



**Secretaría  
de Salud**  
*del Distrito Federal*



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MISOPROSTOL VIA VAGINAL VS  
BUCAL EN EL MANEJO DEL EMBARAZO ANEMBRIONICO Y HUEVO  
MUERTO Y RETENIDO**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADA POR LA DRA. ROSA MARIA TUFÍÑO LOZA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. JOSE ANTONIO ARENO HERNANDEZ  
DR. FERNANDO JIMENEZ MONTES DE OCA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MISOPROSTOL VIA VAGINAL VS  
BUCAL EN EL MANEJO DEL EMBARAZO ANEMBIONICO Y HUEVO MUERTO  
Y RETENIDO**

Dra. Rosa María Tufiño Loza

  
Vo. Bo.  
Dr. Martín Guillermo Pérez Santiago

  
\_\_\_\_\_  
Titular del Curso de Especialización  
en Ginecología y Obstetricia

Vo. Bo.  
Dr. Antonio Fraga Mouret

\_\_\_\_\_  
Director de Educación e Investigación

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MISOPROSTOL VIA VAGINAL VS  
BUCAL EN EL MANEJO DEL EMBARAZO ANEMBIONICO Y HUEVO MUERTO  
Y RETENIDO**

Dra. Rosa María Tufiño Loza



Vo. Bo.

Dr. José Antonio Areno Hernández



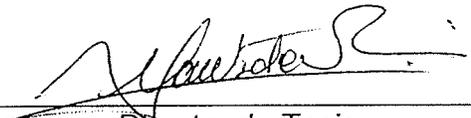
---

Director de Tesis

Médico Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Materno-Infantil Inguaran

Vo. Bo.

Dr. Fernando Jiménez Montes de Oca



---

Director de Tesis

Jefe de Servicio de ginecología y Obstetricia  
Hospital de Especialidades Belisario Domínguez

## **DEDICATORIAS**

Ante todo te doy gracias a ti Señor por haberme dado vida para ver cristalizado uno de mis mas grandes sueños, Tu sabes el largo camino que tuve que recorrer para llegar a este momento, gracias por haberme dado salud y rodearme de amor a través de mis seres queridos, gracias por las noches de desvelo y de cansancio, pero sobre todo por lo aprendido.

A mi padre Miguel, por ser mi ejemplo a seguir, por tu apoyo y ayuda en todo momento, gracias por ser mi fuente de inspiración y por ser esa persona que quiero ser algún día, para ti toda mi admiración y respeto.

A mi madre Rosa María, por ser el motor que me impulsa cada día, por tu preocupación y tus desvelos, por tu amor y comprensión, gracias por tus deseos de superación incansables que me impulsan a ser mejor cada día.

A mis hermanas Caty y Tere, por acompañarme en este largo caminar, por ser mis complices y mis mejores amigas, por los momentos felices y las lagrimas compartidas.

A Luis por estar conmigo cuando más te necesitaba, por tu amor y apoyo incondicional.

A los que hoy no pueden estar conmigo, con quienes comparto en espíritu este triunfo Lucy, Leonor, José, Naín, Lucía, Manuel, Chuchito y Lupita. A ti Angelito que estas siempre a mi lado.

A mis primos y tíos por entender mis ausencias y estar siempre a mi lado.

A mis maestros, por ser fuente inagotable de conocimiento, por su tiempo y su dedicación, gracias por creer en mí.

A mis compañeros por su amistad y su apoyo, por sus conocimientos y los momentos difíciles que compartimos, y a nuestras familias ya que de alguna manera las sacrificamos, lo logramos!!!.

Y por último gracias a ti mujer por existir. Existiendo, yo existo. Y existo para perpetuar tu existencia, tu bienestar, tu salud.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la institución que me abrió sus puertas ofreciéndome una casa para desarrollarme como especialista.

A mis directores de tesis, el Dr. José Antonio Areno, sin su ayuda no hubiera logrado mi meta, gracias por ofrecerme este proyecto, al Dr. Fernando Jiménez gracias por permitirnos ser parte de la Clínica de Patología de Primer Trimestre, por confiar en nosotras, por su apoyo incondicional y las horas dedicadas.

A mi compañera Isabel Sánchez Malfavón, por su amistad, su compañerismo y profesionalismo, ya que en conjunto trabajamos para la realización de nuestras tesis, y sin su ayuda hubiera sido difícil cumplir ésta meta.

A mi titular de curso el Dr. Martín Pérez, gracias por otorgarme las facilidades para la realización de esta tesis y por su complicidad.

Al Dr. Alfonso Carrera por su invaluable apoyo y por enseñarme una perspectiva diferente en el área de la investigación.

Y por último todos mis maestros Dr. José Manuel Chong, Dra. Lourdes García, Dra. Laura García, Dr. Ríos y Dr. Chávez del Hospital Materno Infantil Inguarán; Dr. Pedroza, Dra. Cruz, Dr. Morales Dr. García Dra. Ana María Fuentes Dr. Reyes del Hospital General de Ticomán; Dra. Ana María Velasco del Hospital General Enrique Cabrera Cosío; Dr. Garrido, Dra. Felipa García y Dra. León del Hospital General de Milpa Alta; a todos ustedes mi admiración y respeto.

## **INDICE**

I.	INTRODUCCION	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
III.	JUSTIFICACION	41
IV.	HIPOTESIS Y CONSECUENCIAS VERIFICABLES	44
V.	OBJETIVOS	45
VI.	MATERIAL Y METODO	46
VII.	ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	49
VIII.	ASPECTOS LOGÍSTICOS	50
IX.	RESULTADOS	51
X.	DISCUSION	66
XI.	CONCLUSIONES	67
XII.	RECOMENDACIONES	68
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	69
XIV.	ANEXOS	71

## **RESUMEN Y PALABRAS CLAVE**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** El uso de misoprostol vía vaginal, ha sido empleado en el tratamiento del embarazo anembrionario y huevo muerto retenido (HMR).

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con misoprostol para el HMR y/o embarazo anembrionario vía bucal y vía vaginal.

**HIPOTESIS:** La aplicación de misoprostol vía bucal tiene una eficacia y seguridad mayor a la aplicación de misoprostol vía vaginal.

**METODOLOGIA:** Se revisaron 30 expedientes de pacientes manejadas con misoprostol vía bucal y 49 expedientes de pacientes tratadas con misoprostol vía vaginal en pacientes con diagnóstico de HMR y embarazo anembrionario menor a 13 semanas. Se evaluó ultrasonográficamente con endometrio menor a 15 mm a las 2 semanas y ausencia de complicación como criterio de éxito.

**RESULTADOS:** La eficacia del misoprostol vía bucal fue de 76.67% y para la vía vaginal de 69.38% a la primera dosis, con una  $p= 0.127$ . Hubo mayor presencia de complicaciones por vía vaginal que por vía bucal.

**CONCLUSION:** La seguridad del misoprostol vía bucal en el tratamiento del HMR y embarazo anembrionario fue mayor. Para demostrar que la eficacia del misoprostol por vía bucal en el tratamiento del HMR y embarazo anembrionario es mayor en relación con la vaginal, se requiere de una muestra más grande.

