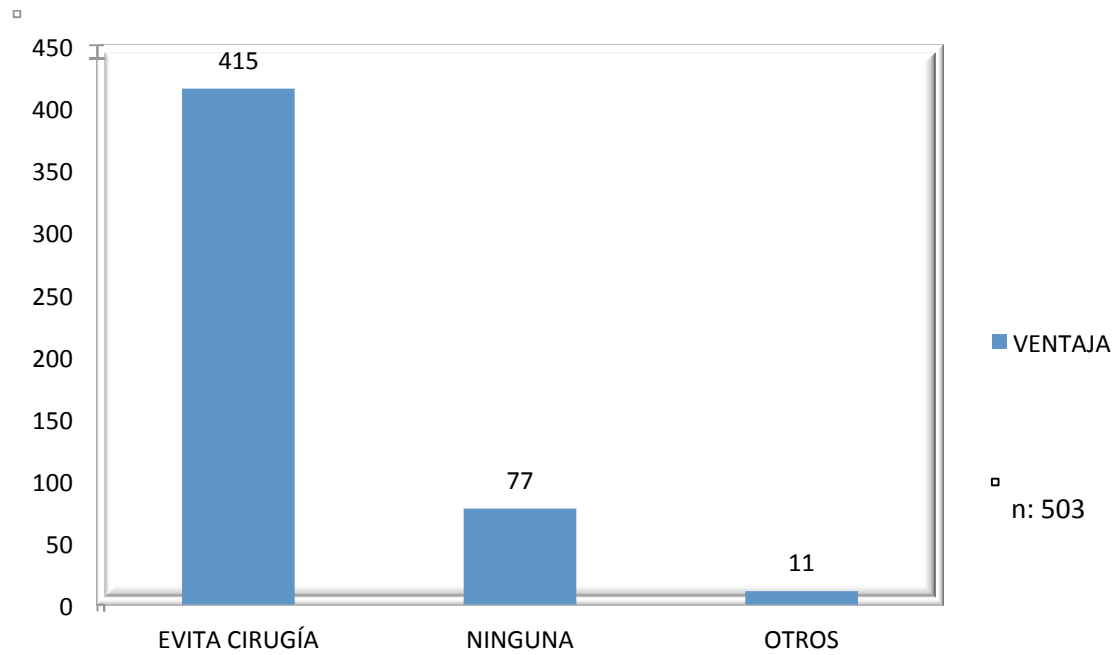
CONFIANZA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO (Figura 26)

□

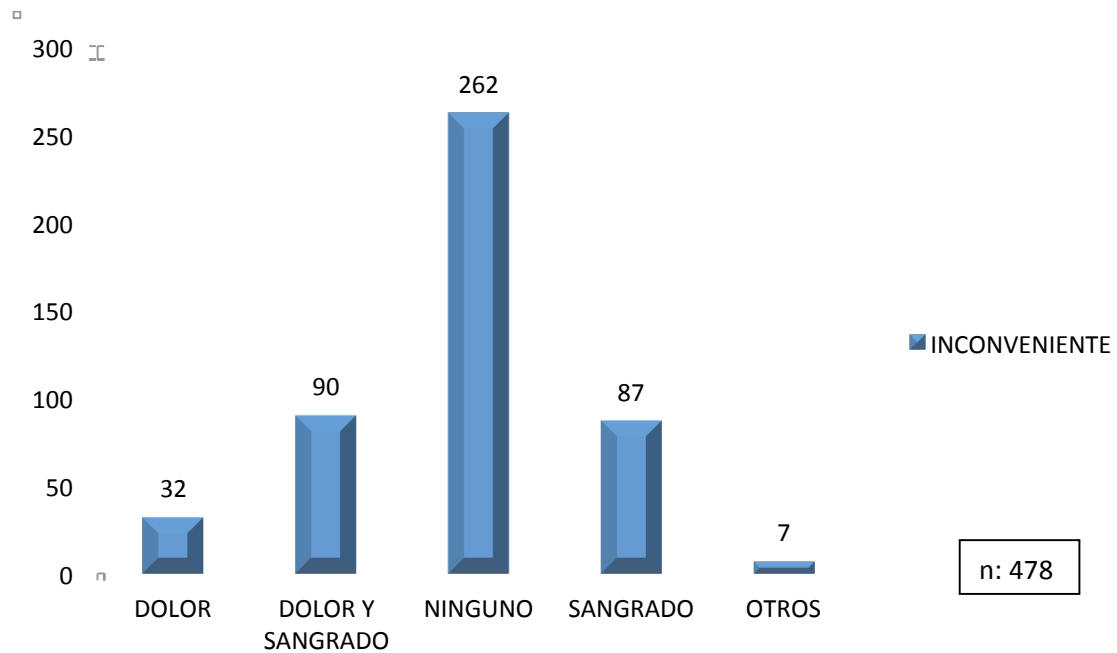


**Figura 26.** Confianza en el tratamiento médico. n: tamaño muestral.

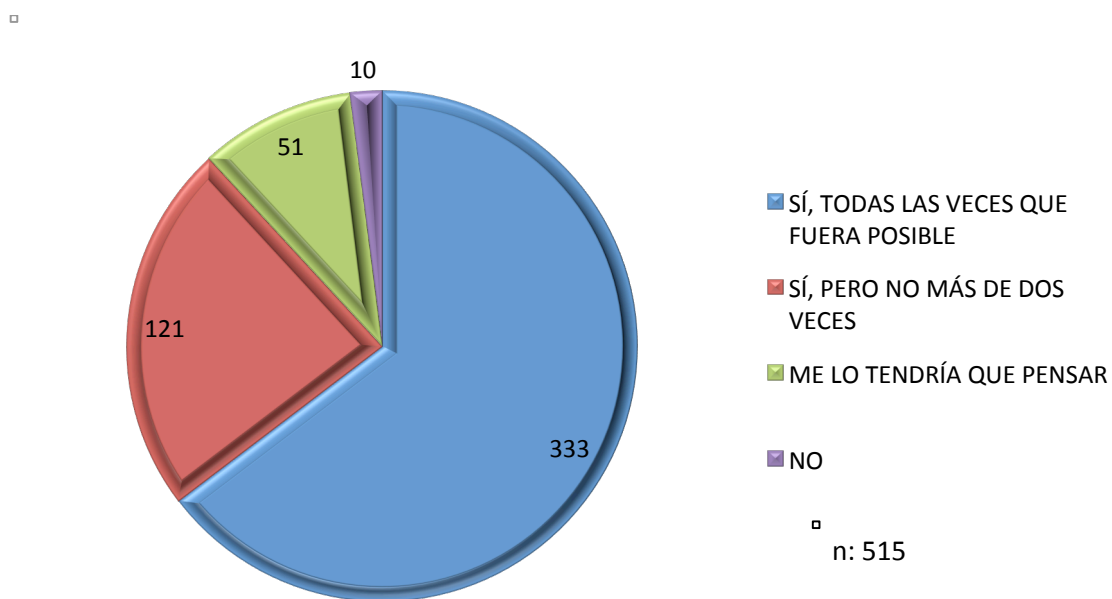
-VENTAJA E INCONVENIENTE MÁS IMPORTANTES QUE SUPONEN PARA LA PACIENTE EL TRATAMIENTO MÉDICO:



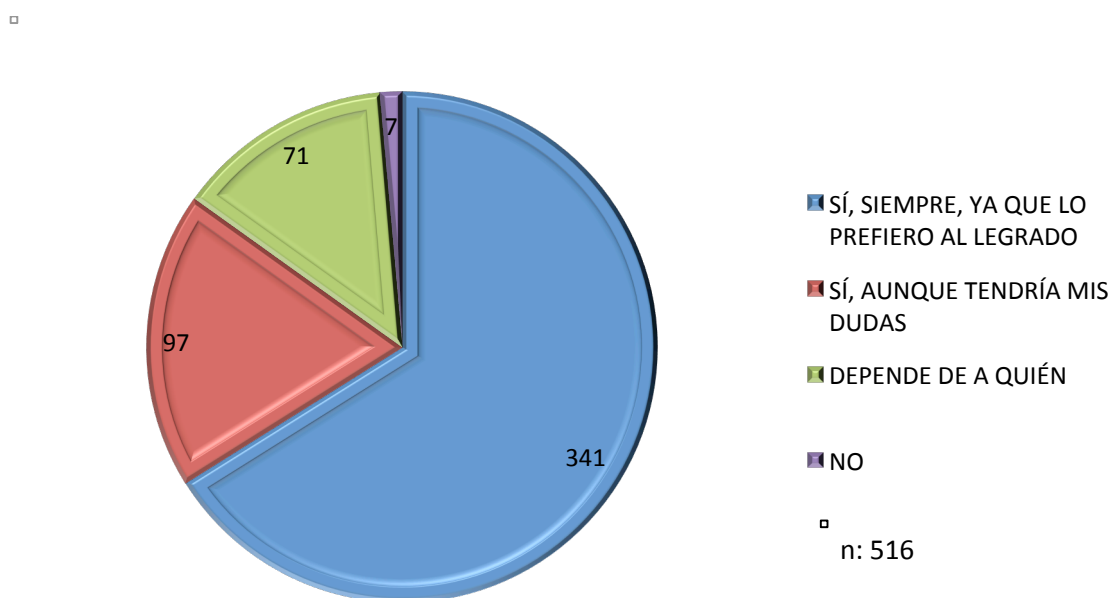
**Figura 27.** Ventaja del tratamiento médico. n: tamaño muestral.



**Figura 28.** Inconveniente del tratamiento médico. n: tamaño muestral.

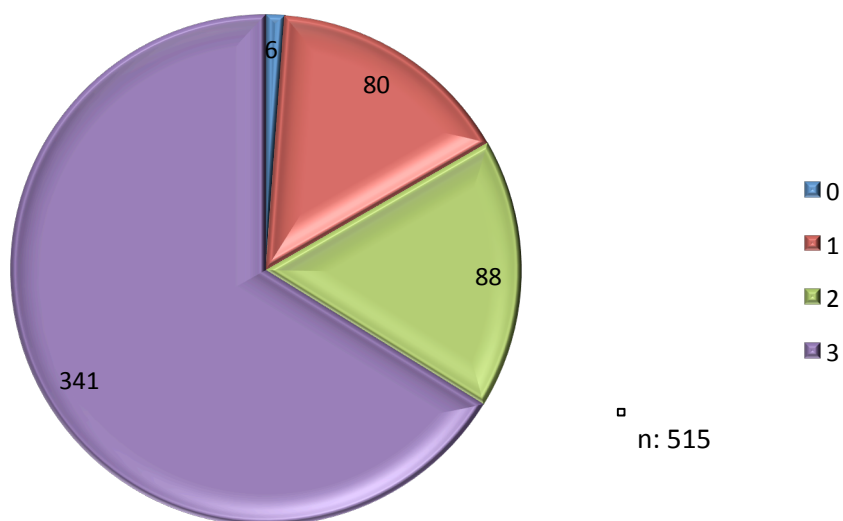


**Figura 29.** Repetición tratamiento médico. n: tamaño muestral.



**Figura 30.** Recomendación del tratamiento medico. n: tamaño muestral.

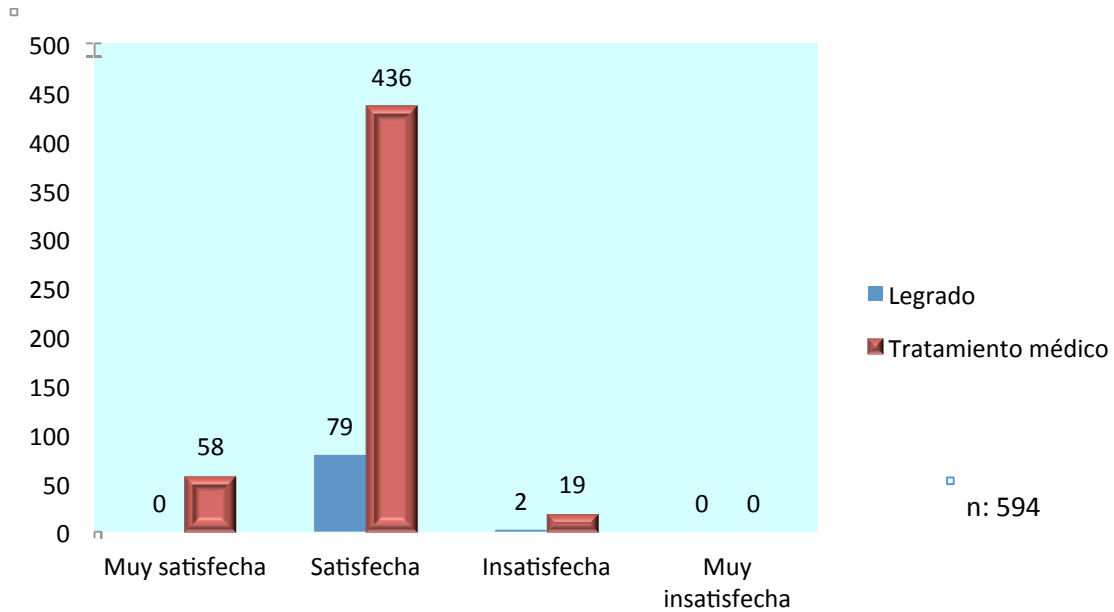
□



**Figura 31.** Puntuación tratamiento médico. n: tamaño muestral. 0: ningún punto, 1: un punto, 2: dos puntos, 3: tres puntos.

### Grado de satisfacción con el tratamiento médico o quirúrgico

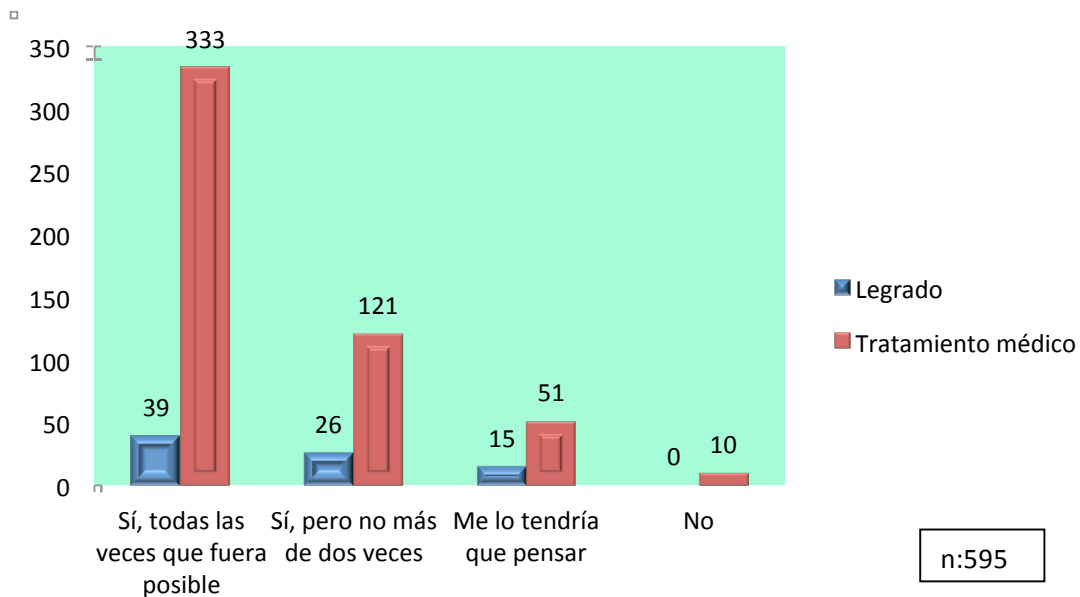
Si tenemos en cuenta por separado cada grupo de tratamiento (médico y quirúrgico), observamos que hay un mayor porcentaje de satisfacción en el sector del legrado (97.53% en el grupo del legrado vs 84.99% en el del misoprostol).



**Figura 32.** Grado de satisfacción según el tratamiento recibido en la 1ª visita. n: tamaño muestral.

**REPETICIÓN DEL MISMO TRATAMIENTO.**

Respecto a la pregunta de si repetirían el mismo tratamiento en el caso de volver a tener otro aborto espontáneo, en el caso del tratamiento médico, el 64.66 % de las pacientes lo repetiría todas las veces que fuera posible, y en el caso del legrado un 48.75%.

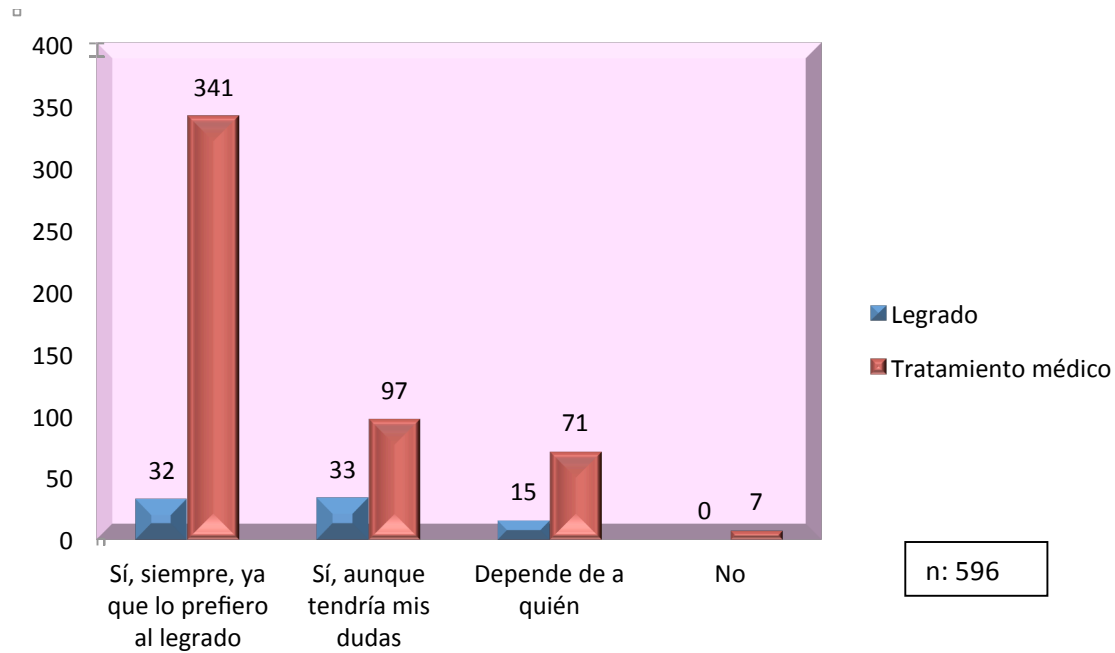


**Figura 33.** Repetición del tratamiento. Análisis en función del tratamiento inicial. n: tamaño muestral

## RECOMENDACIÓN DEL TRATAMIENTO

El 66.09% de las pacientes sometidas a tratamiento médico lo recomendarían siempre.

En el caso del legrado, este porcentaje disminuye a un 48.75%.