**Palabras clave.** Misoprostol bucal, misoprostol vaginal, huevo muerto y retenido (HMR) y embarazo anembrionario.

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **ABORTO**

#### **Definición**

Se define como aborto espontáneo la interrupción espontánea del embarazo antes de alcanzar la viabilidad fetal. El concepto de viabilidad fetal a cambiado en los últimos años gracias a los avances perinatales. La Organización Mundial de la Salud (*OMS*) lo define como la expulsión o extracción uterina de un embrión o feto de 500 grs o menos que corresponda a una gestación de 20 a 22 semanas. La sociedad española de ginecología y obstetricia marca el límite en la semana 22.<sup>1</sup> En México el aborto se define según la Norma Oficial Mexicana 005 de los servicios de planificación familiar se define como aborto a la expulsión del producto de la concepción de menos de 500 grs. de peso o hasta la semana 20 de la gestación.

#### **Epidemiología**

Se estima que hasta un 50 a 70% de las gestaciones se pierden antes de finalizar el primer trimestre la mayoría de ellas se interrumpen durante el primer mes de la última regla y frecuentemente son gestaciones que pasan inadvertidas especialmente si ocurre alrededor de la menstruación esperada, la mayor parte pasan desapercibidos porque ocurren en el periodo de reimplantación y se presentan al tiempo en que debería darse la menstruación Alrededor del 40% de éstas pérdidas tan sólo se detectan por el test de hormona gonadotrofina coriónica humana detectada en orina. De un 10 a un 15% de pérdidas

gestacionales tempranas ocurren durante el primer trimestre y las dos primeras semanas del segundo. La pérdida pre clínica es del 22% y la tasa de pérdida clínica reconocida fue del 12%. Tasas más altas son reportadas pero esto probablemente refleja una inclusión apresurada de abortos ilícitos.<sup>2</sup> La tasa de abortos disminuye rápidamente a medida que avanza la gestación, siendo inferior al 3% alrededor de la semana 11.

La única causa bien conocida de aborto es la alteración cromosómica del embrión que se realiza en el 50% a 60% de las pérdidas gestacionales precoces por lo tanto no sorprende que la tasa de abortos aumente con la edad materna. Una mujer de 40 años tiene un riesgo hasta 5 a 7 veces superior al de una mujer de 20 años. La mayoría de estas anomalías cromosómicas son numéricas (sobre todo trisomías), y solamente menos del 10% se deben a alteraciones cromosómicas estructurales (traslocaciones o inversiones) u otros mecanismos genéticos.

Otras causas de aborto conocidas incluyen enfermedades endocrinológicas, defectos anatómicos del tracto genital femenino, infecciones, factores inmunes, agentes químicos, enfermedades metabólicas hereditarias, traumatismos, enfermedades maternas y factores psicológicos. Sin embargo estudios epidemiológicos prospectivos indican que todas estas etiologías tan solo son responsables de un pequeño porcentaje de los abortos.<sup>1</sup> Las tasas de pérdidas son menores (6%) entre las mujeres nulíparas, que nunca han

experimentado una pérdida, incrementándose de 25 a 30% después de 3 o más abortos.

El aborto, de acuerdo con el tiempo en que ocurre se le denomina temprano (antes de la decimotercera semana) o tardío (después de ésta ya hasta antes de la vigésima semana). El conocimiento de la historia natural del aborto es importante para el establecimiento del tratamiento.<sup>3</sup>

### **Etiología**

Las causas de un aborto espontáneo son múltiples y entre las más frecuentes se pueden mencionar a las siguientes:

#### Etiología cromosómica

Las anormalidades cromosómicas son la principal causa de la pérdida gestacional temprana. Al menos un 50% de las pérdidas clínicamente reconocidas resultado de una anormalidad cromosómica y la frecuencia es probablemente más alta. Si se realizara un análisis de las vellosidades coriónicas después de hacer el diagnóstico de muerte fetal o si se realizara en los productos expelidos de manera espontánea la frecuencia de anormalidades cromosómicas sería de hasta un 75 a 90%. La edad materna es alta en estos casos.<sup>2</sup>

#### Trisomías autosómicas

- Más frecuente: cromosoma 16
- Relación con edad materna
- Errores en meiosis I materna (13, 21, 16) y meiosis II (18)

## Poliploidía

- Triploidía (69 XXY, XXX) y tetraploidía (92)
- Defectos del tubo neural, onfalocele, asociado a mola hidatiforme.

## Monosomía X

- Pérdida del cromosoma sexual paterno
- No afecta edad materna

## Reestructuración Cromosómica

- Traslocaciones o inversiones balanceadas
- Heredada o de novo
- Importantes en pérdida recurrente

## Polisomía de Cromosomas Sexuales (X o Y)

- Cariotipos 47 XXY, XYY en 1 de 800 varones nacidos vivos
- Cariotipo 47 XXX en 1 de 800 mujeres nacidas vivas

## Etiología Mendeliana y Poligénica Multifactorial

Del 30-50% por trastornos mendelianos fundamentales para desarrollo embrionario precoz

## Mosaicismos

- Anomalías placentarias, cariotipo embrionario normal
- Disomía uniparental

## Inactivación deficiente de cromosoma X

## Abortos recurrentes

## Deficiencia de progesterona

La deficiencia de progesterona como causa de aborto es muy controvertida y frecuentemente sobre diagnosticada.<sup>2</sup>

La mayoría de las evidencias de deficiencia de progesterona se derivan de estudios que demuestran que la insuficiencia de la fase lútea es más frecuente en pacientes con abortos recurrentes que en mujeres control. Sin embargo, por su efecto en la contractilidad uterina y la ausencia de efectos teratogénicos, la administración de progesterona ha sido un tratamiento frecuente en casos de amenaza de aborto precoz, en pacientes con miomatosis uterina y embarazo o bien en quienes se ha aplicado un cerclaje cervical.<sup>2</sup>

#### Diabetes Mellitus

Existe cierta controversia sobre si la Diabetes Mellitus es causa de aborto espontáneo; sin embargo, en estudios multicéntricos se ha encontrado que las mujeres con elevación de las concentraciones de glucosa y de hemoglobina glucosilada tienen un mayor riesgo de aborto que las que mantienen un buen control metabólico. Aunque en esta metabulopatía la frecuencia de malformaciones congénitas es mayor, no se han observado efectos sobre la pérdida precoz de embarazo.<sup>2</sup>

#### Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Esta enfermedad se reconoce como una causa de aborto espontáneo debido a que las concentraciones elevadas de la hormona luteinizante tienen efectos nocivos sobre el cuerpo lúteo. La supresión de la función pituitaria con agonistas de la hormona liberadora de las gonadotrofinas, seguida de la

administración de gonadotrofina coriónica humana ha demostrado ser útil para prevenir este tipo de abortos.<sup>2</sup>

### Hematomas Subcoriónicos

Son una causa frecuente de hemorragia en el primer trimestre y no suelen producir pérdida del embarazo. Estos hematomas son causados por la separación de las membranas fetales; la hemorragia puede producirse entre el amnios y el corión (separación corioamniótica) o entre el corion y la decidua (hematoma subcoriónico). La hemorragia puede ser de gravedad variable, generalmente no se presenta contractilidad uterina o es mínima, su seguimiento es ultrasonográfico, tiende habitualmente a la reabsorción y la estimación del tamaño del hematoma permite establecer un pronóstico: a mayor hematoma, peor pronóstico, sobre todo cuando la hemorragia es persistente. La presencia de hematomas intrauterinos durante el embarazo es motivo para considerar a éste como de alto riesgo; sin embargo, no se han observado efectos deletéreos sobre el embarazo.<sup>2</sup>