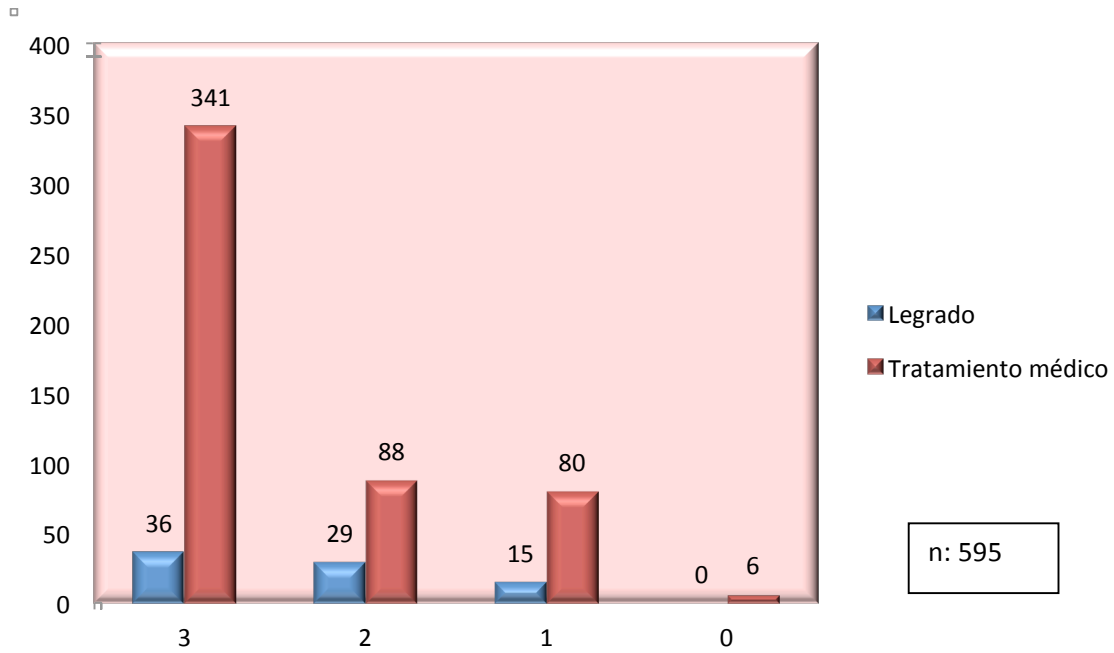
**Figura 34.** Recomendación del tratamiento. Análisis en función del tratamiento inicial.

n: tamaño muestral

## PUNTUACIÓN DEL TRATAMIENTO

El 66.21% de las pacientes a las que se les aplicó el tratamiento médico lo puntúan con un 3, mientras que en el grupo del legrado tan sólo un 45% de las pacientes le asigna un

3.



**Figura 35.** Puntuación del tratamiento. Análisis en función del tratamiento inicial.  
n: tamaño muestral.

## 2. ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE

### 2.1. SEGÚN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO MÉDICO:

No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.7769$ ) entre la edad de las pacientes que sí han respondido al misoprostol (grupo de éxito) y las que no (grupo del fracaso), encontrando que son más jóvenes las del grupo de éxito. Con respecto a la edad gestacional tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.

**Tabla 9. Edad y edad gestacional.**

	Realización de legrado	N	Media	Desviación típica	Error típ. la media
Edad p=0.776	Fracaso	90	33.74	6.72	0.70
	Éxito	401	33.52	6.66	0.33
EG p=0.213	Fracaso	77	9.84	2.05	0.23
	Éxito	351	9.54	1.91	0.10

Se ha realizado una tabla de contingencia (tabla 10) con la eficacia del tratamiento médico en función del número de cesáreas, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa (**p=0.007**) al éxito en las pacientes que no han tenido cesáreas previas.

**Tabla 10. Tabla de contingencia con el número de cesáreas previas y el éxito del tratamiento médico. Chi-cuadrado:p=0.007**

CESÁREA	Fracaso	Éxito	Total
No	76	381	457
	16.63%	83.37%	100%
Sí	18	40	58
	31.03%	68.97%	100%
Total	94	421	515

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre el haber tenido o no abortos espontáneos previos y el éxito del tratamiento médico. p=0.567.

En el caso de las IVES, se ha objetivado que el porcentaje de éxitos es mayor en las pacientes que no han tenido IVEs previos, como se puede ver en la tabla 11.

**Tabla 11. Tabla de contingencia con la existencia de IVEs previos.**

**Chi-cuadrado:  $p=0.011$ .**

IVE	Fracaso	Éxito	Total
No	70	361	431
	16.24%	83.76%	100%
Sí	23	59	82
	28.05%	71.95%	100%
Total	93	420	513

Se ha encontrado que en las pacientes que tienen más de un legrado el éxito del tratamiento médico es mayor, con una  $p=0.031$ . Tabla 12.

**Tabla 12. Tabla de contingencia con la existencia o no de legrados previos y el éxito del tratamiento médico. Chi-cuadrado:  $p=0.031$ .**

LEGRADO	Fracaso	Éxito	Total
0	52	280	332
	15.66%	84.34%	100%
1	34	100	134
	25.37%	74.63%	100%
>1	6	40	46
	13.04%	86.96%	100%
Total	92	420	512

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el éxito del tratamiento médico y el antecedente de partos previos.  $p=0.989$ .

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la nacionalidad de la paciente y el éxito del tratamiento médico.  $p=0.113$ .

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de estudios y el éxito del tratamiento médico.  $p= 0.792$ .

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el éxito del tratamiento médico y el que la paciente haya controlado la gestación.  $p=0.999$ .

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el conocimiento de la gestación y el éxito del tratamiento con misoprostol.  $p= 0.209$ .

En las pacientes que presentan en la primera visita un diagnóstico ecográfico de aborto consumado incompleto se ha objetivado un mayor éxito del tratamiento médico, seguido de los abortos diferidos y en tercer lugar las gestaciones anembrionadas.  **$p=0.030$** . Tabla 13.

**Tabla 13. Tabla de contingencia entre el diagnóstico ecográfico en la 1ª visita y el éxito del tratamiento médico. Chi-cuadrado:  $p=0.030$**

TIPO DE ABORTO	Fracaso	Éxito	Total
ACI	15	124	139
	10.79%	89.21%	100%
AD	51	198	249
	20.48%	79.52%	100%
GA	28	102	130
	21.54%	78.46%	100%
Total	94	424	518

Se ha encontrado relación estadísticamente significativa (Tabla 14) entre el valor numérico de la medida tomada en el examen ecográfico en el caso del aborto consumado incompleto y la eficacia del tratamiento médico.  $p=0.007$ .

**Tabla 14. Valor numérico del examen ecográfico en la 1ª visita. LME: línea media endometrial; CRL: longitud céfalo-raquídea; SG: Saco gestacional.  $p=0.007$**

Medición ( mm)	Realización de legrado	N	Media	Desviación típica	Error típ. la media
LME $p= 0.007$	Fracaso	15	22	5.49	0.26
	Éxito	117	19	4.62	1.73
CRL	Fracaso	47	9.6	6.98	0.82
	Éxito	186	9.95	6.64	0.55
SG	Fracaso	27	26	12.12	1.39
	Éxito	99	25	12.18	0.69

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 15) entre la presencia de dolor en la exploración del primer día y el éxito del tratamiento médico.

**p= 0.022.**

**Tabla 15. Tabla de contingencia entre el dolor a la exploración el primer día y el éxito del tratamiento médico. Chi-cuadrado: p=0.022**

DOLOR PRIMER DÍA	Fracaso	Éxito	Total
No	77 20.59%	297 79.41%	374 100%
Sí	17 11.89%	126 88.11%	143 100%
Total	94	423	517

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el estado del cérvix y el éxito del tratamiento. p=0.105

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 16) entre el sangrado de la exploración del primer día y el éxito del tratamiento médico, siendo mayor el éxito en aquellas pacientes con sangrado escaso y moderado. **p=0.001**

**Tabla 16. Tabla de contingencia entre el sangrado en la exploración del primer día y el éxito del misoprostol. Chi-cuadrado:  $p=0.001$**

SANGRADO PRIMER DÍA	Fracaso	Éxito	Total
Ausente	42 28.19%	107 71.81%	149 100%
Escaso	41 13.95%	253 86.05%	294 100%
Moderado	11 14.86%	63 85.14%	74 100%
Total	94	423	517

En aquellas pacientes que refieren un sangrado continuo se ha objetivado un porcentaje de éxito mayor.  $p=0.001$ . Tabla 17.

**Tabla 17. Tabla de contingencia entre las características del sangrado y el éxito del tratamiento con misoprostol. Chi-cuadrado:  $p= 0.001$**

CARACTERÍSTICAS SANGRADO	Fracaso	Éxito	Total
Continuo	20 10.10%	178 89.9015	198 100%
Discontinuo	69 22.04%	244 77.96%	313 100%
Total	89	422	511

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el día de inicio del sangrado y el éxito del tratamiento médico.  $p= 0.459$ .

## RESULTADOS

Tanto en las pacientes en las que fracasó el tratamiento médico como en las que fue exitoso el día de mayor sangrado fue el primero.  $p=0.129$

Se ha objetivado que en las pacientes que puntúan un 6 o más en la EVA (Tabla 18) el éxito del tratamiento médico es mayor.  $p= 0.0481$

**Tabla 18. Intensidad del dolor y éxito del tratamiento médico.  $p=0.0481$**

	Realización de legado	N	Media	Desviación típica	Error típ. de la media
Intensidad del dolor	Fracaso	65	5	3.38	0.26
	Éxito	285	6	3.021	-0.35

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las características del dolor y el éxito del misoprostol.  $p= 0.477$ .

En aquellas pacientes que refieren que el dolor duró más de dos días (Tabla 19) se ha objetivado mayor porcentaje de éxitos, con  $p= 0.018$ .

**Tabla 19. Tabla de contingencia entre la duración del dolor y el éxito del tratamiento médico. Chi-cuadrado:  $p=0.018$**

DURACIÓN DOLOR	Fracaso	Éxito	Total
<2 días	61	231	292
>2 días	26	184	210
Total	87	415	502

## RESULTADOS

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la fecha de inicio del dolor y el éxito del tratamiento.  $p=0.400$ .

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre el día de dolor más intenso y el éxito del tratamiento.  $p=0.593$ .

Se ha objetivado que en las pacientes que toman la analgesia pautada (Tabla 20) el éxito del tratamiento médico es mayor.  $p= 0.005$ .

Tabla 20. Tabla de contingencia entre la analgesia pautada y el éxito del misoprostol. Chi-cuadrado:  $p=0.005$

ANALGESIA	Fracaso	Éxito	Total
= pautada	50 13.55%	319 86.45%	369 100%
>pautada	5 29.41%	12 70.59%	17 100%
<pautada	23 26.44%	64 73.56%	87 100%
Total	78	395	473

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que solicitan baja laboral y un mayor éxito del tratamiento médico.  $p= 0.225$ .

Con respecto al nivel de actividad en casa y el éxito del tratamiento, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.  $p= 0.861$ .

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia de dolor al 7° día y el éxito del tratamiento.  $p= 0.250$ .

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el sangrado del 7° día y el éxito del tratamiento.  $p=0.286$ .

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el estado del cérvix al 7° día, abierto o cerrado, y el éxito del tratamiento.  $p=0.955$ .

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de efectos secundarios y el éxito del tratamiento médico.  $p=0.664$ .

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 21) entre el no acudir a urgencias y el éxito del tratamiento médico.  $p= 0.020$ .

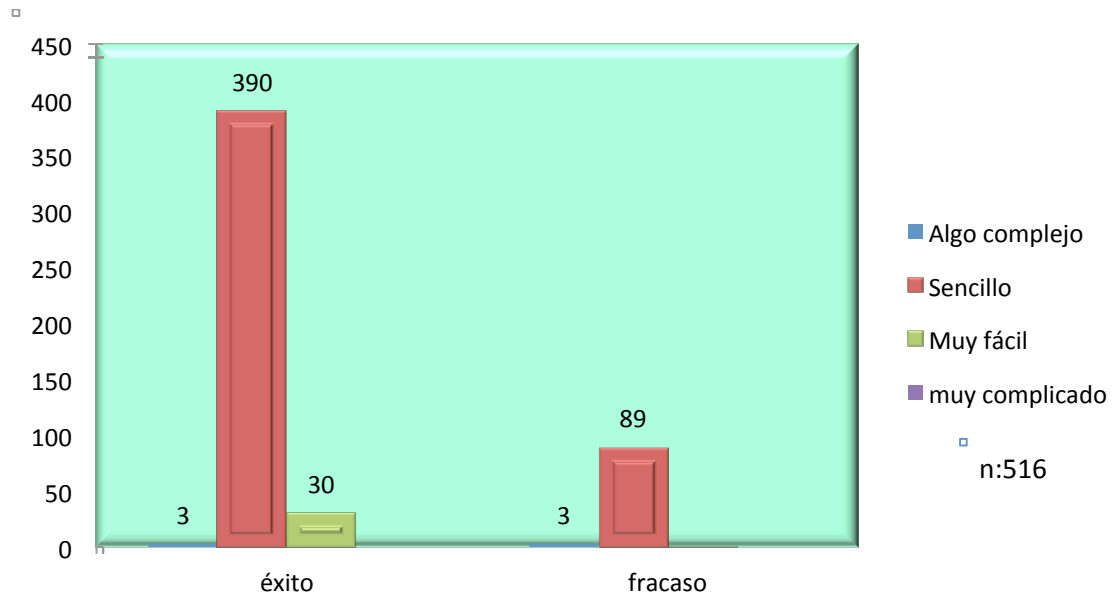
**Tabla 21. Tabla de contingencia entre las visitas a urgencias y el éxito del tratamiento médico. Chi-cuadrado:  $p=0.020$**

VISITA A URGENCIAS	Fracaso	Éxito	Total
No	64 16%	336 84%	400 100%
Sí	30 25.42%	88 74.58%	118 100%
Total	94	424	518

**2.2. SEGÚN EL GRADO DE SATISFACCIÓN**

**2.2.1. Facilidad de uso:**

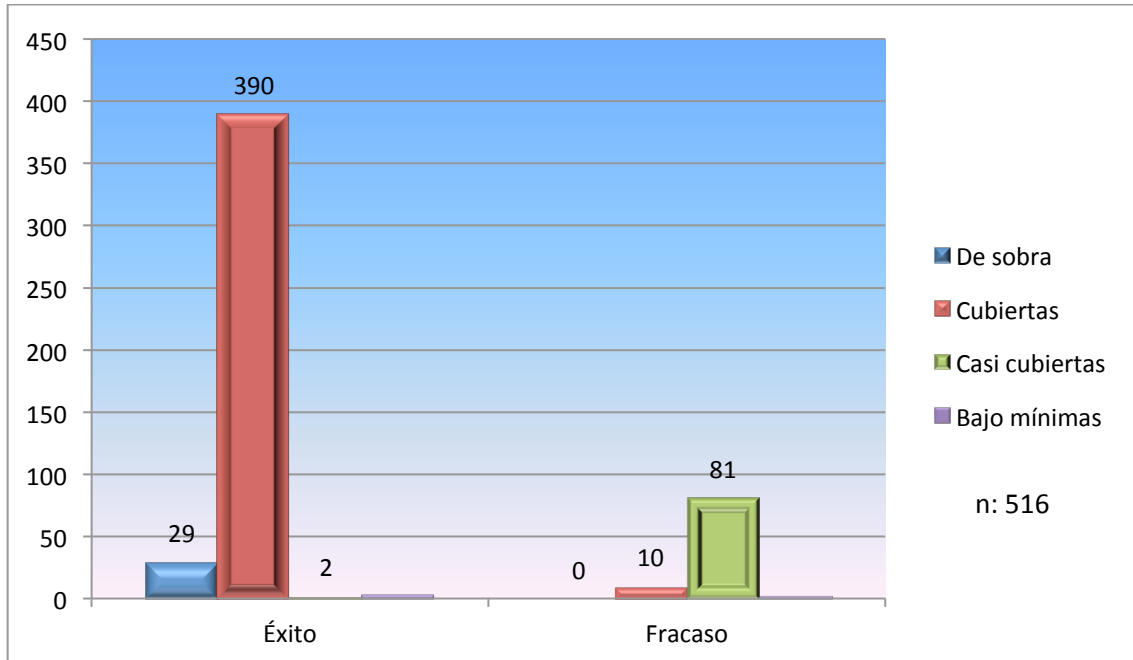
Se ha objetivado, figura 36, que en aquellas pacientes que describen que el tratamiento es muy fácil y sencillo que el éxito es mayor.  $p= 0.012$ .



**Figura 36.** Gráfico que muestra la relación entre la facilidad del tratamiento y el éxito del tratamiento.  $p= 0.012$  n: tamaño muestral

## 2.2.2. Cobertura de expectativas:

En las pacientes en las que el tratamiento ha sido exitoso, se han visto cubiertas sus expectativas con respecto al tratamiento médico. Figura 37.



**Figura 37.** Relación entre la cobertura de las expectativas y el éxito del tratamiento.  $p < 0.05$ . n: tamaño muestral.

## 2.2.3. Frecuencia de las visitas:

Las pacientes en las que el tratamiento es más exitoso, describen la frecuencia de las visitas como adecuada.  $p < 0.05$ .

## 2.2.4. Afectación en estado de ánimo:

Las pacientes en las que el éxito del tratamiento médico es mayor, consideran que éste no les influye en su estado de ánimo.  $p < 0.05$

### **2.2.5. Grado de satisfacción:**

Existe relación estadísticamente significativa entre el grado de satisfacción de la paciente y el éxito del tratamiento médico, estando satisfechas o muy satisfechas.

**p< 0.05**

### **2.2.6. Confianza en el tratamiento médico:**

El grado de confianza en el tratamiento médico es mayor en las pacientes en las que fue exitoso. **p<0.05**

### **2.2.7. Repetición de tratamiento médico:**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el éxito del tratamiento y su repetición, **p<0.05**.

### **2.2.8. Recomendación de tratamiento médico:**

En las pacientes en las que el éxito es mayor, se ha encontrado que recomendarían siempre el tratamiento médico, ya que lo prefieren al legrado. **p<0.05**.

### **2.2.9. Puntuación tratamiento médico:**

Se ha objetivado una puntuación mayor en aquellas pacientes en las que el tratamiento médico ha sido exitoso. **p<0.05**.

## 3. ESTUDIO DE COSTES

### 3.1. Resultados



**Figura 38.** Resultados tratamiento médico.

El precio de cada uno de los tratamientos se recogen en las siguientes tablas. (Tablas 22 y 23).

**Tabla 22. Coste medio directo de legrado**

Tratamiento	PRECIO EN EUROS
Aborto con dilatación y legrado	1360 €

**Tabla 23. Coste medio directo del tratamiento con misoprostol**

Tratamiento médico	PRECIO EN EUROS
Urgencia con ecografía, hemograma, grupo	92.03 €
Misoprostol (4 comprimidos)	0.72 €
Visita programada el 7º día con ecografía y hemograma	86 €
Total	178.75 €

Las mujeres en las que fracasó el tratamiento médico (Tabla 24) y necesitaron tratamiento quirúrgico, los gastos del proceso se elevaron. En estas pacientes el manejo terapéutico supuso un gasto de 1445.72€.

**Tabla 24. Coste medio en pacientes con fracaso del tratamiento médico.**

	PRECIO EN EUROS
Coste medio directo de tratamiento PGE1	178.75€
Coste medio directo de legrado (Descontar del coste medio directo de legrado el gasto de urgencia con ecografía, hemograma y grupo ya incluido en el coste medio directo de tratamiento con misoprostol)	1360€ -93.03€
Total	1445.72€

## RESULTADOS

Si la paciente acepta un re-tratamiento (Tabla 25) a los 178.75€ del primer tratamiento médico, hay que sumarle 86€ (visita programada al 14º día con ecografía y hemograma) y 0.72€ de los 4 comprimidos de misoprostol, por lo que un re-tratamiento cuesta: 265.47€.

Tabla 25. Coste medio de re-tratamiento médico

	PRECIO EN EUROS
Coste medio directo de tratamiento PGE1	178.75€
Visita 14º día con ecografía y hemograma	86€
4 comprimidos de misoprostol	0.72€
Total	265.47€

Tabla 26. Coste medio de paciente con fracaso de segundo tratamiento médico

	PRECIO EN EUROS
Coste medio directo dos tratamientos	265.47€
Coste medio directo de legrado (Descontar del coste medio directo de legrado el gasto de urgencia con ecografía, hemograma y grupo ya incluido en el coste medio directo de tratamiento con misoprostol)	1360€ -93.03€
Total	1532.44€

**Tabla 27. Resumen costes tratamiento médico**

	nº pacientes	Coste/paciente	Coste total
Éxito tratamiento médico	371	178.75€	66316.25€
Pacientes que necesitaron legrado tras primer tratamiento	75	1445.72€	108429€
Pacientes con re-tratamiento	72	265.47€	19113.84€
Pacientes que necesitaron legrado tras re-tratamiento	19	1532.44€	2916.36€
Visitas extras a urgencias	118	86€	10148€
TOTAL			206923.45€/518pacientes

Si se consideran todos estos aspectos y se hace una media del gasto medio del tratamiento médico con las visitas extras a urgencias, e incluyendo los 5 legrados realizados antes de completar el tratamiento médico (1 por dolor que no cede con analgesia y 4 por metrorragia mayor a una regla), el coste medio por paciente sería de 399.46€, y por tanto la reducción de coste del tratamiento médico en relación con el quirúrgico sería del 71%.

**Tabla 28. Coste promedio**

Coste promedio esperado con la opción de tratamiento quirúrgico como primera opción	1360€/paciente
Coste promedio esperado con la opción de tratamiento médico como primera opción, retratamiento y visitas extras	399.46€/paciente
Ahorro por paciente (diferencias de costes de las dos alternativas)	960.54€/paciente

El estudio llevado a cabo tiene en cuenta los gastos directos generados en ambas estrategias terapéuticas, evidenciándose una disminución importante del coste en el manejo médico frente al quirúrgico. También deben de considerarse los gastos indirectos, principalmente las pérdidas de productividad por el tiempo de trabajo perdido. En el grupo de pacientes sometidas a tratamiento médico el porcentaje de pacientes que requirió baja laboral fue del 62.94%. Todas las pacientes que se sometieron a legrado solicitaron la baja laboral durante las primeras 24-48 h, como en cualquier otro procedimiento quirúrgico.

Si sólo tenemos en cuenta las pacientes en las que es exitoso el tratamiento médico, se produce un ahorro de 496.253€, como puede verse en la tabla 29.

**Tabla 29. Ahorro total producido en pacientes en las que el tratamiento médico es exitoso.**

Éxito (nº pacientes)	Coste 1 Tratamiento Médico: 178.75€ 2 Tratamientos Médicos: 265.47€	Coste Legrado: 1360€
Primer tratamiento: 371	66.316€	504.560€
Re-tratamiento: 53	14.069€	72.080€
Total: 424	80386€	576.640€
	Ahorro tratamiento médico: 496.253€	

## **DISCUSIÓN**

### 1. CONSIDERACIONES SOBRE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **Edad**

Los dos grupos de nuestro estudio (grupo de tratamiento médico y grupo de tratamiento quirúrgico), no presentaron diferencias en cuanto a la edad de las pacientes, mostrando una media de 33 años (con un rango que va de 26 a 40 años). Analizando la literatura existente relacionada con nuestro tema, se encuentran valores muy parecidos en todas las poblaciones de estudio.

La explicación a este hecho es que la edad es fundamental para la incidencia del aborto espontáneo, debido a que ésta aumenta a medida que también lo hace aquella. Un estudio británico realizado en 1.2 millones de embarazos demostró que el riesgo de tener un aborto espontáneo aumentaba según los diferentes grupos etarios: entre los 20-24 años del 11.1%, entre los 25-29 del 11.9%, entre los 30-34 años del 15%, entre los 35-39 años del 24.6%, y entre los 40-44 años del 51%, objetivándose a partir de los 45 años una incidencia muy superior, de hasta el 93.4%<sup>182</sup>.

- **Nivel de estudios**

El nivel de estudios no muestra diferencias en los dos grupos de pacientes, objetivándose un 36.40% de las pacientes con estudios universitarios, un 32.36% el bachillerato, el 26.29% estudios básicos y tan sólo un 4.94% no tenía estudios.

Pocos trabajos acerca del manejo médico de las pérdidas reproductivas recogen esta variable, y además están realizados en países desarrollados, como EEUU<sup>183</sup>. Donde el grupo mayoritario de las pacientes como en nuestro estudio, manifiesta ser universitarias. No se ha encontrado ninguna investigación realizada en lugares con pocos recursos donde se tenga en consideración la formación académica de las mujeres.

- **Subtipo de aborto espontáneo**

En las pacientes de nuestro trabajo, el diagnóstico ecográfico más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue el aborto diferido (47.98%), seguido por el aborto consumado incompleto (26.97%), y en tercer lugar la gestación anembrionada o huevo huero (25.05%). Estos datos coinciden con los del ensayo randomizado de Demetroulis y colaboradores en el Reino Unido<sup>184</sup>, en el cual el aborto diferido fue el más diagnosticado en el momento de la inclusión en la investigación. Asimismo en el estudio de Petrou el 77% de las pacientes fueron diagnosticadas de aborto diferido frente al 23% de los abortos consumados incompletos<sup>185</sup>.

Los datos presentados anteriormente corresponden a estudios realizados en países desarrollados, los cuales no concuerdan con los obtenidos en países menos como Tanzania<sup>186</sup>, Mozambique<sup>187</sup>, o Burkina Faso<sup>121</sup>, en los cuales la mayoría de las pacientes son diagnosticadas de abortos consumados incompletos. Este diagnóstico podría ser debido a que en pocos centros sanitarios de primer nivel disponen de ecografía, motivo por el cual la muerte embrionaria precoz se podría diagnosticar raramente<sup>188</sup>. También podría ser debido a que los abortos “poco seguros” se realizan de modo desproporcionado en estos países, y al ser abortos autoinducidos o ser realizados en servicios de profesionales poco cualificados, una parte importante de ellos quedan como incompletos<sup>189</sup>.

- **Edad gestacional**

Con respecto a la edad gestacional, los resultados son homogéneos, en el grupo de tratamiento médico se objetivó una media de 9 semanas y seis días, y en el caso del legrado de 10 semanas y 6 días. Coinciden con la media de edad gestacional de la mayoría de estudios acerca del misoprostol; por ejemplo en el estudio de Ayres de

Campo y colaboradores en Portugal<sup>190</sup> en el que la media de la edad gestacional de las pacientes fue de 9,8 semanas. Lo mismo sucede con el estudio realizado en Londres de Demetroulis y colaboradores<sup>184</sup>, con 10 semanas de media y en el de Pang y colaboradores en Hong Kong<sup>191</sup>.

Estos hallazgos pueden ser debido por una parte, a que, por lo general el 85% de las pérdidas reproductivas precoces se producen antes de la 12ª semana de embarazo<sup>164</sup>, y por otra desde el punto de vista metodológico, ya que en estos estudios, al igual que en el nuestro, se estableció el límite de edad gestacional en 12 semanas.

- **Antecedentes Obstétricos**

Los datos son muy similares en los dos grupos de nuestro estudio (tratamiento médico y quirúrgico), siendo el perfil de la paciente más frecuente, primigesta, nulípara, sin abortos ni legrados previos. Distintos autores muestran las mismas características en su serie (Pang y colaboradores<sup>191</sup>, Shewekerela<sup>186</sup> o Herabutya y cols.<sup>192</sup>). Sin embargo en el estudio de Demetroulis y colaboradores<sup>184</sup>, el 70% de las pacientes habían tenido  $\geq 1$  parto frente al 30% de nulíparas.

Respecto a las variables comentadas, en nuestro trabajo sólo se ha encontrado relación estadísticamente significativa con el éxito del tratamiento médico para:

5. Cesáreas previas: se observa que las pacientes que no tienen cesáreas previas, responden mejor al misoprostol (83.37% en pacientes sin cesárea previa y 68.97% en pacientes con cesárea anterior,  $p=0.007$ ).
6. Interrupciones voluntarias del embarazo previas: hay una tendencia estadísticamente significativa al éxito en pacientes que no tienen IVEs previos. (83.76% frente a un 71.95%,  $p= 0.011$ )

- Tipos de abortos: se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de abortos y el éxito del tratamiento, siendo mayor en las pacientes con abortos consumados incompletos (89.21%), seguido de los abortos diferidos (79.52%), siendo el porcentaje de éxito menor en las gestaciones anembrionadas (78.46%).

Estos resultados coinciden con los del ensayo randomizado de Zhang y colaboradores, donde se pone de manifiesto que las pacientes con una gestación anembrionada tienen una tasa de éxito del tratamiento médico menor que los otros subtipos de aborto espontáneo (93% de éxito en las pacientes con aborto consumado incompleto, 88% en el caso del aborto diferido y 81% en aquellas con huevo huero,  $p=0.02$ )<sup>183</sup>.

## **2. CONSIDERACIONES SOBRE EL PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO CON MISOPROSTOL**

- Vía de administración del misoprostol**

La biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, disminuyendo lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo 240 minutos después de la administración<sup>63,193,194</sup>. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables hasta seis horas después de la administración.

Los resultados de los estudios disponibles muestran que la vía vaginal permite que el misoprostol se mantenga con niveles séricos elevados durante más tiempo que si se usa

por vía oral, cuando se administran preparados comerciales originalmente desarrollados para uso por esta última vía<sup>63</sup>. Este hecho es debido a que en la vía vaginal no se produce el primer paso hepático, evitando que una buena parte del misoprostol sea inmediatamente metabolizado en el sistema porta.

La mayor biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal podría ser la explicación de por qué esta vía es más eficaz que la oral.

Esto se constata en un estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico de 1168 pacientes de hasta 9 semanas de gestación, a las que se dividió en dos grupos, según el misoprostol, un día después de la mifepristona, se administrara vía oral o vaginal. Se obtuvieron unas tasas de aborto completo del 95% para el misoprostol oral y del 99% para el vaginal ( $p=0.001$ )<sup>195</sup>.

Acordes a estos resultados son los datos de otros ensayos que demuestran que dosis mayores por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal<sup>196,197</sup>.

Buscando esta mayor eficacia, hemos optado por la vía vaginal para la administración del misoprostol en nuestro estudio; no obstante, se ha de decir que el consenso es casi unánime, y así se ha constatado en la literatura existente<sup>194,195,198</sup>, de que el misoprostol vía vaginal tiene una eficacia clínica mayor que la vía oral. Según algunos estudios las pacientes prefieren el misoprostol oral<sup>199</sup>, a pesar de que los efectos secundarios de esta última vía son mayores<sup>200-204</sup>.

- **Dosis de misoprostol**

La dosis de misoprostol establecida en nuestro protocolo ha sido de 800µgr, pudiendo repetir esta dosis a la semana en caso de fracaso.

Nos hemos basado en una revisión de estudios del misoprostol en el tratamiento del aborto incompleto que muestra una tasa variable de eficacia con un rango de dosis que va de 400 a 1200 $\mu$ gr. La dosis más ensayada ha sido 600 $\mu$ gr. Pero se observó que regímenes repetidos de 800 $\mu$ gr mostraban una tasa de éxito ligeramente superior<sup>113,114,125</sup>.

Para el aborto consumado incompleto, la dosis propuesta por la Organización Mundial de la Salud es de 600  $\mu$ gr de misoprostol vía oral, ya que se ha comprobado que es la menor dosis efectiva, con resultados casi tan eficientes como un legrado- aspiración con esta misma indicación<sup>205,206,207,208</sup>. Pero para el aborto retenido, se ha objetivado que aumentando la dosis a 800 $\mu$ gr y usando la vía vaginal se mejora la tasa de éxito<sup>207,209,210</sup>.

En el protocolo del Hospital Clínico San Carlos se ha decidido aplicar una misma pauta (800 $\mu$ gr dosis única, pudiendo repetir a la semana en caso de fracaso, vía vaginal) en todos los casos de aborto espontáneo, sin hacer distinción entre incompleto o retenido, para facilitar el entrenamiento y aplicación del tratamiento en nuestro medio, el cual está sometido a una gran presión asistencial; a lo que se añade que el aumento de los efectos secundarios ocasionado por esta mayor dosis (800  $\mu$ gr vs 600  $\mu$ gr), no es valorable a la vista de los resultados de la bibliografía existente<sup>109,121,184,191</sup>.

- **Humidificación de los comprimidos antes de su aplicación**

Los estudios farmacocinéticos<sup>63</sup> muestran que cuando se añade agua al comprimido de misoprostol administrado vía vaginal, los niveles séricos permanecen elevados durante más tiempo, hasta seis horas después de la administración, por lo que se determina que la absorción aumenta en esta situación.

Esto último concuerda con los estudios que hablan de que los comprimidos no se disuelven en todas las mujeres que reciben misoprostol vía vaginal<sup>211,212</sup>.

Posiblemente, de esta observación empírica sea la costumbre de muchos clínicos de humedecer los comprimidos antes o después de su introducción en la vagina, y así se ha recomendado en nuestro estudio, humedeciendo previo a su administración los comprimidos con 0.5 a 1 ml de agua o suero fisiológico para facilitar su disolución.

Aunque se ha observado un pequeño aumento en la concentración sanguínea del fármaco cuando se le agrega agua, parece que esto no tiene implicación clínica significativa. Así lo demuestran Guilles y colaboradores en un ensayo donde participaron 80 pacientes con aborto espontáneo, a las que se dividió en dos grupos, grupo 1 (se les aplicó el misoprostol vaginal previamente humedecido con solución salina) y grupo 2 (sin humedecer), y se obtuvo una tasa de éxito (diagnóstico de aborto completo) del 83% y 87% respectivamente ( $p=0.59$ )<sup>166</sup>.

Dado que los comprimidos de misoprostol se han de disolver en el pH ácido del estómago, la solubilidad del fármaco administrado vaginalmente debería ser mejor administrada. Un estudio que simuló este ambiente, humedeciendo el comprimido con soluciones ácidas antes de administrarse vía vaginal, no encontró diferencias en su efecto clínico<sup>212</sup>

De todos modos, lo más probable es que éste sea un detalle a considerar solamente cuando se administren vía vaginal productos comerciales del misoprostol desarrollados originalmente para uso oral, lo que representa aún la mayor parte de los casos. Por ejemplo, Brasil y Perú eran los únicos países que tenían misoprostol preparado para uso vaginal, registrado y disponible en el mercado; recientemente el laboratorio Bial

Industrial Farmacéutica ha comercializado misoprostol en comprimidos vaginales de 25 y 200 µgr (Misofar®) en España.

- **Profilaxis antibiótica**

La profilaxis antibiótica de rutina en el tratamiento del aborto espontáneo (médico o quirúrgico) no es necesaria según muestra la literatura existente, por ello no la aplicamos en nuestro protocolo.

Una revisión de la Cochrane evaluando la profilaxis antibiótica sistemática antes de la evacuación uterina quirúrgica del aborto incompleto, demostró que no había evidencia suficiente para aplicar cobertura antibiótica de forma rutinaria, siendo el juicio clínico el que debe decidir en cada caso<sup>213</sup>.

De hecho, se han encontrado en la literatura tasas muy bajas de infección como complicación del tratamiento del aborto espontáneo. Un estudio en el Reino Unido que compara el tratamiento médico, quirúrgico y el manejo expectante de la interrupción espontánea del embarazo, encontró una tasa de infección muy baja y similar en el seguimiento al 10º-14º día entre 1200 mujeres asignadas a uno de esos regímenes: tratamiento quirúrgico: (3%), conducta expectante: (3%) y misoprostol: (2%) (RR=0.7 con un intervalo de confianza del 95% para el tratamiento quirúrgico vs médico)<sup>108</sup>.

The Food and Drug Administration (F.D.A.) tampoco aporta información suficiente para recomendar el uso profiláctico del antibiótico. Los informes de sepsis fatales son muy raros, 1/100.000, y normalmente han sido secundarios a *Clostridium sordelli*.

Asimismo, se ha de tener en cuenta que el uso de antibiótico profiláctico puede conllevar un riesgo de efectos adversos importantes, como reacciones alérgicas severas.

A su vez, la administración de la profilaxis antibiótica puede estimular el crecimiento de bacterias resistentes a antibióticos.

Tampoco se conoce qué antibiótico ni qué régimen es el más efectivo.

Por ello, el examen clínico y la historia clínica, continúan siendo métodos fiables para determinar la administración o no del antibiótico.

- **Confirmación del éxito del misoprostol**

- ✓ Herramienta diagnóstica

Se ha utilizado la ecografía para confirmar el diagnóstico de aborto completo (éxito del tratamiento con misoprostol).

La mayoría de los ensayos iniciales con misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo se han realizado en zonas con recursos, y por tanto, dependientes de la ecografía como herramienta diagnóstica.

Aunque también se han realizado estudios en países menos desarrollados donde la ecografía es menos accesible. Por ejemplo, en un estudio de Moldavia y Madagascar, el uso de la ecografía fue limitado, con un seguimiento ecográfico en menos del 3% de los casos en Madagascar y alrededor del 30% de las ocasiones en Moldavia<sup>214</sup>.

Una revisión de los datos recogidos en cinco países de pocos recursos, halló que la ecografía se empleaba como método diagnóstico en la primera visita en el 30% de las pacientes, y que en menos del 5% de los casos se utilizó la tecnología para confirmar el aborto completo. (Blum J, unpublished análisis 2008).

Las tasas de seguridad y eficacia de estos estudios fueron altas, demostrando que el tratamiento con misoprostol se puede aplicar con seguridad en pacientes sin ser necesaria la confirmación ecográfica.