### Otras Causas

El resto de las causas de aborto espontáneo, generalmente se estudian como causas de aborto habitual y entre estas tenemos las siguientes:<sup>2</sup>

a. Infecciones por *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Su tratamiento previo al embarazo ha demostrado que previene el aborto recurrente.

b. Las anomalías anatómicas del útero causan un 10 a 15% de todos los abortos con desarrollo fetal adecuado. Las anomalías de fusión del conducto Mülleriano se acompañan de cérvix incompetente, por lo que se ha sugerido realizar en las pacientes que lo presentan el cerclaje cervical profiláctico.

c. El cérvix incompetente es una causa bien reconocida de pérdida de embarazo al inicio o final del segundo trimestre. El diagnóstico de esta alteración en la paciente embarazada se hace clínicamente por el antecedente de pérdidas de embarazos con aborto tardío, indoloro, con protrusión o ruptura de membranas, generalmente con feto vivo y cada vez a una edad gestacional menor. Se corrobora por estudio ultrasonográfico del cérvix, el cual puede o no estar acortado pero con un diámetro del orificio cervical interno de 15 mm en el primer trimestre o mayor de 23 mm en el segundo. Su tratamiento consiste en la aplicación de un cerclaje cervical con cinta de mersilene, de acuerdo a la técnica de McDonald o Shirodkar.

d. El síndrome del anticuerpo antifosfolípido es otra causa bien reconocida de aborto espontáneo. Hay varios anticuerpos antifosfolípido, de los cuales los más importantes son: el anticoagulante lúpico, el anticuerpo anticardiolipina y el anticuerpo que causa la prueba falsa positiva para la sífilis. La presencia de alguno o varios de los tres anticuerpos antifosfolípido se asocia con pérdidas recurrentes de embarazo, episodios de trombosis arteriales o venosas, pre eclampsia grave o de aparición precoz, retardo en el crecimiento intrauterino y

corea gravídica. La mayoría de las pérdidas del embarazo aparecen entre las 14 y 18 semanas de gestación y hasta un 28% de las pacientes presentan trombosis.<sup>18</sup> La terapia combinada con aspirina y heparina en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos puede reducir las pérdidas de embarazos hasta en un 54%.

### **Características anatomopatológicas de los embarazos exitosos y no exitosos.**

El feto humano se desarrolla en un ambiente bajo en oxígeno, el saco gestacional humano es diseñado para minimizar el flujo de oxígeno de la sangre materna a la circulación fetal. En particular, las vellosidades trofoblásticas migran hacia el tejido uterino para anclar el embarazo crea un caparazón celular con tapones dentro de la punta de las arterias uteroplacentarias. Esta barrera adicional mantiene la mayoría de la circulación fuera de la placenta y esto reduce la actividad química de los radicales libres de oxígeno dentro de la placenta durante la mayor parte del primer trimestre. En embarazos normales, el comienzo de la circulación materna es un fenómeno progresivo el cual empieza alrededor de las 9 semanas en la periferia y que gradualmente se extiende hacia el centro de la placenta. Este proceso se correlaciona cercanamente con el patrón de invasión trofoblástica a través del lecho placentario.<sup>2</sup>

Cerca de dos tercios de la pérdida gestacional temprana, existe evidencia anatómica de placentación defectuosa, la cual es caracterizada principalmente

por un delgado y fragmentado caparazón trofoblástico y reducida invasión del citotrofoblasto del lumen a la punta de las arteria espirales. Esto se asocia con inicio prematuro de la circulación materna a través de la placenta en la mayoría de los abortos. Estos efectos son similares en abortos euploides y la mayoría de los aneuploides, pero son más pronunciados en la mola hidatidiforme. In vivo los datos de ultrasonido e histopatológicos indican que la mayoría de las pérdidas gestacionales tempranas el inicio de la circulación intervellosa es prematura generalizada debido a transformación incompleta y taponamiento de las arterias uteroplacentarias. En cerca del 80% de los casos de aborto, el inicio de la circulación placentaria es precoz y generalizada a través de la placenta. Este hallazgo es independiente del cariotipo. Esto permite altas concentraciones de oxígeno durante la gestación temprana, daño generalizado oxidativo al trofoblasto y degeneración placentaria. Aunque en estudios in vitro han demostrado la habilidad del sincitio dañado para degenerarse del trofoblasto subyacente, es probable que en la fase de daño extenso, esta habilidad sería abrumadora, permitiendo completar la falla gestacional.<sup>2</sup>

Dentro de los signos histopatológicos de embarazo anembrionario encontramos:<sup>5</sup>

- Saco roto integro sin embrión
- Ausencia histológica de
  - Saco vitelino
  - Vestigios de cordón umbilical

- Tejidos embrionarios

Dentro de los signos histopatológicos sugestivos de cromosomopatía encontramos

- Vellosidades de contorno irregular
- Inclusiones trofoblásticas en el tallo conjuntivo
- Hipovascularidad y avascularidad
- Grados diversos de hipopertrofia e hiperplasia trofoblástica

### **Etapas evolutivas del aborto**

#### Amenaza de aborto

En esta entidad el producto concepcional se encuentra dentro de la cavidad uterina. El diagnóstico se realiza por la presencia de contracciones uterinas dolorosas y/o metrorragia y al examen genital el canal cervical está cerrado.<sup>5</sup>

#### Aborto inminente, inevitable o en curso

La metrorragia es abundante y continua; la mayor intensidad de las contracciones uterinas provocan la abertura y dilatación del cuello; el canal cervical está permeable. Existe pérdida de líquido amniótico en forma de hidrorrea clara o mezclado con la emisión de sangre y/o de componentes ovulares. En ocasiones, el huevo se desprende y protruye a través del cérvix uterino.<sup>5</sup>

#### Aborto consumado

Consiste en la expulsión del huevo fuera de la cavidad uterina. Existen dos modalidades:

**Aborto completo:** El huevo se expulsa en un tiempo, completo y entero. Cesan las contracciones uterinas, desaparece el dolor, disminuyen el tamaño del útero y la metrorragia, e involucionan las modificaciones cervicales.