Por tanto, existe evidencia de que la ecografía no es indispensable en el protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo<sup>215,216</sup>. A pesar de esto, los centros sanitarios que ofertan el tratamiento deberían de disponer de instalaciones con personal entrenado y equipado para el manejo de las posibles complicaciones (embarazo ectópico no diagnosticado, sangrado abundante y retención de restos no evacuados).

### ✓ Criterio de éxito

Uno de los principales problemas de los ensayos publicados sobre el tratamiento médico es la definición de éxito.

Los estudios del tratamiento médico, con tasas de éxito que suelen exceder el 95%<sup>217</sup>, no tienen en cuenta el grosor endometrial en su definición: lo que han visto es que en las pacientes en las que desaparece el saco gestacional, es probable que no requieran ninguna intervención. Por este motivo se podría explicar la alta tasa de éxito. Asimismo Reynolds y colaboradores establecen la ausencia del saco gestacional en la ecografía transvaginal como criterio para definir el éxito, documentando que se asocia a tasas más altas de éxito a corto y largo plazo, así como con síntomas leves y autolimitados en los días siguientes al tratamiento<sup>173</sup>

Creinin<sup>172</sup> sostiene que no se puede establecer una relación directa entre el grosor endometrial y la necesidad o no de legrado en las pacientes con aborto espontáneos tratadas con misoprostol, debiendo ser los signos y síntomas clínicos más que el grosor endometrial los que deben determinar las decisiones terapéuticas.

En otros estudios<sup>124,218</sup> se confirma que la mayoría de las pacientes con un grosor endometrial menor de 30 mm después del tratamiento médico completan la expulsión de los restos de modo espontáneo y sin problemas.

Hay autores que determinan el punto de corte del grosor endometrial  $\leq 15$  mm de características homogéneas (sin evidenciar restos que distorsionen la línea media endometrial) como criterio de éxito, ya que se ha visto que este criterio no se asocia a complicaciones graves ni a corto ni a largo plazo y no necesita intervenciones posteriores<sup>169-177</sup>. Por el contrario un punto de corte menos exigente (30 mm), podría enmascarar un saco gestacional colapsado aún retenido. Por este motivo, en nuestro protocolo se ha aplicado este criterio para valorar la eficacia del misoprostol.

### **3. CONSIDERACIONES SOBRE LA EFICACIA DEL TRTAMIENTO MÉDICO**

En nuestro estudio se ha obtenido una tasa de éxito del tratamiento médico del 81.85%.

En los estudios publicados, el rango de éxito del misoprostol varía del 13 al 100%, con una media de aproximadamente el 92% (tabla 29).

**Tabla 29. Eficacia del misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo, según vía de administración, dosis y tiempo de espera. µg: microgramos; n: tamaño muestral.**

<b>Autor</b>	<b>Vía</b>	<b>Dosis (µg)</b>	<b>Veces</b>	<b>T obser.</b>	<b>Éxito (%)</b>	<b>n</b>
<b>De Jorge 1995<sup>219</sup></b>	Oral	400	1	12 h	13%	50
<b>Chung 1999<sup>117</sup></b>	oral	400	4	24 h	51%	635
<b>Pang 2001<sup>191</sup></b>	oral	800	2	24 h	64%	95
<b>Demetrioulis 2001<sup>184</sup></b>	vag	800	1	8-10 h	93%	80
<b>Bohm 2005<sup>220</sup></b>	vag	400	1	7 días	81%	126
<b>Gronlund 2002<sup>221</sup></b>	vag	400	1	8 días	90%	78
<b>Bagratee 2004<sup>222</sup></b>	vag	600	2	7 días	100%	104
<b>Moodliar 2005<sup>223</sup></b>	vag	600	1	7 días	91.5%	94
<b>Zhang 2005<sup>207</sup></b>	vag	800	2	8 días	84%	491
<b>Tang 2003<sup>209</sup></b>	subl	600	1	7 días	85.7%	80
<b>Tang 2006<sup>224</sup></b>	subl	600	3	7 días	92%	180
<b>Ngoc 2005<sup>225</sup></b>	oral	600	1	7 días	94.6%	300
<b>Phupong 2004<sup>210</sup></b>	oral	600	1	7 días	86%	100
<b>Ngoc 2004<sup>226</sup></b>	oral	800	2	10 días	94.6%	300
<b>Blanchard 2004<sup>227</sup></b>	vag	600	1	14 días	66%	169
<b>Shelly 2005<sup>228</sup></b>	vag	400	1	14 días	80%	40
<b>Ngai 2001<sup>229</sup></b>	vag	400	3	15 días	100%	59
<b>Week 2005<sup>207</sup></b>	oral	600	1	14 días	93%	317

Como se aprecia en la tabla 29, la tasa de éxito, definida como vaciamiento uterino completo, parece depender más del tiempo de espera para obtener el efecto, que de la dosis o vía de administración<sup>188</sup>.

Las tasas de éxito aumentan cuando el tiempo de espera es de hasta 7 a 10 días, y parecen no mejorar aunque se continúe esperando hasta el 14<sup>a</sup> ó 15<sup>a</sup> día. Por este motivo, se recomienda un intervalo de 7 a 10 días antes de evaluar el éxito del tratamiento médico y considerar la opción de legrado evacuador si todavía quedan restos intrauterinos<sup>230,231</sup>, siendo este criterio el que se ha empleado en nuestro protocolo.

Los primeros estudios acerca del uso del misoprostol para el tratamiento médico, usaron un rango amplio de dosis (de 400 µgr a 1200 µgr) y diferentes vías de administración (oral, vaginal, sublingual, etc), mostrando tasas variables de eficacia (3-66%)<sup>191,219,232,233</sup>. Estos resultados tan dispares, podrían ser debidos a las pautas de dosis, puesto que varían ampliamente, así como la definición clínica de éxito. Asimismo, a veces la valoración de los resultados fueron confundidos debido a una evaluación clínica prematura, realizada el primer día de tratamiento.

Ejemplo de esto, es el estudio de Chung y colaboradores, que incluía a 225 mujeres con aborto espontáneo tratadas con dosis repetidas de 400 µgr de misoprostol oral. La evaluación se realizó con ecografía a las 48 h después del tratamiento<sup>233</sup>. La relativamente baja tasa de éxito (66%) podría ser debido al corto intervalo entre la primera dosis del misoprostol y la evaluación ecográfica.

Estudios posteriores, con criterios de inclusión y exclusión más estrictos, probaron que una dosis oral de 600 µgr en más de 1000 mujeres<sup>121,122,186,187</sup> obtenía una tasa de éxito del 91-99%. En la mayoría de los casos, la evacuación uterina completa se confirmó

usando sólo un criterio clínico. Sólomente uno de los cuatro estudios publicados (en Burkina Faso) aplicando este régimen requirió en su protocolo que se comprobara la vacuidad uterina mediante ecografía.

En lo relativo a la medicación combinada, Groulund y colaboradores han puesto de manifiesto que al añadir mifepristona no aumenta la tasa de éxito (74% de éxito en el grupo tratado con mifepristona y misoprostol, 71% de éxito en el grupo del misoprostol sólo)<sup>221</sup>.

Para terminar, comentar que autores con experiencia en el tratamiento médico sugieren que la tasa de éxito aumenta cuando el equipo de profesionales tiene confianza y experiencia en el manejo del misoprostol para esta indicación<sup>224</sup>.

#### **4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MISOPROSTOL**

Los efectos secundarios importantes del misoprostol en el tratamiento médico son muy poco frecuentes, ya que la literatura muestra que el sangrado vaginal y el dolor en hipogastrio son efectos esperados en relación al proceso terapéutico.

Efectos secundarios esperables del misoprostol incluyen calambres, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea y rash cutáneo.

El sangrado vaginal, como se ha comentado anteriormente, es común y normalmente dura dos semanas, con spotting que puede prolongarse hasta la siguiente menstruación. En cinco ensayos randomizados controlados (n=1484), las pacientes comentaron que tuvieron un sangrado mayor que una regla e igual a una regla en un número significativamente mayor que tras el legrado-aspiración<sup>121,122,186,187,225</sup>. Sin embargo en

ambos grupos se registró una duración de sangrado leve o spotting a continuación del misoprostol como del tratamiento médico.

En nuestro estudio el 49.22 % de las pacientes refiere un sangrado mayor a una regla y el 29.80 % igual a una regla durante las primeras 24 - 48 h, siendo posteriormente un sangrado discontinuo (6.25%). Con el legrado, el mayor volumen de sangrado se objetiva durante la realización del mismo, por lo que sólo el médico objetiva este sangrado más intenso. Sin embargo, en el caso del misoprostol, el sangrado se inicia o se intensifica tras su administración y es la paciente quien observa este fenómeno.

Pocos efectos secundarios adversos importantes (incluyendo transfusión sanguínea y anemia) se han documentado en la bibliografía. En nuestro estudio la diferencia estimada de los niveles de hemoglobina entre el inicio y el final del tratamiento muestra una pérdida sanguínea poco relevante (diferencia de media de hemoglobina=0.8 gr/dl), los cuales están en consonancia con los resultados de otros autores, quienes informan de una disminución media de hemoglobina de 0.7gr/dl<sup>179</sup> y de 0.5 gr/dl<sup>178,179</sup>.

Otros efectos secundarios del misoprostol, como ya se ha comentado anteriormente, incluyen el dolor en hipogastrio, calambres, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos, autolimitándose en pocas horas<sup>234</sup>.

En estudios que comparan el legrado-aspiración con 600 µgr de misoprostol vía oral para el tratamiento del aborto consumado incompleto, en el grupo del tratamiento médico, un 15% al 94% de las pacientes refieren dolor abdominal, del 56% al 95% calambres, del 5% al 33% náuseas y vómitos, del 5% al 85% escalofríos, fiebre del 0.4% al 2% y fiebre con escalofríos del 3.8% al 15%<sup>109,121,186,187,225</sup>.

En otros estudios con dosis de misoprostol de 800 µgr, las pacientes refirieron dolor abdominal en el 10% al 95% de los casos, calambres en el 67.5%, náuseas en el 7.3% al 45%, vómitos en el 2.1% al 15%, y fiebre en el 11.5% al 25%<sup>166,184,191</sup>.

En nuestro estudio se han encontrado los siguientes efectos secundarios: rash 0.58%, escalofríos 70.93% y vómitos en el 43.60% de las pacientes.

Normalmente el dolor en hipogastrio es más fuerte que el de una menstruación normal. Se emplean analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), para que ceda el dolor y sin afectar al éxito del tratamiento<sup>235,236,237</sup>.

Los calambres referidos por las pacientes comienzan en las primeras horas, aunque pueden aparecer a los 10 minutos de la administración del misoprostol.

La diarrea se registró hasta en el 51% de las pacientes en las que se administró misoprostol en un estudio que comparó el legrado-aspiración con el misoprostol<sup>109</sup>.

Los escalofríos son un efecto secundario frecuente del misoprostol, normalmente son transitorios y disminuyen después de 24 horas.

La fiebre no es tan común y no siempre indica infección. Se puede usar antipirético para disminuir la temperatura.

También se ha objetivado rash cutáneo tras administrar misoprostol, aunque este efecto no se ha recogido en la literatura en relación con el misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo, sí para el aborto médico y en otras indicaciones<sup>234</sup>. No se necesita ninguna intervención, aunque se podría administrar un antihistamínico.

Con respecto a los efectos secundarios del régimen oral versus sublingual, en un estudio realizado en Moldavia-Madagascar no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre los dos grupos. Dos terceras partes de las pacientes referían dolor abdominal sin diferencias entre los dos grupos: 62.2% oral y 67.3% sublingual. Con respecto al sangrado tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas: 24% y 26% en el régimen oral y sublingual respectivamente. Otros efectos secundarios objetivados con menor frecuencia fueron cefalea (1%), mareo y debilidad (1%)<sup>214</sup>.

Pang y colaboradores compararon los efectos adversos del misoprostol oral versus vaginal, encontrando un aumento de la incidencia en la vía oral, aunque este aumento sólo fue estadísticamente significativo en el caso de la diarrea<sup>191</sup>. Este resultado es concordante con estudios realizados acerca de la cinética de absorción del misoprostol administrado vía oral o vaginal, donde se pone de manifiesto que aunque la biodisponibilidad general es más alta en el caso del misoprostol vaginal, el pico de concentración plasmática con el misoprostol oral es 1.6 veces más alto comparado con la vía vaginal<sup>198</sup>. Este pico de concentración plasmático más alto podría ser la causa del aumento de los efectos adversos sistémicos al administrarse vía oral.

Creinin y colaboradores encontraron que el misoprostol vaginal se asociaba con mayores efectos secundarios que la vía oral, aunque la dosis empleada en su estudio fue dos veces más alta que en el caso del grupo oral, por lo que la interpretación de estos datos es difícil<sup>113</sup>.

Weeks y colaboradores<sup>208</sup> refieren que las complicaciones fueron menos frecuentes entre las pacientes que fueron tratadas con misoprostol en lugar de legrado-aspiración (0.9% versus 9.8% con un RR=0.1 y un intervalo de confianza para el 95% de 0.01-0.78). Con respecto a los efectos secundarios, en las 6 horas siguientes al tratamiento, el grupo tratado con misoprostol refería un sangrado más fuerte, pero de menor dolor que las pacientes del legrado-aspiración. Shwekerela y colaboradores objetivan más efectos

secundarios en el grupo tratado con misoprostol, y una puntuación más alta con respecto al dolor en las pacientes sometidas a legrado-aspiración<sup>186</sup>.

El total de complicaciones parece ser menor con misoprostol que con el legrado<sup>230,238</sup>.

**Tabla 30. Efectos secundarios del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo, según vía de administración, dosis y tiempo de espera.**

<b>Autor</b>	<b>Vía</b>	<b>Dosis (µgr)</b>	<b>Naúseas (24 h)</b>	<b>Vómito %</b>	<b>Diarrea %</b>	<b>Fiebre %</b>	<b>Hemorragia %</b>
<b>Ngai 2001<sup>229</sup></b>	Vag	400	45.5	23.3	12.3	-	3.3
<b>Bagratee 2004<sup>222</sup></b>	Vag	600	34.6	15.4	21.2	-	
<b>Demetroulis 2001<sup>184</sup></b>	Vag	800	15	7.5	-	-	10
<b>Creinin 1997<sup>113</sup></b>	Vag	800	-	13	38	-	-
<b>Tang 2003<sup>209</sup></b>	Vag	600	50	22.5	27.5	47.5	-
<b>Creinin 1997<sup>113</sup></b>	Oral	600	-	30	50	-	-
<b>Weeks 2005<sup>207</sup></b>	Oral	600	-	-	3	3.8	3.2
<b>Ngoc 2005<sup>225</sup></b>	Oral	600	22.1	12.8	34.3	10.1	-
<b>Ngoc 2005<sup>225</sup></b>	Oral	600	13.1	11.7	45.7	8.3	-
<b>Tang 2003<sup>209</sup></b>	Subl	600	60	17.5	70	57.5	-
<b>Tang 2006<sup>224</sup></b>	Subl	600	50	15	68	60	-

### 5. CONSIDERACIONES SOBRE EL GRADO DE ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO

Según la bibliografía registrada el tratamiento médico es altamente aceptado por las pacientes, hallazgo en concordancia con nuestros resultados. En nuestro estudio sólo 61 pacientes no aceptaron tratamiento médico frente a 599.

En un estudio de 447 pacientes en Burkina Faso, la mayoría comentaban estar satisfechas o muy satisfechas con el tratamiento recibido (misoprostol=94.5%, legrado=86.6%) y lo recomendarían (misoprostol=94.5%, legrado= 85.2%)<sup>121</sup>.

Otro estudio de 300 pacientes en Tanzania encontró que las mujeres estaban más satisfechas con el misoprostol (75%) que con el legrado (55%) ( $p=0.001$ ), y una proporción más alta en el grupo del tratamiento médico dijo que lo recomendaría a una amiga (95% versus 75%,  $p<0.001$ )<sup>59</sup>. Resultados similares se encontraron en otro estudio de 270 pacientes en Mozambique, en el cual las pacientes tratadas con misoprostol se encontraban muy satisfechas con el tratamiento médico y en caso de repetirse el aborto, optarían por el mismo tratamiento (misoprostol=86.5%, legrado=36.6%,  $p<0.001$ ).<sup>187</sup>

En nuestro estudio, en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol, el 84.99% de las pacientes se encuentran satisfechas, y el 11.31% muy satisfechas. El 64.6 % de las pacientes repetiría el tratamiento todas las veces que fuese necesario y el 66.09% lo recomendaría siempre. En el grupo del legrado, el 97.53% están satisfechas y ninguna refiere estar muy satisfecha. El 48.75% de las pacientes sometidas a legrado repetiría el mismo tratamiento todas las veces que fuera necesario y el 40% lo recomendarían siempre.

Con respecto a la afectación en su estado de ánimo en el grupo del tratamiento médico, el 74.32% refiere que no le afecta (90.31% de las pacientes en las que el tratamiento médico ha sido exitoso y tan sólo lo refieren el 9.69% de las pacientes en las que ha fracasado) y en el caso del grupo del legrado el 41.98%.

En una investigación realizada en Hong Kong que evaluaba el impacto psicológico y la satisfacción de las pacientes con el tratamiento médico versus legrado, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de satisfacción<sup>239</sup>. En las pacientes en las que el tratamiento médico no fue exitoso y requirió legrado, por lo general estaban menos satisfechas que las pacientes en las que el tratamiento médico fue efectivo. A su vez en el grupo del tratamiento médico recomendaban el tratamiento médico (79% vs 69%,  $p=0.05$ ) y elegía la misma terapéutica (79% vs 48%,  $p=0.01$ ) con mayor frecuencia que con el tratamiento quirúrgico.

En nuestro estudio las pacientes en las que el tratamiento médico es exitoso, refieren estar satisfechas en mayor porcentaje que en aquellas en las que fracasa (82.34% vs 17.66%  $p< 0.01$ ). Las pacientes con éxito del tratamiento médico afirman que repetirían todas las veces que fuera posible (98.80% vs 1.20%  $p< 0.01$ ) y lo recomendarían siempre (98.53% vs 1.47%  $p<0.01$ ) en mayor porcentaje que en aquellas en las que fracasa.

Estos datos también pueden verse influidos por el hecho de que el tratamiento médico todavía no está muy extendido en nuestro medio, siendo desconocido por muchas pacientes e incluso médicos, no formando parte de su práctica habitual. El desconocimiento por parte de la paciente y el poco apoyo por parte de algunos profesionales influyen en la elección terapéutica y en el grado de satisfacción.

### 6. CONSIDERACIONES SOBRE LA RELACIÓN COSTE/BENEFICIO DEL MISOPROSTOL

El tratamiento médico podría ayudar a disminuir la carga asistencial que suponen los abortos espontáneos en los centros sanitarios de tercer nivel, limitando la carga sobre los cirujanos, minimizando los quirófanos, así como su equipamiento, y la anestesia, reduciendo los costes de los sistemas de salud.

Según diversos estudios, el misoprostol es altamente aceptado por las pacientes, ya que es menos invasivo que el tratamiento quirúrgico<sup>125</sup>.

Un ensayo multicéntrico randomizado de minimización de costes comparó costes directos e indirectos del tratamiento médico versus legrado<sup>240</sup>. Los costes directos por paciente fueron más bajos en el grupo del misoprostol, 433 €, que en el grupo del legrado, 683 €. La diferencia de medias entre ambos brazos fue de 250 € (95% IC 184 a 316 €,  $p < 0.001$ ).

La media de los costes indirectos fue de 486 € y 428 € respectivamente ( $p > 0.05$ ), con una diferencia de medias entre ambos grupos de 60 € (95% IC 61 a 179 €,  $p = 0.51$ ). El coste total del tratamiento médico con PGE1 fue de 915 € versus 1107 € para el tratamiento quirúrgico, con una diferencia media entre ambos grupos de 192 € (95% IC 33 a 351 €,  $p = 0.04$ ).

Las diferencias a favor del misoprostol fueron mayores en las pacientes en las que el tratamiento médico fue exitoso, sin precisar legrado, ya que en el caso en los que se realizó, se produjo un enorme impacto en los costes directos (media de 788 €).

Este estudio concluye que el tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre es menos costoso que el tratamiento quirúrgico. Resultados similares se encuentran en el estudio de Doyle y colaboradores<sup>241</sup>.

Un análisis económico que comparó el tratamiento médico, el quirúrgico y expectante del aborto espontáneo, demostró que el manejo médico y expectante eran más baratos que el quirúrgico<sup>242</sup>. Otro estudio encontró que el tratamiento médico era el menos costoso, 1000 dólares, seguido por el manejo expectante, 1172 dólares, y en último lugar el tratamiento quirúrgico, 2007 dólares; es decir, que el tratamiento quirúrgico costó más del doble que el tratamiento médico, sin contar el coste indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes<sup>162</sup>.

En nuestro estudio, el empleo del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre redujo la necesidad de legrado en un 81.85%. En un análisis de sensibilidad, el porcentaje de pacientes que necesitaron legrado tras la primera dosis de misoprostol fue de un 14.5% y tras un re-tratamiento de un 26.4%.

El análisis de coste mostró que el coste directo médico por paciente en el grupo del misoprostol era inferior que en el grupo quirúrgico (399.46€ vs 1360€), con una diferencia de 960.54€.

Los gastos directos por paciente asignado al tratamiento con misoprostol, recogidos en la tabla 23 eran de 178.75 € frente a los 1360 € de los pacientes que pertenecen al grupo del tratamiento quirúrgico. La diferencia entre ambos grupos era de 1181.25€.

El impacto fuerte sobre los gastos directos de la terapia con misoprostol va a venir condicionado principalmente por la necesidad o no de completar el tratamiento con una técnica quirúrgica. Como se puede observar en la tabla 24, si fracasa el tratamiento

médico no sólo no se disminuyen los gastos directos, sino que se ven aumentados en 85.72€.

Si fracasa el segundo tratamiento médico, de nuevo, no sólo no se disminuyen los gastos directos, sino que se ven aumentados en 172.44€.

Por tanto, la necesidad de evacuación quirúrgica tras el fracaso del tratamiento médico, es el principal factor determinante del coste del tratamiento<sup>240</sup>.

La alternativa del tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre es menos costosa, produciendo un ahorro de 960. 54 € por paciente tratado.

Nuestro análisis de costes fue conducido desde la perspectiva de una organización de salud pública, y los gastos indirectos como la productividad perdida debido a la baja laboral, por lo tanto no fueron evaluados.

Cada día son más las pacientes que tras ser diagnosticadas de una gestación interrumpida optan por un manejo menos invasivo, reduciéndose así los riesgos quirúrgicos. De este modo se disminuye la necesidad de hospitalización y por lo tanto el coste del proceso. El tratamiento quirúrgico continúa sin embargo siendo la primera opción en caso de sangrado abundante, inestabilidad hemodinámica o retención de restos abortivos con riesgo de infección.

El tratamiento quirúrgico tiene una seguridad y eficacia bien probadas en la asistencia médica de alta calidad. El tratamiento médico, aunque es bien aceptado, supone mayor tiempo de espera hasta completar la vacuidad uterina.

Se puede decir que nuestra evaluación económica muestra que el tratamiento médico con misoprostol reduce la necesidad de legrado y es una terapia que disminuye el coste del manejo de la gestación interrumpida del primer trimestre.

### 7. CONSIDERACIONES SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA COMPARANDO TRATAMIENTO

Existen trece estudios que comparan el tratamiento médico con el legrado<sup>108,121,122,124,184,186,187,219,223,228,233,243,244</sup>. El porcentaje medio de éxito del misoprostol fue de un 92% y del legrado de un 98%.

Weeks y colaboradores objetivaron una tasa de éxito del 96.3% con el tratamiento médico y del 91.5% con el quirúrgico<sup>122</sup>.

Estudios realizados en Tanzania, Burkina Faso y Mozambique obtienen resultados similares, con un rango de eficacia para el misoprostol del 90% al 99% y en el caso del legrado-aspiración del 99.1% al 100%<sup>121,186,187</sup>. En estos estudios se puede comprobar que el tratamiento médico es una alternativa segura y efectiva a la cirugía o al manejo expectante.

Existen publicaciones que muestran que las pacientes prefieren el tratamiento médico a la cirugía, y ponen de manifiesto que, las pacientes con un aborto espontáneo optan por el tratamiento médico<sup>186,187,245</sup>, aunque cuando su prioridad es la resolución del proceso eligen el legrado<sup>246</sup>.

En nuestro estudio las pacientes que eligen el tratamiento médico destacan como principal ventaja el que evita la cirugía, destacando que el mayor inconveniente es el sangrado, como en los estudios comentados. Sin embargo en el grupo del legrado destacan la comodidad como ventaja (26%) y como inconveniente que el legrado es un método invasivo (36%).

Con respecto a la información aportada por el personal sanitario acerca del tratamiento médico, el 94% de las pacientes que optan por el tratamiento médico refieren que es

buena, un 5.03% excelente y un 0.97% mala. En el grupo del tratamiento quirúrgico ninguna paciente refiere que la información aportada por los profesionales sea excelente, un 98.77% refiere que fue buena y un 1.23% mala.

Por todos estos motivos, el tratamiento médico con misoprostol está cobrando importancia como método para conseguir la evacuación uterina en el caso del aborto espontáneo del primer trimestre, fácil de usar, asequible y de bajo costo, por lo que podría convertirse en el tratamiento de elección<sup>125</sup>.

Existen muchos estudios que comparan el misoprostol con el manejo expectante del aborto espontáneo del primer trimestre<sup>108,220,222,228,229</sup>. La tasa de éxito para el misoprostol varía del 71-100%, comparada con el 60-86% en el caso de la conducta expectante.

Varios estudios demuestran que a largo plazo (8 semanas), el manejo expectante tiene resultados similares a los del misoprostol, el sangrado es menor, pero el tiempo de espera es más corto con el tratamiento médico<sup>222,228</sup>.

En un ensayo controlado y randomizado de Trinder y colaboradores sobre el manejo del aborto espontáneo con tratamiento médico, quirúrgico o expectante, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infección o efectos adversos entre los tres<sup>108</sup>.

## **CONCLUSIONES**

1. El éxito del tratamiento médico con misoprostol del aborto espontáneo del primer trimestre en nuestra serie fue elevado, siendo eficaz en aproximadamente ocho de cada diez pacientes.
2. Con respecto al éxito del tratamiento entre los distintos tipos de aborto, se ha objetivado un mayor éxito en los abortos consumados incompletos, en segundo lugar en los abortos diferidos, siendo menos eficaz en las gestaciones anembrionadas.
3. El misoprostol es altamente aceptado por las pacientes para el aborto espontáneo del primer trimestre. La mayoría se declaran satisfechas o muy satisfechas, e incluso repetirían el tratamiento.
4. Sus efectos secundarios son bien tolerados, por lo que su presencia no parece que limite la aplicación de dicho tratamiento. Tampoco se ha registrado ninguna complicación importante con el tratamiento.
5. Algunas de las causas que pueden motivar el fracaso del tratamiento médico son el antecedente de cesáreas e IVEs.
6. El no presentar sangrado vaginal ni dolor en el primer día de la aplicación del tratamiento, así como no referir un sangrado continuo ni dolor de más de dos días de evolución (que puntúe un 6 o más en la EVA, que precise analgesia) se asocian con mayores tasas de fracaso.

7. Su utilización contribuiría a reducir los costes sanitarios.
  
8. El perfil de candidata ideal para el tratamiento médico del aborto espontáneo es una mujer primigesta, sin cesáreas ni IVES.
  
9. En vista de la eficacia y los gastos inferiores del manejo del aborto espontáneo del primer trimestre con misoprostol, creemos que el tratamiento médico podría convertirse en la primera opción de tratamiento, disminuyendo la carga sobre las instalaciones de asistencia médica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. López Hernández C, Herreros López JA, Pérez-Medina T. Aborto: Concepto y clasificación. Etiología, anatomía patológica, clínica y tratamiento. Fundamentos de Obstetricia.2006; 415-24.
2. Zhang J, Guilles JM, Barhart K, Creinin MD, et al. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. New Engl J Med. Boston 2005; 353(8):761-72.
3. Cunningham FG, Gant FG, Leveno KJ, Gilstrao LC, Aut. J C, Wenstrom KD.Williams:Obstetricia.2002.33:733-56.
4. Kline J, Stein Z, Susser M. Conception to Birth. Epidemiology of Prenatal Development. Monograph in epidemiology and biostatistics, vol 14. 1989. Oxford: University Press.
5. AGI. Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide. New York: AGI; 1999.
6. Women of the World: laws and policies affecting their reproductive lives: Francophone Africa. New York: The Center for Reproductive Law and Plocy; 1999.
7. E. Ahman IS. Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000. 4 th ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
8. Rees H, Katzenellenbogen J, Shabodien R et al. The epidemiology of incomplete abortion in South Africa. An incomplete Abortion Reference Group. S Afr Med J 1997; 87 (4):417-418.

9. Briozzo L, Rodriguez F, León I, Vidiella G, Ferreiro G, Pons JE. Unsafe abortion in Uruguay. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(1):70-73.
10. The management of early pregnancy loss. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green-top guideline 25. October 2006.
11. Maureen P. Office management of early induced abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 290-305.
12. Roche NE, Park SJ. Surgical management of abortion. *Emedicine*. Medscape.com, 2006.
13. Rodriguez O, Cañete ML, Rodriguez J, Palacin A. Urgencias en Ginecología y Obstetricia. *Aproximación a la medicina basada en la evidencia*. 2007; 2:41:57.
14. Von Hertzen H, Piaggio G, Huong NTM, Arustamyan K, Cabezas E, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of Misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalent trial. *The Lancet* 2007; 369: 1938-46.
15. Bique C, Usta M, Debora B, Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of Misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007; 98:222-26.
16. Li TC, Makris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8:463-481.
17. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Human Reprod* 1997; 12:387-389.

18. Cowchock FS, Smith JB: Predictors for live birth after unexplained spontaneous abortions: Correlations between immunologic test results, obstetric, histories, and outcome of next pregnancy without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1208.
19. Ozcan T, Copel JA. Deciphering the role of thrombophilias in recurrent miscarriage: impact on screening and treatment. *Contemporary OB/GYN Archive* 2002; June 1.
20. ACOG practice Bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179-190.
21. Hill JA. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1994; 17:114-162.
22. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reprod* 1999; 14:2868-2871.
23. Potts, Malcolm; Martha Campbell (2002). *History of Contraception*. *Gynecology and Obstetrics* 6(8). Retrieved on 21 september 2008.
24. Glenc F. Induced abortion, a historical outline. *Polski Tygodnik Lekarski* 1974; 29(45):1957-8.
25. Tietze C, Lewit S. Abortion. *Scientific American* 1969; 220:21.
26. Devereux G. A typological study of abortion in 350 primitive, ancient, and preindustrial societies, in Harold Rosen: *Abortion in America: Medical, Psychiatric, legal, anthropological, and religious considerations*. Boston, Massachusetts: Beacon Press. Retrieved on 2008-09-21.

27. Doerfler S. Contraception and Abortion in the Ancient Classical World. 1997. Ancient Roman Technology. Retrieved March 16, 2006, from the University of North Carolina at Chapel Hill website.
28. Riddle J. Oral contraceptives and early-term abortifacients during classical antiquity and the Middle Ages. *Past Present* 1991; 132:3-32.
29. Lefkowitz M, Maureen R (1992). Intercourse, conception and pregnancy. Women`s life in Greece & Rome: A source book in translation. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 341. ISBN 0-8018-4475-4. Retrieved on 2008-09-21.
30. Klotz J. A Historical Summary of Abortion from Antiquity through Legalization. A Christian view of abortion. St. Louis, Missouri: Concordia Publishing House. ISBN 0-570-06721-9. OCLC 750046. Retrieved on 2008-09-21.
31. Soranus. *Gynaecology*. 1.59-65.
32. Riddle J. (1992). Contraception and abortion from the ancient world the Renaissance. Cambridge : Harvard University Press. ISBN 0-674-16875-5. OCLC 24428750.
33. Hurst W, Jeffrey & Hurst D. (2000). *Ancient Medicine/ Medicina Antigua*. Retrieved June 7, 2006.
34. Riddle J. (1999). *Eve`s Herbs : A History of Contraception and Abortion in the West*. Cambridge : Harvard University Press. ISBN 0-674-27026-6. OCLC 46766844.
35. Tertullian. (n.d.) *A Treatise on the Soul*. (Peter Holmes, Trans). Retrieved April 12, 2006.
36. Agustine. (n.d.) *Enchiridion*. (Albert C. Outler, Trans.) Retrieved April 12, 2006.

37. Celsus. (n.d.) De Medicina. (W.G.Spencer, Trans) Retrieved April 12, 2006.
38. Hippolytus. (n.d.) Refutation of All Heresies. (Rev. J.H. Machanon, Trans.) Retrieved April 10, 2006.
39. London K. The History of Birth Control. The Changing American Family: Historical and Comparative Perspectives. Retrieved April 22, 2006 from the Yale University web site.
40. Obayaski M. (1982). Historical background of the acceptance of induced abortion. *Josanpu Zasshi* 36(12), 1011-6. Retrieved April 12, 2006.
41. Mcfarlane A. (2002). Abortion methods in England. Retrieved June 7, 2006.
42. Hunton RB. (1977). Maori abortion practices in pre and early European New Zealand. *The New Zealand Medical Journal*, 86 (602), 567-70. Retrieved June 4, 2006.
43. National Abortion Federation. (n.d.). Surgical Abortion: History and Overview. Retrieved October 29, 2006.
44. Davis AR, Hendlish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, et al. Bleeding patterns alter misoprostol versus surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:31.e1-31.e7.
45. Graziosi GCM, Bruinse HW, Reuwer PJ, Mol BW. Women's preferences for misoprostol in case of early pregnancy failure. *European Journal of Gynecology and Obstetrics and Reproductive Biology* 2006;124:184-6.

46. Vejborg TS, Rorbye C, Nilas L. Management of first trimester spontaneous abortion with 800-400 mcg vaginal misoprostol. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Denmark 2005;92:268-69.
47. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989; 8(9): 627- 644.
48. Walt RP. Misoprostol for the treatment of pelvic ulcer and anti-inflammatory- drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992; 327 (22): 1575- 1580.
49. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misoprostol: pharmaeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoeconomics* 1993; 3(2):140-171. Review.
50. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993; 24 (4): 236-240.
51. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341(8855):1258-1261.
52. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracep* 1996; 12(1): 1-9.
53. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rabello I. Disponibilidade de misoprostol e complicacoes de aborto provocado em Goiana. *J Bras Ginecol* 1996; 106 (3):55-61.
54. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plan* 1993; 24(4):205-226.
55. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induce abortion in Brazil. In *J Gynecol Obstet* 1998; 63(1): 131-139.

56. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
57. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1049-1050.
58. WHO. WHO Model List of Essential Medicines, 16<sup>th</sup> edn. WHO: Geneva, 2009.
59. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception* 2006; 74:26-30.
60. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005; 71:22-25.
61. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, et al. Misoprostol administered by epithelial routes: drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 582-590.
62. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 59: 275-280.
63. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-336.
64. Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, et al. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception* 1999; 59:11-16.
65. Khan RU, El- Refaey H, Sharma S, et al. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004;103: 866-870.

66. Aronson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004; 19:81- 84.
67. Schoenhard G, Oppermann J, et al. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig Dis Sci* 30 (11): 126-128.
68. Oriolí IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000; 107: 519-523.
69. Yedlinsky NT, Morgan FC, Whitecar PW. Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1203-1205.
70. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 (2): 160-167.
71. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius`syndrome in infants. *N England J Med* 1998; 338: 1881-1885.
72. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2168-2173.
73. Hale TW. *Medications and Mothers`Milk*. 11<sup>th</sup> ed. Amarillo, TX: Pharmasoft Publishing; 2004.
74. Fiala C, Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandine analogue. *Contraception* 2006; 74: 66-86.
75. National Abortion Federation (NAF). *NAF Protocol for Mifepristone/Misoprostol in Early Abortion*. Washington, DC: National Abortion Federation; 2008. Accessed January 15, 2009.
76. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1303-1310.

77. 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): 34-43.
78. Walker K, Schaff E, Fielding S, Fuller L. Monitoring serum chorionic gonadotropin levels after mifepristone abortion. *Contraception* 2001; 64: 271-273.
79. Davey A. Mifepristone and prostaglandine for termination of pregnancy: contraindications for use, reasons and rationale. *Contraception* 2001; 64: 271-273.
80. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (2): 65-75.
81. Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception*. 2005;72:175-178.
82. Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single-dose 800 µg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril* 2009; 91: 28-31.
83. Faudes A, Fiala C, Tang OS, Velasco A. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 172-7.
84. WHO. *Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems*. Geneva: WHO, 2003.
85. RCOG. *The Care of Women Requesting Induced Abortion*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
86. Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 470-4.

87. Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Gomez Ponce de León R, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 178-8.
88. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, et al. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Human Reprod* 2000; 15: 709-712.
89. Heratbutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomised controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *BJOG* 2005; 112: 1297- 1301.
90. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1294-1299.
91. Barlett LA, Berg CJ, Shulman HB, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 729-737.
92. Royal College of General Practitioners, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induced abortion operations and their early sequelae. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35:175-180.
93. Cates W Jr, Schulz KF, Grimes DA. The risks associated with teenage abortion. *N Engl J Med* 1983; 309:621-624.
94. Grimes DA, Schulz KF, Cates W Jr. Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984; 251: 2108- 2111.
95. Schulz KF, Grimes DA, Cates W Jr. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *Lancet* 1983; 1: 1182-1185.