**Aborto incompleto:** La expulsión es parcial, se expulsa el huevo y quedan retenidas la placenta y las membranas ovulares. Persisten las contracciones uterinas dolorosas y la metrorragia; el útero está blando y el cuello dilatado.<sup>5</sup>

#### Aborto complicado

Las dos complicaciones más importantes del aborto incompleto son la hemorragia con anemia aguda y la infección. En el aborto espontáneo las infecciones más frecuentes se producen por el ascenso de los gérmenes que habitan en el tracto genital inferior. Asimismo, el útero también puede infectarse debido al uso de material contaminado o por la realización de maniobras en malas condiciones de asepsia. La gravedad del cuadro abarca un amplio rango que va desde la endometriitis hasta la sepsis. La complicación más grave es producida por el *Clostridium perfringens* y constituye el síndrome icteroazotémico de Mondor.<sup>5</sup>

#### Aborto diferido

Se produce la muerte del producto concepcional sin su expulsión. A esta modalidad también se lo denomina “huevo muerto o retenido”. La dinámica uterina es insuficiente para expulsar el huevo (missed abortion). Después de 24

horas, comienzan las modificaciones estructurales del embrión y del saco gestacional (lisis, deformación, achatamiento del embrión y del saco y en etapas más avanzadas puede producirse maceración o momificación). La infección ovular es más frecuente cuando el huevo tiene contacto con el exterior.<sup>5</sup>

Definiciones contemporáneas tales como embarazo anembrionario y muerte embrionaria/fetal revelan la fisiopatología de la implantación y el desarrollo embrionario. En el embarazo anembrionario el trofoblasto ha sido invadido en la línea decidual del útero, pero el disco embrionario no ha sido desarrollado o ha sido reabsorbido después de la pérdida de la viabilidad. En muerte embrionaria/fetal, el disco embrionario desarrollado con pérdida de la viabilidad más comúnmente demostrado ultrasonográficamente por un polo embrionario/fetal mayor de 5 mm sin actividad cardíaca.<sup>4</sup>

#### Aborto habitual

La repetición de tres o más abortos espontáneos consecutivos o de cinco o más no sucesivos configura el cuadro de aborto habitual.<sup>5</sup>

#### **Diagnóstico**

Evaluaciones por ultrasonido y laboratorio con frecuentemente usadas en el diagnóstico de pérdida gestacional temprana. Los indicadores comunes para exámenes por ultrasonido en el embarazo temprano incluyen sangrado vaginal, dolor pélvico y determinación de la edad gestacional. Un embarazo intrauterino puede ser diagnosticado de manera temprana por la visualización

del saco gestacional usando ultrasonido. La edad gestacional puede ser estimada por el diámetro medio del saco o por la longitud cefalocaudal del embrión. Una verdadera longitud cefalocaudal puede ser visible en un diámetro medio del saco de 18 mm, antes de ese tiempo, las evaluaciones de ultrasonido solo incluyen la identificación del polo embrionario. El diámetro medio del saco es determinado por un promedio de la longitud, ancho y profundidad del saco gestacional. Cuando se utiliza el ultrasonido transvaginal, el saco gestacional puede ser visualizado cuando el diámetro medio del saco es al menos de 8 mm. De manera similar un polo embrionario debe ser visualizado con un diámetro medio del saco de 16 mm. La frecuencia cardíaca fetal debe estar presente para el día 21 de la concepción o día 35 del periodo menstrual, y puede ser visualizado por ultrasonografía cuando el polo embrionario tan pequeño como 2 mm. Sin embargo las pérdidas de actividad cardíaca en embriones menores a 3 mm es fuertemente asociado con un 41% de tasa de continuación. Para diagnosticar muerte embrionaria, un polo embrionario debe medir más de 5 mm sin actividad cardíaca.

En un paciente que presente sangrado transvaginal y dolor pélvico u abdominal, aunque el embarazo normal (amenaza de aborto) y pérdida gestacional temprana son más comunes, el embarazo ectópico es un importante diagnóstico que descartar. Ambos ultrasonido endovaginal y medición cuantitativa de la fracción beta de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana son importantes en el diagnóstico diferencial. Un saco

gestacional debe ser visualizado en un embarazo vía ultrasonido transvaginal con un nivel de HGC-B mayor a 6500 mIU/ml. La posibilidad de gestación múltiple debe ser considerada, con un nivel mayor a 2000 mU/ml y embarazo no visible intrauterino. Si los niveles séricos de HGC-B son menores la cuantificación seriada puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de embarazo anormal. Una tasa de 66% o mayor en 48 horas es clásicamente asociado con un embarazo intrauterino normal. <sup>4</sup>

Signos ultrasonográficos de aborto diferido<sup>5</sup>

- Saco parcialmente colapsado
- Ecos embrionarios sin frecuencia cardiaca fetal
- Reacción coriodecidual pobre marcada con un halo

Signos ultrasonográficos de embarazo anembriónico<sup>5</sup>

- Criterios mayores
  - Transabdominal
    - Saco gestacional mayor de 2 cm sin saco vitelino
    - Saco gestacional mayor de 2.5 cm sin polo embrionario
  - Transvaginal
    - Saco gestacional mayor a 8 mm sin saco vitelino
    - Saco gestacional mayor 16 mm sin polo embrionario
- Criterios menores
  - Reacción coriodecidual menor a 2 mm
  - Reacción coriodecidual irregular

- Ausencia de doble halo peridecidual
- Saco gestacional de implantación baja
- Saco gestacional deformado

Se considera positiva la presencia de un signo mayor y tres menores.<sup>5</sup>

El fracaso gestacional en el primer trimestre es uno de los motivos más frecuentes por el que las mujeres acuden a los servicios de urgencias. De hecho esta indicación de legrado resultó ser la responsable de hasta tres cuartas partes de todas las intervenciones ginecológicas urgentes realizadas durante una noche en una revisión. La expresión fracaso gestacional no pertenece a la terminología clínica, sino que describe diversos trastornos en los que un óvulo fertilizado implantado interrumpe su desarrollo hacia la viabilidad. Se incluyen en la categoría de fracaso gestacional el aborto espontáneo (tanto el completo, como el incompleto), el embarazo anembriónico y el huevo muerto retenido.

Es posible que el motivo más frecuente de fracaso gestacional precoz sea un embarazo no deseado y el posterior aborto provocado. Cuando no existen servicios de calidad para la interrupción legal del embarazo , a menudo se diagnostica erróneamente a las mujeres que acuden al médico tras un procedimiento de mala calidad o incompleto de complicaciones causadas por un aborto espontáneo. Las mujeres que se someten a procedimientos clandestinos o ilegales pueden no desear revelarlo, por lo que las causas del fracaso gestacional son distintos en los lugares que existen servicios para la

interrupción del embarazo y en los lugares en los que no existe dicha posibilidad, inclusive disminuyendo en un porcentaje importante la tasas de abortos espontáneos en países que cuentan con servicios de interrupción legal del embarazo.

### **Tratamiento**

El estándar en el tratamiento de la pérdida gestacional temprana ha sido la aspiración manual, dilatación y curetaje para evacuar el útero, cuando la paciente presenta hemorragia, la evacuación quirúrgica es indicada para reducir las tasas de sepsias y hemorragia. Sin embargo otras opciones seguras incluyen el manejo expectante y el médico, en mujeres que se encuentran hemodinámicamente estables, sin evidencia de infección, embarazo ectópico o embarazo molar. Todas las pacientes Rh negativo deben ser tratadas con inmunoglobulina anti-D para prevenir la isoimmunización.

El beneficio del manejo quirúrgico incluye la programación y las tasas de éxito altas que van de 93 a 100%, en la gran mayoría de los estudios con una tasa de éxito de 98%. Los riesgos quirúrgicos incluyen infección, perforación uterina, trauma cervical, sinequias uterinas, pero son relativamente raras. Los riesgos anestésicos varían dependiendo de si es anestesia general, sedación intravenosa p anestesia local. Además de los riesgos quirúrgicos y preferencias de las pacientes, los métodos no quirúrgicos reducen substancialmente la necesidad de pérdida de tiempo de hospitalización y ocupación de cama, además el costo total por aborto puede ser reducido. La evacuación quirúrgica

sin embargo continúa siendo el manejo de elección en algunos casos de hemorragia abundante e incontrolable o si hay evidencia de productos retenidos de la concepción con infección avanzada.