96. Allen RH, Goldberg AB. Board of Society of Family Planning. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). SFP Guideline 2007. *Contraception* 2007; 76: 139-156.
97. Sigh K, Fong YF. Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 442-448.
98. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, et al. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 316-332.
99. Carbonell JL, Velazco A, Rodriguez Y, et al. Oral versus vaginal misoprostol for cervical priming in first-trimester abortion: a randomized trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6: 134-140.
100. MacIsaac 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.
101. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 55-59.
102. Fox MC, Hayes JL; Society of Family Planning. Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks of gestation. *Contraception* 2007;76: 486-495.
103. Tood CS, Soler M, Castleman L, et al. Buccal misoprostol as cervical preparation for second trimester pregnancy termination. *Contraception* 2002; 65: 415-418.
104. Patel A, Talmont E, Morfesis J, et al. Adequacy and safety of buccal misoprostol for cervical preparation prior to termination of second-trimester pregnancy. *Contraception* 2006; 73: 420-430.

105. Goldberg AB, Drey EA, Whitaker AK, et al. Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical-abortion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 234-241.
106. Edelman AB, Buckmaster JG, Goetsch MF, et al. Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second-trimester dilation and evacuation procedures: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 425-430.
107. Nucatola D, Roth N, Saulsberry V, Gatter M. Serious adverse events associated with the use of misoprostol alone for cervical preparation prior to early second trimester surgical abortion (12-16 weeks). *Contraception* 2008; 78: 245-248.
108. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006; 332: 1235-1240.
109. Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87: 138-142.
110. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD002253.
111. Sharma D, Singhal SR, Rani XX. Sublingual misoprostol in management of missed abortion in India. *Trop Doct* 2007; 37: 39-40.
112. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67(1):9-13.
113. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (5 Pt 1): 768-772.
114. Wood SL, Brain PH. Medical Management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (1): 175.

115. McCreath WA, Kang J, Martin JR, et al. The efficacy of a 600 µg misoprostol regimen for the evacuation of missed abortions. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (4 Suppl 1):67-68.
116. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16 (7): 1493-1496.
117. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, et al. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril* 1999; 71(6): 1054- 1059.
118. Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gomez Ponce de León R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (Suppl 2): 182-185.
119. Consensus Statement. Instructions for Use Misoprostol for the Treatment of Incomplete Abortion and Miscarriage. Expert Meeting on Misoprostol, June 9, 2004. New York: Reproductive Health Technologies Project and Gynuity Health Project and Gynuity Health Projects; 2008.
120. Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, Mashaka N, Westheimer E, Clark W, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania. *BJOG* 2007; 114: 1363-1367.
121. Dao B, Blum J, Thieb B, Raghavan S, Ouedraogo M, Lankoande J, et al. Is misoprostol a safe, effective and acceptable alternative to manual vacuum aspiration for postabortion care? Results from a randomized trial in Burkina Faso, West Africa. *BJOG* 2007; 114: 1368-1375.
122. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 540-547.

123. Gemzell- Danielsson KC, Fiala C, Weeks A. Misoprostol: first-line therapy for incomplete miscarriage in the developing world. *BJOG* 2007; 114: 1337- 1339.
124. Zhang J, Guilles JM, Barnhart K, et al. National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 761-769.
125. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. A treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 186-189.
126. Srisomboon J, Pongpisuttinun S. Efficacy of intracervicovaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a comparison between live and dead fetuses. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 1-5.
127. Elhassan EM, Abubaker MS, Adam I. Sublingual compared with oral and vaginal misoprostol for termination of pregnancy with second-trimester fetal demise. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100: 82-83.
128. Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 70-73.
129. Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 190-193.
130. Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC. Cervical priming with oral misoprostol in prelabor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 923-926.
131. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, et al. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 641- 644.

132. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001338.
133. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004221.
134. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD 000941.
135. Sanchez- Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labour induction: a systematic review of the literature. *Clin review of the literature. Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 475-488.
136. Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labour induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 627- 641.
137. Has R, Bakutan C, et al. Comparison of 25 and 50 microg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (1): 16-21.
138. ACOG (2003). ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 101 (5 Pt 1): 1049-1050.
139. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 180: 1535-1542.
140. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 828-830.

141. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrel DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1043- 1046.
142. Surbek DV, Fehr PM, Hösli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94 255-258.
143. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD000949.
144. WHO. WHO Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. WHO: Geneva, 2006.
145. Alfrevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of postpartum haemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 198-201.
146. Mousa HA, Alfrevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003249.
147. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, et al. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum haemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 212-214.
148. Blum J, Alfrevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 202-205.
149. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 409-415.
150. Crane JM, Healy S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynecol Can* 2006; 28: 373-379.
151. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, et al. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008; 89:966-973.

152. Barcaite E, Bartusevicius A, Railate DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *IntJ Gynaecol Obstet* 2005; 91: 141-145.
153. Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomized placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109: 561-565.
154. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2001; 16: 1486-1488.
155. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, Von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2): 168-171.
156. USFDA. "Off-label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: 1998 Update. Available from: [www.fda.gov/oc/ohrt/offlabel.html](http://www.fda.gov/oc/ohrt/offlabel.html). Accessed on January 31, 2005.
157. Rodriguez O, Cañete ML, Rodriguez J, Palacin A. Urgencias en Ginecología y Obstetricia. Aproximación a la medicina basada en la evidencia. 2007; 2: 41-57.
158. Blumenthal PD. Abortion: epidemiology, safety, and technique. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4 (4): 506-12.
159. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1): CD001993.
160. Kay BJ, Katzenellenbogen J, Fawcus S, Abdool Karims S. An analysis of the cost of incomplete abortion to the public health sector in South Africa 1994. *S Afr Med J* 1997; 87(4): 442-447.

161. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using Misoprostol. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24 (1): 67-68.
162. You J and Chung T. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Human Reproduction* 2005; 20 (10): 2873-2878.
163. Clark S, Blum J, Blanchard K, Galvao L, Fletcher H, Winikoff B. Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 65-74.
164. Herráiz MA et al. Aborto espontáneo. En *Documentos de Consenso de la S.E.G.O.* 2009; pp 227-290.
165. Mitchell D, Creinin MD, Xiangke Huang, Carolyn Westhoff et al. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (4): 901-907.
166. Guilles JM, Creinin MD, Bamt K, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J. A randomized trial of saline solution-moistened misoprostol versus dry misoprostol for first-trimester pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (2): 389-394.
167. Rowling SE, Coleman BG, Langer JE, Arger PH, Nisenbaum HL, Horii SC. First trimester US parameters of failed pregnancy. *Radiology* 1997; 203: (1): 211-217.
168. Goldstein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (4): 670-672.

169. Nielsen S, Hanlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995; 345 (8942):84-86.
170. Nielsen S, Hanlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8): 804- 807.
171. Nielsen S, Hanlin M, Platz-Chistensen JJ. Unsuccessful treatment of missed abortion with a combination of an antiprogestosterone and a prostaglandin E1 analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 997; 104(9): 1094-1096.
172. Creinin MD, Harwood B, Guido RS, Fox MC, Zahang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86(1): 22-26.
173. Reynolds A, Ayres-de-Campos D, Costa MA, Montenegro N. How should success be defined when attempting medical resolution of first trimester missed abortion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(1): 71-76.
174. Albaigés G, Torres S, Aznar I, Inglés M, Miralles R. Misoprostol vaginal en el tratamiento del aborto diferido de primer trimestre. *Ginecología y obstetricia clínica* 2006; 7(2): 74-78.
175. Vejborg L, Rorbye N. Medical management of first trimestre miscarriage according to ultrasonographic findings. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2007; 86: 604-609.
176. Luise C, Jermy K, Collons WP, Bourne TH. Expectant management of incomplete, spontaneous first-trimester miscarriage: outcome according to initial ultrasound criteria and value of follow-up visits. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19 (6): 580-582.

177. Sawyer E, Oufasia E, Ofili-Yebodi D, Helmy S, Gonzales J, Jrkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volumen on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2):205-209.
178. Davis AR, Hendlish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang , J, Pilles JM, et al. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): 31.e1-31.e7.
179. Davis AR, Robilotto CM, Westhoff CL, Forman S, Zhang J. Bleeding patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2004; 19 (7): 1655-1658.
180. Shoemaker W. *Textbook of critical care* 3 edition. W.B. Saunders Company, 1995.
181. Gatell JM. Fiebres de origen desconocido. En *Medicina Interna*, Farreras-Rozman. Ediciones Doyma 1988; pp.2328-2334.
182. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1708-1712.
183. Zhang Ph D, Gilles JM, Barnhart MD, Creinin MD, Westhoff MD. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 761-769.
184. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Human Reproduction* 2001; 16: 365-369.

185. Petrou S, McIntosh E. Women`s preferences for attributes of first-trimester miscarriage management: a stated preference discrete-choice experiment. *Value Health* 2009; 12 (4): 551-559.
186. Shwekerela B, Kaluma R, Kipingili R, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007; 114: 1363-1367.
187. Bique C, Usta M, Debora B, Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2007; 98: 222-226.
188. Weeks A. Medical Treatment for early fetal death (less tan 24 weeks): RHL commentary. In: *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva: World Health Organization; 2007.
189. AGI. Aborto clandestino: Una realidad latinoamericana. New York: AGI; 1994.
190. Ayres de Campos D, Texeira da Silva J, Campos I, Patricio B. Vaginal misoprostol in the management of first trimester missed abortions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71: 53-57.
191. Pang MW, Lee TS, Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Human Reproduction* 2001; 16: 2283-2287.
192. Herabutya Y, Prasertsawat PO. Misoprostol in the management of missed abortion. *Int J Gynecol & Obstetrics* 1997; 56: 263-266.

193. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
194. Danielsson KB, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (2):275-280.
195. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception* 2001; 64 (2): 81-85.
196. El-Rafaey RD, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995; 332: 983-987.
197. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 905-908.
198. Zieman M, Fong SK, Benowitz NI, et al. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
199. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 353 (8): 761-769.
200. Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, et al. Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect of increasing paternal age. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2227-2232.
201. Sartorelli EM, Mazzucatto LF and De Pina-Neto JM. Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *Fertil Steril* 2001; 76: 1119-1123.

202. Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology* 1991; 44: 429-440.
203. McInstosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995; 6: 282-288.
204. Rachootin P, Olsen J. Prevalence and socioeconomic correlates of subfecundity and spontaneous abortion in Denmark. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 245-249.
205. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006; 332: 1235-1240.
206. Weeks A, Alia G, Blum J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106: 540-547.
207. Zhang J, Guilles J, Barnhart K, Creinin M, Westhoff C, Frederik M. Comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353 (8): 761-769.
208. Weeks A, Alia G, Blum J, Ekwaru P, Durocher J, Winikoff B, Mirembe F. A randomized trial of oral misoprostol versus manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion in Kampala, Uganda. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106 (3): 540-547.
209. Tand OS, Lau WNT, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal and sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages. *Human Reprod* 2003; 18: 176-181.

210. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 µg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception* 2004; 70 (4): 307-311.
211. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of vaginal misoprostol in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plan* 1993; 24: 319-323.
212. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Does an acidic médium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? *Hum Reprod* 1999; 14: 1635-1637.
213. May W, Gulmezoglu AM, Ba-Thike K. Antibiotics for incomplete abortion. [update of Cochrane Database of Syst Rev. 2002;(2):CD001779; PMID: 10796821]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007: CD001779.
214. Rakotovao JP DA, Raghavan S, Comendant R, Blumenthal P, Winikoff B. Comparison of two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. Oral presentation. (Paper currently in press). In FIGO; 2006.
215. Fielding SL, Scaf EA, Nam N. Clinicians`perception of sonogram indication for mifepristone abortion up to 63 days. *Contraception* 2002; 66: 27-31.
216. Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound* 2006; 34: 278-282.
217. Schreiber C, Creinin M. Mifepristone in abortion care. *Semin Reprod Med*. 2005; 23:82-91.

218. Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Guilles JM, Zhang J. Factors related to succesful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (4): 901-907.
219. De Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ* 1995; 311:662.
220. Blohm F, Friden BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 112: 1090-1095.
221. Gronlund A, Gronlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multicenter trial in Copenhagen country, Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 (11): 1060-1065.
222. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Karogo H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction* 2004; 19: 266-271.
223. Moodliar S, Bagratee JS, Moodley J. Medical vs Surgical evacuation of first-trimester spontaneous abortion. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2005; 91: 21-26.

224. Tang O, Ong C, Yu Tse, Ng E, Lee S, Ho PC. A randomised trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. *Human Reprod* 2006; 21 (1): 189-192.
225. Ngoc NTN, Blum J, Durocher J, Quan TTV, Winikoff B. A randomized controlled study comparing 600 versus 1.200 µg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 2005; 72: 438-442.
226. Ngoc NTN, Blue J, Westheimer E, Quan TTV, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gyn Obstet.* 2004; 87: 138-42.
227. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, et al. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103: 860-865.
228. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 45: 122-127.
229. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Human Reproduction* 2001; 16: 1493-1496.
230. Declaración de Consenso: Instrucciones para empleo – Misoprostol para el tratamiento de abortos incompletos y espontáneos. Reunión de expertos sobre misoprostol apoyada por Reproductive Health Technologies Project y Gynuity Health Projects. Junio 9, 2004, New York, NY. Disponible en: [http://www.gynuity.org/documents/ifu\\_txincom\\_sp.pdf](http://www.gynuity.org/documents/ifu_txincom_sp.pdf).
231. Ipas. Tratamiento con misoprostol en el primer trimestre para el huevo huero y retenido o aborto diferido. Notas para la práctica clínica. 2004. Disponible en: [http://www.ipas.org/publications/es/Medical\\_abortion/miso\\_first\\_tri\\_missed\\_es.pdf](http://www.ipas.org/publications/es/Medical_abortion/miso_first_tri_missed_es.pdf).

232. Chung TK, Cheung LP, Leung TY, Haines CJ, Chang AM. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995; 102: 832-835.
233. Chung T, Leung P, Cheung LP, Haines C, Chang AM. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. Extending misoprostol treatment to a maximum of 48 hours can further improve evacuation of retained products of conception in spontaneous abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997; 76: 248-251.
234. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004; 111: 715-725.
235. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3072-3077.
236. Li CF, Wong CY, Chan CP, Ho PC. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy. *Contraception* 2003; 67: 101-105.
237. Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2006; 18: 581-586.
238. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004; 104: (1): 174-185.
239. Lee DT CL, Haines CJ, Chung TK. A comparison of the psychological impact and client satisfaction of surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion:

A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2001; 185: 953-958.

240. Graciosi GC, Van der Steeg JW, Reuter PH, Drogdrop AP, Bruinse HW, Mol BW. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod* 2005; 20 (4):1067-1071.

241. Doyle NM, Jimenez-Flores J and Ramin MR. Medical versus surgical management of missed abortion: an economic analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (4):65.

242. Petrou S, Trinder J, Brocklhurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG* 2006; 113: 879-889.

243. Sahin HG, Sahin HA, Kocer M. Randomized outpatient clinical trial of medical evacuation and surgical curettage in incomplete miscarriage. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2001; 6: 141-144.

244. Gronlund L, Gronlund A-L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Spontaneous abortion: expectant management, medical treatment or surgical evacuation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81: 781-782.

245. Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, Mol BW. Women's preferences for misoprostol in case of early pregnancy failure. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 124: 184-186.

246. El-Rafaey H, Templeton A. Unsuccessful treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (5): 567-568.

**ANEXOS**



Hospital Clínico San Carlos

SaludMadrid

 Comunidad de Madrid

## ANEXO 1

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**  
**Hospital Clínico San Carlos**  
Área 7 –Madrid-

Tel. 91.330 38 19/ Fax. 91.330 32 99  
e.mail: ceic.hcsc@salud.madrid.org

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

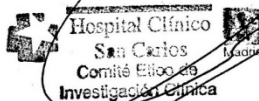
**DÑA M<sup>a</sup> DEL MAR GARCÍA ARENILLAS**, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

**HACE CONSTAR:**

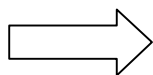
Que el proyecto de investigación titulado "*Protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre en el Hospital Clínico San Carlos*" con código interno nº **E-09/033**, del que es Investigador Principal el **Dr. Miguel Ángel Herráiz Martínez**, del Servicio de Obstetricia y Ginecología de Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Madrid, 17 de Marzo de 2009



Fdo: Dra. Mar García Arenillas



## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO RETENIDO DEL 1º TRIMESTRE

### Dirigido a los siguientes tipos de aborto espontáneos:

1. Aborto incompleto en los que el diámetro de los restos sea  $\geq 15$  mm.
2. Aborto diferido en los casos en los que el CRL (longitud céfalo-nalgas de embrión o feto) sea  $<$  de 30 mm.
3. Gestación anembrionada.

### Criterios de inclusión

1. Tipo de aborto incluido en el protocolo de tratamiento médico.
2. Gestación única.
3. Amenorrea menor de 13 semanas.
4. Hemoglobina  $\geq 10.0$  g/dl.
5. Se cumplen criterios de cirugía ambulatoria.
6. Posibilidad de administrar tratamiento como “uso compasivo”.
7. Consentimiento informado.
8. Ausencia de coagulopatía conocida.
9. Sin antecedentes de alergia o hipersensibilidad al fármaco.
10. Ausencia de enfermedades médicas que contraindiquen el uso de Prostaglandinas (principalmente asma y glaucoma).

### Criterios de exclusión

1. Aborto completo ( $< 15$ mm), en curso o diferido con CRL  $> 30$  mm.
2. Amenorrea  $> 13$  semanas.
3. Gestación múltiple.
4. Rechazo del tratamiento médico.
5. Contraindicación para el tratamiento médico (por alergia o hipersensibilidad al fármaco, enfermedades previas que contraindiquen su uso, tratamiento anticoagulante o coagulopatía conocida).
6. Hemoglobina previa al tratamiento  $< 10$  g/dl.
7. Imposibilidad de realizar cirugía ambulatoria.
8. Inhabilitación por ausencia de plenas facultades mentales.
9. Dificultad a la hora de acceder a un centro médico de emergencia.



## **CONTRAINDICACIONES PROSTAGLANDINA E1**

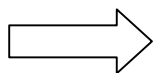
### **ABSOLUTAS**

1. Hipersensibilidad a prostaglandinas.
2. Enfermedad Inflamatoria Pélvica aguda.
3. Cesárea clásica previa.
4. Alteraciones graves de la función respiratoria (asma severo), hepática (porfiria congénita) o renal (Insuficiencia Renal, Enfermedad suprarrenal crónica).
5. Gestación con DIU u obstrucción del canal cervical.
6. Gestación ectópica.
7. Corticoterapia de larga duración.
8. Enfermedad cerebro-vascular, cardio-vascular.

### **RELATIVAS**

1. Epilepsia.
2. Glaucoma.
3. Cicatrices uterinas previas (distintas a la cesárea clásica).
4. Anemia de células falciformes.
5. Diabetes Mellitus descompensada.
6. HTA descompensada.
7. Enfermedad intestinal inflamatoria.

## **ACTUACIÓN**



### **PRIMERA VISITA (DÍA 0)**

- Confirmar los requerimientos de inclusión así como excluir cualquier contraindicación.
- Solicitar en todos los casos Grupo, Rh y hemograma.
- Firma del consentimiento informado.
- Posibilidad de localización telefónica.
- Rellenar hoja de recogida de datos.



## PROCEDIMIENTO

Una vez comprobado que la paciente cumple los criterios de inclusión y que no existe ninguna contraindicación:

-Colocaremos Misoprostol 800 µg vía vaginal en dosis única. Se administra en Urgencias tras confirmación diagnóstica por la unidad de Ecografía. Con la ayuda de un espéculo se depositan 4 comprimidos en el fondo de saco vaginal posterior.

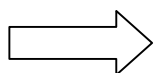
-Rellenar formulario de recogida de datos: sociodemográficos, día de aplicación del tratamiento, exploración física, Hb, diagnóstico...

-Pauta de analgesia. (Paracetamol 1gr/8h vo alterno con Enantyum 25 mg/8h vo).

-Adjuntar hoja de recomendaciones a seguir en el domicilio.

-Si la paciente es RH negativo prescribiremos gammaglobulina anti-D en primeras 72 horas.

-Citaremos a la paciente al 7º día en horario de mañana.



## SEGUNDA VISITA (DÍA 7)

-Horario de mañana (09.00 y 10. 00 horas)

-Ayunas

-Actuación:

\*Solicitar hemograma.

\*Ecografía vaginal:

-si restos <15 mm  Alta y control en ginecólogo de zona.

-si persisten **saco gestacional o restos ≥ 15 mm, existen 2 opciones de tratamiento:**

### 1. RE-TRATAMIENTO MÉDICO

Explicar a la paciente la posibilidad de realizar de nuevo tratamiento médico, con control al 7º día, para ello es necesario que:

- Hb ≥ 10 g/dl.



-Persista saco gestacional o restos  $\geq$  15mm.

## **2. LEGRADO EVACUADOR.**

-Se realizará si la paciente no desea re-tratamiento o si Hb < 10 g/dl.

### **PROCEDIMIENTO**

#### **A) RE-TRATAMIENTO MÉDICO.**

-Una vez comprobado que la Hb  $\geq$  10g/dl, y la paciente desea nuevo re-tratamiento, se colocarán otros 4 comprimidos de misoprostol (800  $\mu$ g) en fondo de saco vaginal con la ayuda de un espéculo.

-Cumplimentar formulario de recogida de datos de segunda visita: efectos secundarios, analgesia precisada, visitas extras a urgencias, baja laboral, Hb al séptimo día, exploración física 7º día, resultado tratamiento médico. Anotar que la paciente desea re-tratamiento médico, así como el día que se aplica.

-Adjuntar hoja de pauta de analgesia.

-Citar en 7 días en horario de mañana en urgencias.

#### **B) LEGRADO EVACUADOR.**

-Se realizará legrado al séptimo día si persisten saco gestacional o restos > 15 mm y la paciente rechaza re-tratamiento.

-Hb < 10 g/ dl.

-Rellenar formulario de recogida de datos, anotando la exploración física, efectos secundarios, analgesia precisada, necesidad de baja laboral, Hb al 7º día, resultado del tratamiento médico, así como el motivo por el que se realiza legrado.

-Si las condiciones del cérvix son favorables no es necesario aplicar 400  $\mu$ g de misoprostol de nuevo previo al legrado.

## **TERCERA VISITA (DÍA 14)**

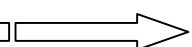
-Horario de mañana (09.00 y 10. 00 horas)

-Ayunas

-Actuación:

\*Solicitar hemograma.

\*Ecografía vaginal:

-si restos <15 mm  Alta y control en ginecólogo de zona.

-si persisten saco gestacional o restos  $\geq$  15 mm se programará legrado evacuador. (No colocar de nuevo 400  $\mu$ g en fondo de saco vaginal posterior previo a legrado).

-Cumplimentar formulario de recogida de datos de la tercera visita, anotando la exploración física, visitas extras a urgencias, así como Hb en el día 14 y resultado del re-tratamiento.

## **Actuación con las visitas urgentes entre el 1º y el 7º día, y entre el 7º y el 14º día**

\*Valoración del estado general:

-sólo se realizará legrado cuando habiendo confirmado la existencia de restos  $\geq$  15mm exista:

- dolor que no cede con analgesia hospitalaria

- Hb < 10.0 g/dl.

-Signos de infección.

\*En el resto de casos no se realizará legrado y se esperará a la cita de los 7 días (en caso de primer tratamiento médico) o del 14º día (si re-tratamiento).



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

## INFORMACIÓN PARA LA MUJER CON DIAGNÓSTICO DE ABORTO ESPONTÁNEO

### Tratamiento Médico del Aborto Espontáneo del Primer Trimestre de la Gestación

El aborto espontáneo del primer trimestre es una patología que afecta hasta el 15% de los embarazos diagnosticados clínicamente. Lo definimos como aquel que ocurre antes de la viabilidad fetal, es decir antes de las 22 semanas y de modo natural. En este apartado incluimos los abortos en curso, abortos completos e incompletos, los retenidos o gestaciones interrumpidas (abortos diferidos y huevos hueros o sin embrión) y los abortos de repetición. No es un aborto espontáneo el provocado, legal o terapéutico.

El objetivo es tratar de modo farmacológico a los que hasta ahora se necesita realizar legrado uterino, nos referimos fundamentalmente a los abortos retenidos (diferidos y anembrionados) y algunos de los abortos incompletos

El aborto se suele presentar en forma de sangrado vaginal y es el especialista mediante la exploración y en ocasiones la ecografía quien confirma el diagnóstico. En otras ocasiones no hay sangrado y al diagnóstico de aborto se llega por una ecografía programada con anterioridad.

El tratamiento del aborto busca evacuar el contenido uterino, para evitar que los restos abortivos retenidos puedan originar trastornos posteriores.

El legrado uterino es la forma más habitual de conseguir evacuar el contenido uterino. Requiere ingreso en el hospital, anestesia (habitualmente general) y como toda técnica quirúrgica no está exenta de complicaciones, algunas incluso con posibilidad de repercutir en la futura fertilidad. Entre un 6 y un 8% de los legrados por aborto tienen alguna complicación.

Desde hace tiempo se han buscado tratamientos que consigan vaciar la cavidad uterina sin necesidad de anestesia y cirugía. La tarea no ha sido fácil ya que los tratamientos debían ser eficaces, fáciles de administrar y controlar, con escasos o nulos efectos secundarios y satisfactorios para las pacientes.

Actualmente disponemos de un tratamiento que logra vaciar el útero y evitar el legrado en un porcentaje elevado de los casos de aborto. Consiste en introducir en la vagina una dosis única de una sustancia llamada Prostaglandina E1 (misoprostol) que dilata el cuello del útero y facilita la expulsión de los restos abortivos. Este objetivo se consigue en un 80% de las ocasiones, aunque existen efectos secundarios estos son tolerables y las pacientes suelen sentirse satisfechas.



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Esta forma de tratar los abortos se conoce con el nombre de “*Tratamiento Médico del Aborto Espontáneo del Primer Trimestre de la Gestación*”. El Hospital Clínico San Carlos cuenta con organización suficiente para ofrecerlo a las pacientes con esta patología.

Usted debe saber que actualmente el tratamiento con misoprostol (prostaglandina E1) en España es un tratamiento de “uso compasivo”, es decir, un tratamiento que debe ser autorizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y aprobado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, ya que no viene como indicación en el prospecto. En este sentido debemos comunicarle que este fármaco lo estamos utilizando, con el debido consentimiento por parte de las autoridades sanitarias, para otras muchas indicaciones en Ginecología y Obstetricia y que tenemos sobrada experiencia en sus efectos tanto beneficiosos como secundarios.

#### **¿Para quién está indicado el tratamiento médico del aborto?**

Para todas aquellas pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo y que precisen evacuar la cavidad uterina.

La gestación debe ser de un solo feto.

Cumplir los requisitos para la inclusión

No existir ninguna contraindicación.

#### **¿Cómo se lleva a cabo el tratamiento médico del aborto?**

Una vez hecho el diagnóstico de aborto y confirmada la necesidad de vaciar el útero, es el médico especialista el que administra el tratamiento en las salas de urgencias del Hospital.

Previamente se realizan análisis de sangre y grupo sanguíneo. A continuación la paciente puede regresar a su domicilio donde se producirá la expulsión del contenido uterino.

A los 7 días de la administración del medicamento, la paciente tendrá una visita programada en el hospital para confirmar que el útero ha quedado vacío. En esa visita se realizará un nuevo análisis de sangre y la ecografía confirmará el éxito del tratamiento. En los pocos casos en los que no se haya conseguido vaciar el útero, se podrá hacer un legrado que resultará más sencillo al estar el cuello del útero dilatado por las Prostaglandinas o bien se podrá volver a aplicar de nuevo el tratamiento médico si la paciente lo desea, aumentando el porcentaje de éxito y evitando un legrado

**¿Qué puede pasar en el domicilio mientras se produce la expulsión de los restos abortivos?**

Las Prostaglandinas administradas empiezan pronto a tener efecto. Aparece sangrado vaginal o aumento del mismo si antes ya existía. El sangrado puede llegar a ser abundante y durar varios días.

Es habitual la existencia de dolor en grados variables por lo que es muy eficaz tener una pauta de analgesia que evite incluso la aparición del dolor.

En menos ocasiones hay algún vómito y diarrea.

Las Prostaglandinas aumentan la temperatura corporal y es frecuente que aparezca febrícula (temperatura menor de 38°C) o incluso fiebre franca (temperatura superior a 38°C)

**¿Qué hay que hacer en el domicilio mientras se produce la expulsión de los restos abortivos?**

Es necesario quedarse en casa tranquila y acompañada por un adulto, las primeras 24 horas después de la administración del fármaco.

La dieta debe ser normal, no es preciso el reposo en cama, deben evitarse las relaciones sexuales y en el aseo diario será preferible la ducha al baño.

Se debe vigilar el sangrado, puede llegar a ser mayor que una regla en intensidad y duración.

Sólo cuando el sangrado es muy abundante o se acompaña de mareo hay que volver a urgencias.

Para las pacientes no alérgicas a analgésicos, una buena pauta para controlar el dolor es la siguiente:

Paracetamol: 1 gramo cada 8 horas

Enantyum: 25 miligramos cada 8 horas intercalando con el Paracetamol

Si hay aumento de temperatura esta pauta también la controlará.

Las náuseas, vómitos y diarrea no precisan habitualmente más tratamiento que una buena hidratación (ingerir una buena cantidad de líquidos y hacer una dieta blanda).



Ante cualquier duda se puede acudir a urgencias.

### **¿Cómo se confirmará que el tratamiento ha sido eficaz y se ha vaciado el útero?**

En todos los casos de tratamiento médico hay que confirmar el vaciamiento uterino.

A todas las pacientes al salir del hospital, tras la administración de las Prostaglandinas, se les habrá concertado una cita en los próximos 7 días.

A la cita de los 7 días hay que acudir en ayunas ya que si la ecografía no confirma el vaciamiento del útero habrá que hacer un legrado convencional si la paciente lo desea, o bien aplicar de nuevo un segundo tratamiento médico (Re-tratamiento médico).

### **A modo de resumen ¿Qué hay que recordar sobre el tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre de la gestación?**

- ✓ El tratamiento médico del aborto espontáneo pretende vaciar el útero sin necesidad de cirugía
- ✓ El medicamento se administra en el hospital en dosis única
- ✓ El proceso de vaciamiento del útero ocurre en el domicilio y dura desde varias horas a varios días
- ✓ Como efectos secundarios son frecuentes el sangrado vaginal abundante y el dolor abdominal moderado. Es preciso, por lo tanto, seguir la pauta de analgésicos prescritos.

A los 7 días del tratamiento hay que hacer un control en el hospital para confirmar que el útero ha quedado vacío. Si se logra la vacuidad uterina, se dará de alta hospitalaria, con control en su ginecólogo de zona. Si por el contrario persisten los restos, se ofrecerá a la paciente la posibilidad de un re-tratamiento médico, aumentando el porcentaje de éxitos, o bien la realización de un legrado.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL TRATAMIENTO MEDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO

DOÑA .....

CON FECHA DE NACIMIENTO .....

CON DOMICILIO EN.....

Y D.N.I.....

DON/A .....

CON FECHA DE NACIMIENTO .....

CON DOMICILIO EN .....

Y D.N.I Nº .....

EN CALIDAD DE .....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

Declaro que:

La Dra./Dr.....me ha explicado que en mi situación es necesaria la evacuación del contenido de la cavidad uterina y que en mi caso puedo optar por un tratamiento médico.

1.- El tratamiento médico del aborto del primer trimestre pretende evacuar el contenido uterino sin tener que recurrir al legrado. El legrado es una intervención quirúrgica que requiere anestesia y que como todo tratamiento quirúrgico no está exento de riesgos.

2.- El tratamiento médico del aborto del primer trimestre está indicado para pacientes con diagnóstico de aborto incompleto, aborto diferido o gestación anembrionada dentro del primer trimestre de la gestación.

El tratamiento se administra en el hospital y con dosis única, en forma de comprimidos vaginales.

Los comprimidos vaginales contienen Prostaglandinas E1 (misoprostol), unas proteínas que dilatan el cuello del útero y activan su vaciamiento.

El vaciamiento uterino tiene lugar en el domicilio. Su duración es muy variable, desde unas horas a varios días, se acompaña de sangrado vaginal, que puede llegar a ser abundante y grados variables de dolor abdominal, que con frecuencia precisan tratamiento analgésico.



3.-A la semana de la administración del medicamento es preciso realizar un control hospitalario que confirme el éxito del tratamiento. Si persisten los restos abortivos, se ofrecerá a la paciente un re-tratamiento médico, aumentando el porcentaje de éxito. En caso contrario, si la paciente no desea re-tratamiento habrá que realizar legrado bajo anestesia. En cualquier caso, el legrado sería técnicamente más sencillo al estar dilatado el cuello del útero por la acción de los comprimidos vaginales de Prostaglandinas

4.-Como todo tratamiento médico, el tratamiento médico del aborto conlleva una serie de posibles complicaciones:

- Sangrado excesivo con anemia secundaria y necesidad eventual de transfusión sanguínea
- Infección del aparato genital femenino (endometritis)
- Hipersensibilidad o alergia al medicamento

5. Por mi situación personal, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como.....

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha dado la oportunidad de aclarar todas las dudas que le he planteado.

Se me ha comunicado que está garantizada la confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de protección de datos de Carácter Personal. En ningún caso se revelará mi identificación o se divulgará información a partir de la cual pueda ser identificada

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, tengo el derecho de poder revocar el consentimiento que ahora presto.

También he comprendido que en caso de no aceptar el tratamiento médico del aborto espontáneo se me realizará legrado uterino evacuador.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones:

**Consiento realizar un tratamiento médico del aborto espontáneo**

**Fdo. La paciente    Día y hora**

**Fdo. El médico**



### TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE.

NHC:

Nombre y Apellidos:

<b>ETIQUETA</b>
-----------------

Edad:

Nacionalidad:

Vive en pareja: Si o No

	Sin estudios	Básicos	Bachillerato	Universitarios
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>				

### ANTECEDENTES GINECOBSTÉTRICOS

Nº partos:

Nº hijos en casa:

	SI	NO	NUMERO
Legrado previo			
Voluntario			
Tras aborto espontáneo			
Gestación actual tras tto de esterilidad			-----

AP de interés:

### GESTACION ACTUAL

Sabía que estaba embarazada: SI NO

Control de embarazo iniciado: SI NO

Amenorrea (semanas cumplidas):



→ **ESTADO AL ACUDIR A URGENCIAS: DÍA DE ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO (DÍA 0)**

**PRIMERA VISITA**

Tipo de aborto		
	Aborto incompleto	
	Aborto diferido	
	Gestación anembrionada	

Dolor

Cx: abierto / cerrado

Sangrado: ausente / escaso o restos / moderado

Otra sintomatología:

**ECOGRAFIA Y ANALITICA:**

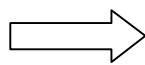
Restos (LME, mm):

Saco gestacional (mm):

CRL (mm):

Hb basal:

FECHA DE ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO:



## DATOS SOBRE ESTADO EN DOMICILIO (A RECOGER EN SEGUNDA VISITA, DÍA 7):

### SINTOMAS

#### Sangrado:

Intensidad: spotting / menos / igual / mayor que regla

Características: continuo / discontinuo

Duración en días:

Fecha de inicio del sangrado (diferente al previo al tto) y día respecto al día 1:

Día del mayor sangrado al día 1 contando éste:

(Día que la paciente considera que expulsó los restos)

#### Dolor:

Intensidad o puntuación dolor en escala analógico visual:

Características: continuo / discontinuo

Duración en días:

Fecha de inicio del dolor (diferente al previo al tto) y día respecto al día 1:

Día del dolor más intenso respecto al día 1 y contando éste:

#### Analgesia: duración en días:

ANALGESIA	
No precisada	
Menos de la pauta	
La pauta	
Más de la pauta y suficiente	
Más de la pauta e insuficiente	

Descripción de pauta de analgesia si fue diferente a la prescrita:



Sensación de debilidad

Mareo

Inestabilidad ortostática.

Nivel de actividad que ha mantenido estos siete días:

Trabajo habitual / Baja laboral / no trabajaba fuera de casa

En casa: el previo / menor / encamada

## **EFFECTOS SECUNDARIOS Y DIA DE INICIO RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE PGs**

Nauseas.

Vómitos

Escalofríos

Sensación febril

Fiebre

Rash

## **COMPLICACIONES:**

Transfusión

Legrado urgente

## **ESTADO DIA 7 (revisión programada)**

Dolor

Sangrado: ausente / escaso o restos / moderado

Cx: abierto / cerrado

Otra sintomatología:

Hb post:

Restos (LME, mm):



Saco gestacional (mm):

CRL (mm):

<b>RESULTADO DEL TRATAMIENTO</b>	
Aborto completo o restos < 15 mm	
Legrado por indicación médica antes del 7º día	
Legrado por persistencia de restos/saco al 7º día	
Legrado a petición de la paciente antes del 7º día	
Re-tratamiento médico por persistencia de restos	
Fecha administración re-tratamiento:	

#### **VISITAS EXTRAS A URGENCIAS**

Número:

Días respecto al día 1:

Motivo:

Pruebas complementarias realizadas:

Conducta:

Legrado

Alta:

Ajuste de analgesia:

#### **EN CASO DE LEGRADO**

Fecha:

Día respecto al día 1:

Motivo:

Persistencia al día 7

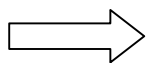


Sangrado abundante (clínico, analítico, etc...)