El manejo expectante es una propuesta atractiva para el tratamiento de los abortos del primer trimestre si se sigue la evolución natural de la enfermedad, se evitan problemas iatrogénicos y es probable que sea mejor el costo-efectividad. La tasa de aborto completo varía, de acuerdo a la selección de pacientes y duración del periodo de espera. Un estudio observacional muestra que el manejo expectante en mujeres con aborto silencioso resulta en un 85% de aborto completo en 4 semanas. Otro estudio que involucra mujeres con aborto incompleto muestra una tasa de aborto completo en e días. La tasa de aborto completo fue mucho más baja y más variable en el manejo expectante comparado con el manejo quirúrgico y médico. La incidencia varía entre 25 a 85% dependiendo de la duración del tiempo de espera y la proporción de mujeres con aborto incompleto. La aceptación de la paciente es baja ya que se reportó que solo el 40% de las mujeres aceptaron el manejo expectante y el otro 60% pidió el procedimiento quirúrgico en 48 hrs, incluso algunas que habían aceptado el tratamiento médico inicialmente.

En el último decenio, se ha propuesto al análogo de la prostaglandina E1 misoprostol, un fármaco fácil de conseguir, seguro y relativamente barato que fue originalmente aprobado por la FDA para la prevención de úlceras gástricas durante el uso a largo plazo de antiinflamatorios no esteroideos, como enfoque

alternativo para el tratamiento del fracaso gestacional precoz. De hecho el misoprostol se ha propuesto para diversas indicaciones obstétricas o ginecológicas: inducción del parto, preparación del cuello uterino para procedimiento quirúrgicos , prevención o tratamiento de la hemorragia postparto e interrupción del embarazo. Dichos usos siguen siendo extraoficiales, por lo que muchos estudios se han visto limitados por el pequeño número de participantes, así como el uso de regímenes idiosincrásicos y definiciones no estandarizadas o vagas de los casos y los resultados.

Los estudios exigentes demuestran que el uso de misoprostol para el fracaso gestacional precoz es más eficaz que la actitud expectante, que constituye la otra alternativa principal al tratamiento quirúrgico inmediato. Con el misoprostol la resolución del huevo muerto retenido es ligeramente menos fácil y satisfactoria que la del aborto incompleto. Este hallazgo sugiere que mientras la cirugía es una propuesta única para todos los casos, el tratamiento médico quizá no lo sea. Además, la dosis mínima eficaz de misoprostol para cada trastorno en el que se usa aún no está clara y es posible que dicha dosis resulte ser diferente para las distintas clases de abortos. Tampoco se sabe si con dosis repetidas se consiguen de forma sistemática resultados más eficaces que con una sola dosis seguida del tiempo suficiente para que tenga efecto. Existen dudas sobre la vía de administración, ya que se han utilizado prácticamente todas las variantes posibles. Algunos estudios indican que la vía vaginal hace que aumente la tasa de éxito y que se reduzcan los efectos secundarios.

El tratamiento no quirúrgico para el fracaso gestacional precoz puede tener mayor trascendencia en países de recursos limitados, ya que la atención quirúrgica no está al alcance de todos, se calcula que las consecuencias de abortos realizados en condiciones no seguras están en el origen de de aproximadamente el 13% de los fallecimientos maternos en todo el mundo, producidos en su mayor parte en países subdesarrollados. El tratamiento con misoprostol parece tener una gran aceptación en los lugares donde se ha probado y pruebas recientes han demostrado que el uso de misoprostol pueden recibir el tratamiento y el alta antes que las que se someten a cirugía. Para el tratamiento médico, no es necesario disponer de forma inmediata de instrumental estéril, quirófanos, ni personal con experiencia en cirugía.

Algunas limitantes del uso de misoprostol en países subdesarrollados pueden encontrarse con algunas limitantes, por ejemplo, en lugares en los que el gobierno establece las normas que regulan la atención sanitaria, con frecuencia está prohibido el uso de medicamentos para indicaciones no autorizadas, en otras ocasiones a los médicos podría preocuparles las posibles sanciones o la falta de financiamiento.

El tratamiento médico reduce la necesidad de curetaje en un 81 a 99% mientras que el manejo expectante reduce esta necesidad solo en un 28 a 94% dependiendo si los abortos eran incompletos o aquellos que presentan aún saco gestacional.<sup>6</sup>

## MISOPROSTOL

### Antecedentes

La primera prostaglandina utilizada clínicamente con fines ginecoobstétricos ha sido la F2 $\alpha$  en 1968, sin embargo su uso fue abandonado por sus efectos colaterales. En las década de los 70, se hicieron estudios utilizando la prostaglandina E2, siendo durante las dos últimas décadas la droga de elección para la inducción del trabajo de parto en situaciones con cuello inmaduro en países desarrollados, sin embargo el riesgo de hiperestimulación uterina y consecuentemente la posible hipoxia intrauterina, la necesidad de refrigeración adecuada para su almacenamiento y transporte por su inestabilidad térmica, la alta ocurrencia de efectos colaterales indeseables y su costo elevado condujeron a la búsqueda de una alternativa más segura y accesible.

El misoprostol (15-deoxi, 16-hidroxi, 16-metil PGE1), fue desarrollado por primera vez en el año de 1967 para la prevención y el manejo de la úlcera péptica en los casos provocados por el uso de antiinflamatorios no esteroideos y fue en 1968 ; comenzó a ser vendido en farmacias de América Latina con el nombre de Cytotec en la década de los 80, y su uso fue prohibido en embarazadas porque podría causar un aborto. En Brasil y seguramente en otros países más, los empleados de farmacia comenzaron a recomendarlo para inducir la menstruación en caso de retraso menstrual. Su efectividad para inducir el aborto se difundió rápidamente y a fines de los 80, se empleaba para

realización de abortos clandestinos en Brasil. Debido a sus propiedades uterotónicas y sus efectos a nivel cervical, su uso en ginecología y obstetricia comenzó a tomar auge debido a su estabilidad térmica y menor tasa de efectos colaterales y su costo es 100 veces menor en comparación con otras prostaglandinas, tiene un tiempo de vida media prolongado y es de fácil administración.

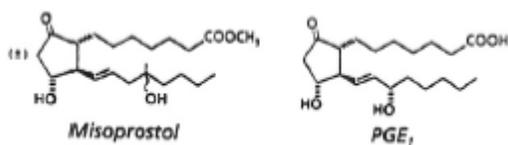
En 1992, el dinoprostone fue aprobado por la Food and Drug Administration (*FDA*) de los estados unidos para la maduración cervical. Tenía costo elevado, un tiempo de vida medio corto es necesario almacenarlo a una temperatura de entre 2 a 8° C e introducirlo en forma de gel en el canal cervical a intervalos regulares. Posteriormente se desarrollo un pesario de silicona para uso intravaginal que contenía 10 mcg de dinoprostone, y libera 0.3 mcg/hora por 12 horas y se coloca en el fondo de saco posterior por lo que permite su remoción en el caso de hiperestimulación uterina, pero existen limitantes por su elevado costo y labilidad térmica, además de la necesidad eventual del uso de oxitocina después de conseguir la maduración cervical.