Deseo de la paciente

Otras razones

Necesidad de dilatación: (Estado del cuello)



## **DATOS SOBRE ESTADO EN DOMICILIO (A RECOGER EN TERCERA VISITA, DÍA 14):**

### **SINTOMAS**

Sangrado:

Intensidad: spotting / menos / igual / mayor que regla

Características: continuo / discontinuo

Duración en días:

Fecha de inicio del sangrado (diferente al previo al tto) y día respecto al día 7:

Día del mayor sangrado respecto al día 7 contando éste:

(Día que la paciente considera que expulsó los restos)

Dolor:

Intensidad o puntuación dolor en escala analógico visual:

Características: continuo / discontinuo

Duración en días:

Fecha de inicio del dolor (diferente al previo al tto) y día respecto al día 7:

Día del dolor más intenso respecto al día 7 y contando éste:

Analgesia: duración en días:



ANALGESIA	
No precisada	
Menos de la pauta	
La pauta	
Más de la pauta y suficiente	
Más de la pauta e insuficiente	

Descripción de pauta de analgesia si fue diferente a la prescrita:

Sensación de debilidad

Mareo

Inestabilidad ortostática.

Nivel de actividad que ha mantenido estos siete días:

Trabajo habitual / Baja laboral / no trabajaba fuera de casa

En casa: el previo / menor / encamada

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS Y DIA DE INICIO RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE PGs**

Nauseas.

Vómitos

Escalofríos

Sensación febril

Fiebre

Rash

**COMPLICACIONES:**

Transfusión

Legrado urgente

**ESTADO DIA 14 (revisión programada)**

Dolor

Sangrado: ausente / escaso o restos / moderado

Cx: abierto / cerrado

Otra sintomatología:

Hb post:

Restos (LME, mm):

Saco gestacional (mm):

CRL (mm):

<b>RESULTADO DEL TRATAMIENTO</b>	
Aborto completo o restos < 15 mm	
Legrado por indicación médica antes del 14º día	
Legrado por persistencia de restos/saco al 14º día	
Legrado a petición de la paciente antes del 14º día	

**VISITAS EXTRAS A URGENCIAS**

Número:

Días respecto al día 7:

Motivo:

Pruebas complementarias realizadas:



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Conducta:

Legrado

Alta:

Ajuste de analgesia:

## EN CASO DE LEGRADO (FRACASO DE RE-TRATAMIENTO)

Fecha:

Día respecto al día 7:

Motivo:

Persistencia al día 14

Sangrado abundante (clínico, analítico, etc...)

Deseo de la paciente

Otras razones

Necesidad de dilatación: (Estado del cuello)

## ANEXO 3



Hospital Clínico San Carlos



## CONFORMIDAD DEL DIRECTOR DEL HOSPITAL

D. \_\_\_\_\_ Director Médico

del Hospital Universitario San Carlos de Madrid

## HACE CONSTAR:

Que he aceptado la propuesta realizada por el Dr. \_\_\_\_\_

para que sea realizado en éste Centro un tratamiento de Terapia Compasiva del  
paciente \_\_\_\_\_ con el medica-mento \_\_\_\_\_ fabricado por el Laboratorio  
\_\_\_\_\_.

Que éste tratamiento será realizado por el Dr. \_\_\_\_\_

del Servicio de \_\_\_\_\_ y controlado por mi como

Director Médico del Centro. Que este tratamiento se realizará de acuerdo con las normas  
establecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de “**Uso Compasivo**” y  
deberá ser aprobado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Que igualmente se guardarán las normas éticas para éste tratamiento.

Lo que firmo en Madrid a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2.00



## ANEXO 4

### TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE.

NHC:

Nombre y Apellidos:

ETIQUETA

Edad:

Nacionalidad:

**ANTECEDENTES FAMILIARES:**

**ANTECEDENTES PERSONALES:**

**ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS:**

**ANTECEDENTES MENSTRUALES Y GINECO-OBSTÉTRICOS:**

M:    TM:   /    FUR:

G:    P:    A:    C:    V:

Grupo sanguíneo y Rh:

La paciente ha sido diagnosticada clínica, analítica y ecográficamente de aborto espontáneo y ha aceptado el tratamiento de “uso compasivo” con misoprostol 4 comprimidos por vía vaginal de 200µg (800µg en total) para su expulsión en su domicilio y con la finalidad de evitar el ingreso hospitalario y legrado posterior. Dicha actitud terapéutica está siendo aceptada en muchas Instituciones Sanitarias españolas tanto públicas como privadas con resultados sorprendentes (se evitan el 80% de los legrados y es muy bien aceptada por el 95% de las pacientes), reduciéndose además y de modo muy notorio el gasto sanitario.

MADRID a            de            de

Fdo.: Prof. MA Herráiz

Catedrático de Obstetricia y Ginecología y

Jefe de la unidad de Obstetricia

## ANEXO 5



Hospital Clínico San Carlos

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Don/Doña \_\_\_\_\_  
 mayor de edad y con D.N.I. \_\_\_\_\_

DECLARO QUE:

D. \_\_\_\_\_ como Médico  
 especialista en \_\_\_\_\_, en presencia del testigo Don/Doña  
 \_\_\_\_\_, con D.N.I. \_\_\_\_\_, me  
 comunica la posibilidad de recibir medicación con  
 \_\_\_\_\_.

Se me informa del tipo de medicación que es, de su mecanismo de acción, de los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otros tipos de tratamiento.

Soy consciente de que esta medicación aún no está autorizada y de que puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. Asumo sus posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de mi enfermedad.

El recibir la medicación es voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento que yo estime adecuado.

Madrid, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

Fdo.:



## ANEXO 6

### PROTOCOLO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ABORTO DEL 1º TRIMESTRE HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

#### Dirigido a los siguientes tipos de aborto:

1. Aborto incompleto con diámetro de restos  $\geq 15$  mm.
2. Aborto diferido.
3. Gestación anembrionada.

#### Requerimientos para inclusión:

1. Rechazo de tratamiento médico.
2. Contraindicación para tratamiento médico.
3. Aborto diferido con CRL  $>30$  mm.

### SITUACIONES PARTICULARES

**Fracaso de tratamiento médico:** El legrado se realiza el mismo día y sin dosis adicional de Prostaglandinas.

**Pacientes en tratamiento médico, que acuden solicitando legrado:** Se programará legrado siguiendo el protocolo de tratamiento quirúrgico del aborto espontáneo del primer trimestre.

**Pacientes ingresadas pendientes de legrado:** Si durante el ingreso en planta, se produce la expulsión de material abortivo, se realizará una ecografía y se valorará nuevamente la necesidad de realizar legrado. Si no fuera necesario hacer legrado, se dará alta en ese momento.



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Ma

## ANEXO 7

## SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LEGRADO

D./Dña \_\_\_\_\_, como paciente (o representante del paciente D./Dña. \_\_\_\_\_), manifiesto que he sido informado/a por el Dr \_\_\_\_\_ de los siguientes aspectos:

**\* Procedimiento:**

El legrado se realiza para limpiar la cavidad del útero (matriz) de los restos que pueden quedar después de un aborto (legrado evacuador), o bien para obtener una muestra del interior del útero o del cuello uterino que pueda ser analizada para llegar a un diagnóstico del problema (legrado diagnóstico). A veces puede aliviar transitoriamente una hemorragia uterina importante y también puede servir para extirpar un pólipo.

La intervención se realiza a través de la vagina y consiste en dilatar, si hace falta, el cuello del útero, para introducir un aspirador o unos instrumentos (pinzas y legas) que pueden raspar el interior del útero, o bien obtener una muestra para analizar. Cuando el legrado se hace para limpiar el útero, en algunos casos es necesario colocar el día anterior al legrado tallos de laminaria para lograr la dilatación progresiva del cuello del útero, junto con la aplicación de un goteo intravenoso de oxitocina.

La operación tiene que hacerse con anestesia, que será valorada por el equipo anestésico.

Todo el material obtenido será analizado, siendo informada de los resultados del análisis.

En algunas ocasiones, durante la operación, surgen situaciones inesperadas que pueden hacer variar el procedimiento que estaba previsto. Esta modificación sólo se realizará si se espera que sea beneficiosa para mí.

En mi caso el tipo de legrado previsto es: **LEGRADO evacuador/diagnóstico** (táchese lo que no proceda).

**\* Alternativas:**

En mi caso particular, se ha considerado que este es el tratamiento (o el método de diagnóstico) más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas, de cuyos beneficios y riesgos he sido satisfactoriamente informada. También conozco las posibles consecuencias si no se realiza la intervención que se me propone.

**\* Riesgos:**

Las complicaciones más relevantes que pudieran presentarse son:

- Infecciones urinarias, del útero, de las trompas, etc., que precisen tratamiento con antibióticos.
- Hemorragias, con la posible necesidad de transfusión de sangre durante o después del legrado.
- Persistencia de restos dentro del útero.
- Perforación del útero (sobre todo en úteros atróficos o en enfermedades malignas), que es poco frecuente, pero que puede ser grave.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son: \_\_\_\_\_

Generalmente, estas complicaciones se resuelven con un tratamiento médico adecuado, aunque en algunas ocasiones requieren una nueva intervención quirúrgica.

Como en toda operación quirúrgica, existe un riesgo excepcional de mortalidad.



## ANEXO 7

**Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.**

**DECLARO** que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la operación, para qué sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas, así como que no existen garantías sobre el resultado final satisfactorio. Por ello, libremente, doy mi **CONSENTIMIENTO** a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice un legrado.

PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.

Se me proporcionará una COPIA de este documento si lo solicito.

Observaciones de la paciente: \_\_\_\_\_

Firma de la paciente:  
(familiar o representante,  
en caso de incapacidad)

Firma del médico:

Fdo: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_



Versión ene/99



Hospital Clínico San Carlos

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

## ANEXO 8

### TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE

#### ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

1. Valore la información aportada por el personal sanitario acerca del tratamiento médico:

-Información aportada

- ✓ 3.Excelente
- ✓ 2.Buena
- ✓ 1.Mala
- ✓ 0.Pésima

2. Indique si el uso del tratamiento médico es sencillo:

- Facilidad de uso

- ✓ 3. Muy fácil.
- ✓ 2.Sencillo
- ✓ 1.Algo complejo
- ✓ 0. Muy complicado

3. Señale el grado en que el tratamiento médico ha cubierto sus expectativas:

-Cobertura de expectativas

- ✓ 3.De sobra
- ✓ 2.Cubiertas
- ✓ 1.Casi cubiertas
- ✓ 0.Bajo mínimas

4. ¿Considera usted adecuada la frecuencia de las visitas?

-Frecuencia de las visitas

- ✓ 3.Muy frecuentes
- ✓ 2.Adecuadas
- ✓ 1.Poco frecuentes
- ✓ 0.Insuficientes



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

5. ¿Cómo le afecta en su estado de ánimo el tener que esperar 7 días para saber el resultado del tratamiento?

-Afectación sobre el estado de ánimo:

- ✓ 3.No me afecta
- ✓ 2.Me produce ansiedad
- ✓ 1.Me impide trabajar
- ✓ 0.Me impide llevar a cabo mi vida cotidiana

6. Indique su grado de satisfacción con respecto al tratamiento médico

-Grado de satisfacción:

- ✓ 3.Muy satisfecha
- ✓ 2.Satisfecha
- ✓ 1.Insatisfecha
- ✓ 0.Muy insatisfecha

7. Por favor, indique el grado de confianza que el tratamiento médico le inspira

- Confianza en el tratamiento médico:

- ✓ 3.Confío plenamente
- ✓ 2.Tiene mi confianza
- ✓ 1.No estoy seguro
- ✓ 0.Desconfío

8. Señale la ventaja y el inconveniente más importante que supone para usted el uso del tratamiento médico

-Ventaja:

-Inconveniente:

9. ¿Volvería a repetir el tratamiento médico?

-Repetición del tratamiento médico:

- ✓ 3. Sí, todas las veces que fuera posible
- ✓ 2. Sí, pero no más de 2 veces
- ✓ 1. Me lo tendría que pensar
- ✓ 0.No



10. ¿Recomendaría el tratamiento médico?

-Recomendación del tratamiento médico:

- ✓ 3. Sí, siempre, ya que lo prefiero al legrado
- ✓ 2. Sí, aunque tendría mis dudas
- ✓ 1. Depende de a quién
- ✓ 0. No

11. Del 0 al 3, según su experiencia, qué puntuación le daría al tratamiento médico

-Puntuación:

- ✓ 3. Tres
- ✓ 2. Dos
- ✓ 1. Uno
- ✓ 0. Cero

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE****ENCUESTA DE SATISFACCIÓN**

1. Valore la información aportada por el personal sanitario acerca del tratamiento médico:

-Información aportada

- ✓ 3.Excelente
- ✓ 2.Buena
- ✓ 1.Mala
- ✓ 0.Pésima

2. Indique si el uso del tratamiento quirúrgico le parece sencillo:

- Facilidad de uso

- ✓ 3. Muy fácil.
- ✓ 2.Sencillo
- ✓ 1.Algo complejo
- ✓ 0. Muy complicado

3. Señale el grado en que el tratamiento quirúrgico ha cubierto sus expectativas:

-Cobertura de expectativas

- ✓ 3.De sobra
- ✓ 2.Cubiertas
- ✓ 1.Casi cubiertas
- ✓ 0.Bajo mínimas

4. ¿Considera usted adecuada la frecuencia de las visitas?

-Frecuencia de las visitas

- ✓ 3.Muy frecuentes
- ✓ 2.Adecuadas
- ✓ 1.Poco frecuentes
- ✓ 0.Insuficientes



5. ¿Cómo le afecta en su estado de ánimo el tener que someterse a una cirugía?

-Afectación sobre el estado de ánimo:

- ✓ 3.No me afecta
- ✓ 2.Me produce ansiedad
- ✓ 1.Me impide trabajar
- ✓ 0.Me impide llevar a cabo mi vida cotidiana

6. Indique su grado de satisfacción con respecto al tratamiento quirúrgico

-Grado de satisfacción:

- ✓ 3.Muy satisfecha
- ✓ 2.Satisfecha
- ✓ 1.Insatisfecha
- ✓ 0.Muy insatisfecha

7. Por favor, indique el grado de confianza que el tratamiento quirúrgico le inspira

- Confianza en el tratamiento quirúrgico:

- ✓ 3.Confío plenamente
- ✓ 2.Tiene mi confianza
- ✓ 1.No estoy seguro
- ✓ 0.Desconfío

8. Señale la ventaja y el inconveniente más importante que supone para usted el uso del tratamiento quirúrgico

-Ventaja:

-Inconveniente:

9. ¿Volvería a repetir el tratamiento quirúrgico?

-Repetición del tratamiento quirúrgico:

- ✓ 3. Sí, todas las veces que fuera posible
- ✓ 2. Sí, pero no más de 2 veces
- ✓ 1. Me lo tendría que pensar
- ✓ 0.No



10. ¿Recomendaría el tratamiento quirúrgico?

-Recomendación del tratamiento quirúrgico:

- ✓ 3. Sí, siempre, ya que lo prefiero al legrado
- ✓ 2. Sí, aunque tendría mis dudas
- ✓ 1. Depende de a quién
- ✓ 0. No

11. Del 0 al 3, según su experiencia, qué puntuación le daría al tratamiento quirúrgico

-Puntuación:

- ✓ 3. Tres
- ✓ 2. Dos
- ✓ 1. Uno
- ✓ 0. Cero

## **ABREVIATURAS**

**a.C.:** Antes de Cristo.

**A.C.I.:** Aborto Consumado Incompleto.

**A.C.O.G.:** American Collage of Obstetricians and Ginecologists.

**A.D.:** Aborto Diferido.

**A.I.N.E.S.:** Antiinflamatorios No Esteroideos.

**A.M.C.H.A.:** Ácido Tranexámico.

**A.N.O.V.A.:** Análisis de la Varianza.

**A.U.C.:** Área Bajo la Curva.

**$\beta$ - H.C.G.:** Fracción  $\beta$  de Gonadotropina Coriónica Humana.

**°C:** Grados Centígrados.

**C.M.A.:** Cirugía Mayor Ambulatoria.

**C.I.D.:** Coagulación Intravascular Diseminada.

**Cols.:** Colaboradores.

**C.R.L.:** Longitud Céfalo-Raquidea.

**D.I.U.:** Dispositivo Intrauterino.

**d.l.:** Decilitro

**€:** Euro.

**E.A.C.A.:** Ácido Épsilon Aminocaproico.

**E.E.:** Embarazo Ectópico.

**E.E.U.U.:** Estados Unidos.

**E.G.:** Edad Gestacional.

**E.V.A.:** Escala Visual Analógica.

**F.C.F.:** Frecuencia Cardíaca Fetal.

**F.D.A.:** Food and Drug Administration.

**F.I.V.:** Fecundación In Vitro.

**G.A.:** Gestación Anembrionada.

**g.r.:** Gramos.

**h.:** Hora.

**H.L.A.:** Antígeno Leucocitario Humano.

**H.T.A.:** Hipertensión Arterial.

**H.b.:** Hemoglobina.

**I.A.:** Inseminación Artificial.

**I.C.:** Intervalo de Confianza.

**I.g.:** Inmunoglobulina.

**i.m.:** Intramuscular.

**i.v.:** Intravenoso.

**I.V.E.:** Interrupción Voluntaria del Embarazo.

**L.E.S.:** Lupus Eritematoso Sistémico.

**L.M.E.:** Línea Media Endometrial.

**l.p.m.:** Latidos por minuto.

**m.g.:** Miligramo.

**m.l.:** Mililitro.

**m.m.:** Milímetros.

**m.U.I.:** Miliunidades Internacionales.

**M.T.X.:** Metotrexato.

**μ.g.:** Microgramos.

**n:** Tamaño muestral.

**nº:** Número.

**O.C.E.:** Orificio Cervical Externo.

**O.M.S.:** Organización Mundial de la Salud.

**p:** Nivel de significación.

**P.D.F.:** Productos de Degradación del Fibrinógeno.

**P.G.E.1.:** Prostaglandina E 1.

**P.V.C.:** Presión Venosa Central.

**R.h.:** Factor Rhesus.

**R.R.:** Riesgo Relativo.

**S.G.:** Saco Gestacional.

**S.I.D.A.:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

**S.N.C.:** Sistema Nervioso Central.

**S.t.a.t.a.:** Data Analysis and Statistical Software.

**S.u.b.l.:** Sublingual.

**T<sup>a</sup>:** Temperatura.

**T.P.T.:** Tiempo de Protrombina.

**T.R.A.:** Técnica de Reproducción Asistida.

**T.T.P.a.:** Tiempo de Tromboplastina Parcialmente Activada.

**V.I.H.:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

**v.a.g.:** Vaginal.

**v.o.:** Vía Oral.

**v.s.:** Versus.

**v.v.:** Vía Vaginal.