En México tenemos como antecedente el uso de misoprostol en la Interrupción Legal del Embarazo desde 2007, siendo éste un medicamento fácil de conseguir y económico, que no amerita prescripción médica controlada.

### **Estructura bioquímica de las prostaglandinas**

Las prostaglandinas, derivados del ácido araquidónico, son ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, constituidos por 2 cadenas y un

anillo, fueron cristalizadas por primera vez en el años de 1960 por Bergstrom. El misoprostol, análogo sintético de la prostaglandina E1, difiere estructuralmente de esta por la presencia de un metil ester en el carbono 1, un grupo metilo en el carbono 16, y un grupo hidroxilo en el carbono 16 en lugar del carbono 15. El metil ester en el carbono 1 le da mayor potencia anti secretoria de ácido gástrico; mientras que el grupo hidroxilo del carbono 16 y el grupo metilo mejoran su acción por vía oral, aumenta la duración de su acción, y mejora el margen de seguridad del fármaco<sup>16</sup>.



Las prostaglandinas, tienen un efecto contráctil sobre del músculos liso, y esta actividad uterotónica sobre el miometrio es la que confiere al misoprostol la propiedad de vaciar el contenido del útero; así mismo, a nivel del cervical el misoprostol produce maduración del cérvix del útero gestante, disminuyendo su contenido total de colágeno, incrementando la solubilidad de la misma, y aumentando la actividad de las metaloproteinasas. En un inició estos efectos a nivel del útero y del cérvix fueron considerados como efectos adversos, sin embargo, hoy día son esos “efectos adversos” los que confieren al misoprostol su importancia actual en el área de la ginecología y obstetricia.<sup>16</sup>

Aunque originalmente el misoprostol fue diseñado para ser utilizado por vía oral, se han utilizado diferentes vías de administración incluyendo la sublingual, la rectal y la vaginal.

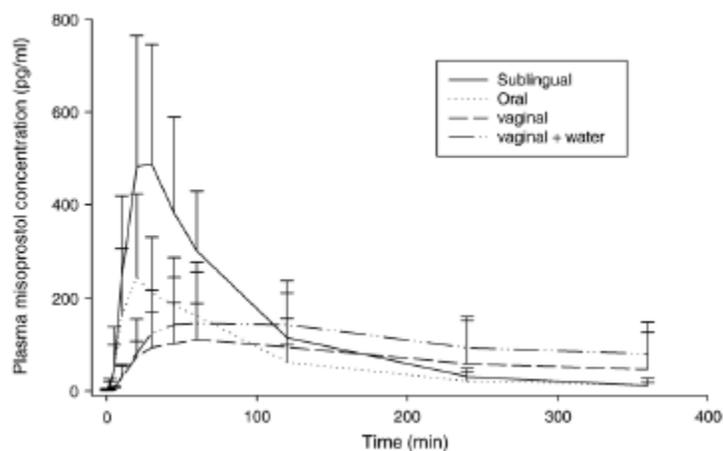
### **Vías de administración**

Vía oral. El misoprostol se absorbe de forma rápida y casi completa (88%). Su concentración plasmática llega al máximo a los 12.5 y 50 minutos después de su administración y su nivel más bajo después de 120 minutos, por lo que los intervalos entre las dosis podrían ser cortos de cada 2 a 3 horas. Para lograr un mayor efecto y aceptación se ha utilizado la disolución del misoprostol en soluciones acuosas, se desconoce si atraviesa placenta. Se sabe que pasa a leche materna en concentraciones más bajas que en la sangre y que baja a niveles en el límite de detección 5 horas después de su administración, por lo que se recomienda postergar la lactancia por un periodo de 6 horas al administrarse en la hemorragia postparto.<sup>16</sup>

Vía vaginal. La biodisponibilidad del misoprostol es tres veces mayor que cuando se utiliza por vía oral, las concentraciones plasmáticas del misoprostol, en contraste con la vía oral, aumentan gradualmente alcanzando su pico máximo en 60 a 120 minutos, posteriormente disminuyen también de forma progresiva llegando hasta un 61% 240 minutos después de la administración, los niveles plasmáticos permanecen estables por 6 horas. Cuando se añade agua los niveles séricos permanecen más elevados hasta 6 horas después de la administración. El tono uterino se eleva a los 21 minutos alcanzando su

máximo a los 46 minutos. Mediante la vía vaginal el misoprostol tiene un mecanismo adicional de acción que consiste en la liberación local de óxido nítrico, que participa junto con las prostaglandinas en la remodelación cervical. Esta vía permite que el misoprostol permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo que en la vía oral. El intervalo de administración debería de ser mayor a 4 horas, por lo que debería ser repetida con intervalos mínimos de 6 horas.<sup>7</sup>

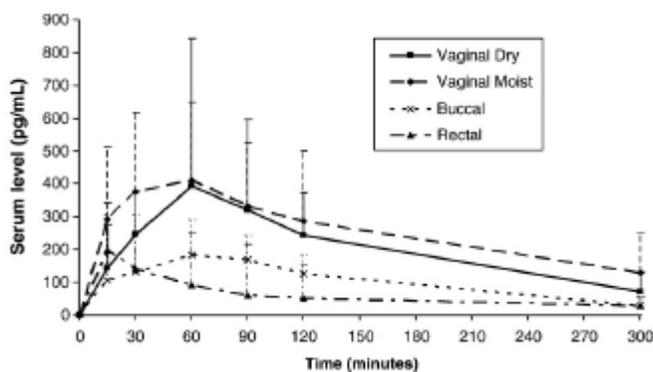
Vía sublingual. La curva de concentración es similar a la vía oral, pero en niveles más elevados dando un área bajo la curva mayor. Incrementa el tono uterino a los 10 minutos, con una duración de 3 horas aproximadamente, por lo que esta propiedad tiene la ventaja de hacer que sea apropiada para el tratamiento de la hemorragia puerperal, inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical. El pico de concentración máxima ocurre en 30 minutos.<sup>7</sup>



Vía bucal. Consiste en colocar el fármaco entre la encía y la mejilla de tal forma que se absorba a través de la mucosa bucal. Pocos estudios comparan la vía

vaginal y la vía bucal sin embargo se ha encontrado que ésta también es útil en el tratamiento del aborto médico, la maduración cervical y la inducción del parto. Su curva de absorción es muy similar a la de la vía vaginal pero los niveles séricos son más bajos a las 6 horas de haberlo administrado. El pico sérico máximo se encontró a los 75 minutos, pero el área bajo la curva es la mitad en relación a la del vía vaginal. La vía bucal es una manera prometedora de tratamiento, sin embargo se requieren de mayores estudios que comparen esta con las demás vías de administración.<sup>16</sup>

Vía rectal. El comportamiento de los niveles séricos es similar al de la vía vaginal y ha sido estudiada para el tratamiento de la hemorragia posparto; el pico máximo de concentración por esta vía se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos. Su inicio de acción se produce en alrededor de 100 min y dura aproximadamente 4 hrs.<sup>7</sup>

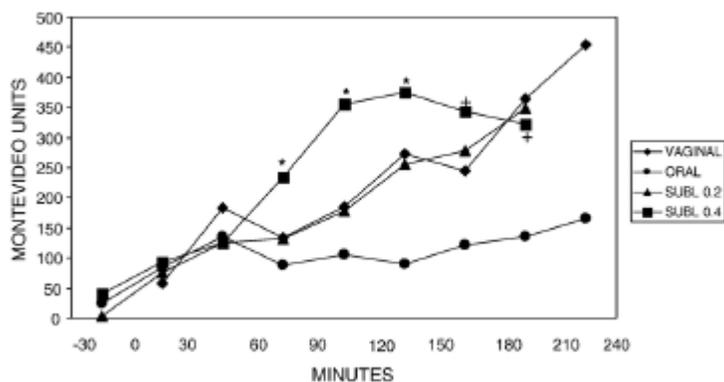


Estudios del efecto del misoprostol sobre la contractilidad uterina han demostrado que se requieren niveles plasmáticos sostenidos, más que concentraciones séricas elevadas del fármaco, para el desarrollo de

contracciones uterinas regulares. No ha sido posible determinar los niveles necesarios del fármaco para conseguir el efecto clínico deseado, parece ser que se requiere de concentraciones muy pequeñas, lo cual es importante tener en cuenta sobre todo cuando se utiliza el misoprostol para inducir contracciones en embarazos a término, teniendo en cuenta además que la sensibilidad del útero al misoprostol se incrementa conforme avanza la gestación.

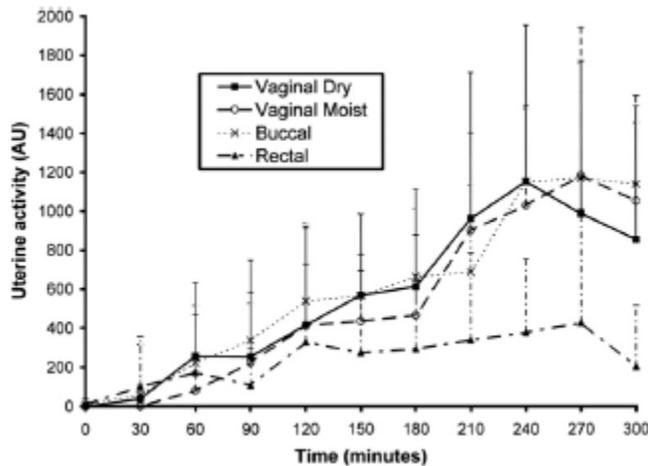
Aronsson y cols., estudiaron los efectos del misoprostol en la actividad uterina. Estos autores observaron que después de una sola dosis de misoprostol por vía oral el tono uterino incrementa, sin embargo como ya se menciono, para producir contracciones uterinas regulares se requieren niveles plasmáticos sostenidos del fármaco para lo cual es necesaria la administración de dosis repetidas por vía oral. Por otro lado, el efecto de la administración vaginal de una sola dosis de misoprostol, al igual que con la vía oral es de forma inicial un aumento del tono uterino, pero después de 1 a 2 horas aparecen contracciones uterinas regulares que duran alrededor de 4 horas. Lo anterior explica la mayor eficacia que se observa con la vía vaginal cuando se compara con la oral. Así mismo, demuestran que el incremento del tono uterino es más rápido y pronunciado mediante las vías oral y sublingual (8 y 11 minutos respectivamente) que con la vía vaginal (20 minutos), siendo también menor el tiempo promedio en que se alcanza el tono uterino máximo con las vías oral y sublingual que con la vaginal. Después de una a dos horas de la administración del misoprostol el tono uterino disminuye. En el caso de las vías

vaginal y sublingual el tono uterino es reemplazado gradualmente por contracciones uterinas regulares, mientras que en el caso de la administración oral el efecto del misoprostol sobre el miometrio desaparece. Las contracciones uterinas persisten por alrededor de 4 horas con la vía vaginal y 3 horas con la sublingual.



### ACTIVIDAD UTERINA MEDIDA EN UNIDADES MONTEVIDEO

Meckstroth y cols., compararon el efecto del misoprostol mediante las vías bucal, vaginal y rectal, mostrando que aunque los niveles séricos obtenidos mediante la vía bucal son menores que con la vía vaginal, el tono y la contractilidad uterina que se producen son similares; mientras que la administración rectal produce menor tono y contractilidad uterinas.



### ACTIVIDAD UTERINA EN UNIDADES ALEXANDRIA

El misoprostol es un fármaco seguro y bien tolerado. Diversos estudios de toxicología demuestran que el margen de seguridad es de 500 a 1000 veces entre la dosis letal en animales de experimentación y la dosis terapéutica en humanos. La diarrea es el efecto adverso más frecuentemente asociado con el uso de misoprostol, generalmente es moderada y se autolimita. La náusea acompañada de vómito también es frecuente y se resuelve en 2 a 6 horas. Utilizado por vía sublingual algunas mujeres refieren adormecimiento de la boca y la garganta. También se han reportado fiebre y escalofrío sobre todo cuando se utiliza en dosis altas. La ruptura uterina es más frecuente cuando se utiliza el misoprostol en la inductoconducción del trabajo de parto en mujeres con antecedente de cesárea y que además tienen otros factores para ruptura uterina. La frecuencia de infección tras el uso del misoprostol es de 0.92%.

El uso de misoprostol en el embarazo temprano se asocia a múltiples defectos congénitos, sin embargo, diversos estudios han demostrado que el fármaco no tiene defectos embriotóxicos, teratogénicos o fetotóxicos. Las

malformaciones observadas con el uso de misoprostol son el resultado del mal aporte sanguíneo durante las contracciones uterinas. El riesgo absoluto de malformaciones congénitas con el uso de misoprostol es del orden de 1%. Los defectos congénitos más comunes son a nivel de sistema nervioso central y extremidades. Se ha descrito el síndrome de Mobius caracterizado por parálisis facial congénita acompañada o no de defectos de la extremidades. Otros defectos descritos son la artrogriposis, hidrocefalia, holoprosencefalia, y extrofia vesical.

### **Efectos secundarios**

Son poco frecuentes los efectos secundarios persistentes o severos.

#### 1. Sangrado

Después de aplicado el misoprostol, el sangrado normalmente dura hasta 2 semanas, con días adicionales de manchado, el cual puede durar hasta el siguiente periodo menstrual. La paciente debe recibir instrucciones sobre la necesidad de acudir a la unidad médica en los siguientes casos:

- (1) si empapa más de dos toallas higiénicas extra grandes por hora durante más de dos horas consecutivas,
- (2) si repentinamente presenta sangrado abundante, después de que éste ha disminuido o se ha detenido durante varios días luego de haber tomado el misoprostol,
- (3) si ha sangrado continuamente por varias semanas y se comienza a sentir mareada.

## 2. Cólicos

Los cólicos usualmente empiezan dentro de las primeras horas y pueden incluso presentarse a los 30 minutos de haberse administrado el misoprostol. El dolor puede ser mayor que el que se experimenta durante un periodo menstrual normal. Se pueden emplear medicamentos anti-inflamatorios no-esteroideos (AINES) u otros analgésicos para aliviar el dolor sin afectar el éxito del método.

## 3. Fiebre y/o escalofríos

Los escalofríos son un efecto secundario frecuente del misoprostol, pero son pasajeros. La fiebre es menos común y no necesariamente indica la presencia de una infección. Si se considera necesario se puede utilizar un antipirético para aliviar la fiebre. Si la fiebre o los escalofríos persisten por más de 24 horas después de haberse administrado el misoprostol, la mujer puede tener una infección y debe buscar atención medica.

## 4. Náusea y vómito

Puede presentarse náusea y vómito, pero desaparecen de 2 a 6 horas después de haber tomado el misoprostol. Si se considera necesario, se puede utilizar un antiemético.

## 5. Diarrea

Después de la administración de misoprostol, también se puede presentar diarrea, pero usualmente desaparece el mismo día es efectivo cuando se aplica entre la mejilla y las encías (bucalmente) o debajo de la lengua (sublingualmente).<sup>7</sup>

## **EL USO DEL MISOPROSTOL EN LA FALLA GESTACIONAL TEMPRANA**

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 aprobado para la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas asociadas a la administración crónica de medicamentos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs). Como el misoprostol también induce contracciones uterinas, es utilizado comúnmente, sin indicación en la etiqueta, para el tratamiento de pérdidas en embarazos tempranos incluyendo abortos incompletos y retenidos. Los estudios han demostrado que el misoprostol es efectivo y seguro en estos casos. Esta información se presenta como guía para personal de salud entrenado.

El misoprostol está indicado para el tratamiento del aborto incompleto y espontáneo en mujeres que presentan un **tamaño uterino menor o igual a 12 semanas por fecha de la última menstruación (FUM)**. El uso de misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto tiene una tasa de éxito de 66-100% empleando la dosis recomendada. Cuando se utiliza para el tratamiento del aborto retenido tiene una tasa de éxito de 60-93% usando la dosis recomendada.

### **Dosificación y administración**

**Aborto Incompleto:** El régimen recomendado para el tratamiento con misoprostol de un aborto incompleto es una dosis única de 400 mcg de misoprostol por vía sublingual.<sup>7</sup>

**Aborto Retenido:** En los casos en que es claro el diagnóstico de aborto retenido y/o el cérvix está firmemente cerrado, el régimen recomendado es una dosis

única de 800 mcg de misoprostol por vía vaginal.<sup>7</sup> En caso de persistir el embarazo se recomienda la aplicación de una nueva dosis de 800 mcg de misoprostol vía vaginal o bien en caso de quedar como aborto incompleto se recomienda la aplicación de 400 mcg de misoprostol vía sublingual hasta un máximo de 3 dosis una vez iniciado el tratamiento. En caso de no completar el embarazo se recomienda realizar procedimiento quirúrgico complementario (AMEU según la *OMS*) .

Las tasas de éxito son mayores cuando se pospone el control (7 a 14 días) para permitir que tenga lugar el proceso de expulsión. La intervención quirúrgica no es recomendada antes de 7 días de iniciado el tratamiento, a menos que esté médicamente indicado.<sup>7</sup>

### **Contraindicaciones**

1. Historia de alergia al misoprostol u otra prostaglandina
2. Sospecha de embarazo ectópico
3. Signos de infección pélvica y/o sepsis
4. Síntomas de inestabilidad hemodinámica o shock

### **Precauciones**

1. A las mujeres que son elegibles para el tratamiento con misoprostol y tienen un DIU in situ, éste se les debe retirar antes de administrar el medicamento.
2. Se recomienda tener cuidado al tratar mujeres con antecedentes de sangrados anormales, o que estén tomando anti-coagulantes.

3. El misoprostol se puede utilizar con precaución en pacientes con un tamaño uterino mayor de 12 semanas por FUM, pero con una edad gestacional confirmada igual o menor a 12 semanas (ej. aumento del tamaño uterino por miomas).
4. Pequeñas cantidades de misoprostol o su metabolito activo pueden aparecer en la leche materna. No se conocen consecuencias, y no se han reportado efectos secundarios en infantes lactando.

Existen diversos estudios que avalan el manejo médico con misoprostol. Así mismo, existe incertidumbre en el uso del misoprostol en pacientes con cirugías uterinas previas. En un estudio realizado por Chen y cols. Se analizaron 488 mujeres que recibieron 800 mcg por vía vaginal de misoprostol en un estudio que evaluó el tratamiento médico y quirúrgico de en la pérdida gestacional temprana. Las pacientes recibieron repetidas dosis de misoprostol. Si la expulsión no era confirmada dos días después del tratamiento. se comparó eficacia, aceptabilidad en sujetos con historia o ausencia de cirugía uterina, definida como cesárea o miomectomía. La tasa de expulsión después de una sola dosis de misoprostol y se evaluó la tasa de expulsión a los 30 días. No hubo diferencia en dolor, sangrado, complicaciones y aceptabilidad. No hubo rupturas uterinas. En conclusión el tratamiento con misoprostol en la falla temprana del embarazo tuvo similar éxito, aceptabilidad y complicaciones en mujeres con y sin cirugía uterina previa.<sup>8</sup>

En cuanto al patrón de sangrado, Davis y cols.<sup>9</sup> realizaron un estudio en el que se compara el patrón de sangrado después de el uso de misoprostol y tratamiento quirúrgico Este es un ensayo aleatorio que incluyó 652 mujeres con diagnóstico de falla gestacional temprana. A las participantes se les aplicó por vía vaginal 800 mcg de misoprostol o curetaje en una proporción de 3 a 1. Las participantes finalizaron con un sangrado diario. Se midieron los niveles de hemoglobina en niveles basales y a las 2 semanas después del tratamiento. La disminución de los niveles de hemoglobina fue mayor con el misoprostol a diferencia del curetaje. Hubo cambios significativos en los niveles de hemoglobina ( al menos de 2 grs de Hb) o menos de 10 gr/dl y fueron más frecuentes después del uso del misoprostol en comparación con el curetaje. Varias participantes en el grupo de misoprostol reportaron algo de sangrado o un sangrado abundante. Cuatro mujeres tratadas con misoprostol requirieron de una transfusión sanguínea. Concluyen que el sangrado puede ser más intenso y prolongado después del tratamiento con misoprostol que con el curetaje, sin embargo el sangrado raramente requirió intervención.

En cuanto a satisfacción y eficacia, Niinimaki y cols.<sup>10</sup> , realizaron un estudio aleatorizado controlado en Finlandia, comparando el tratamiento médico del aborto espontáneo con 200 mcg de mifepristona y 800 mcg de misoprostol de uno a tres días después del evento con la evacuación uterina quirúrgica. Se realizaron cuestionarios para la colección de datos acerca del dolor que experimentaron las pacientes y la satisfacción del tratamiento. La tasa de éxito

fue igual. Más infecciones fueron diagnosticadas en el grupo quirúrgico. Las pacientes tratadas quirúrgicamente estuvieron más satisfechas. El tratamiento médico fue considerado más doloroso y pocas pacientes escogerían el tratamiento en el futuro. De manera similar, pero con resultados diferentes Lee y cols.<sup>11</sup> realizaron un estudio en China, que compara el impacto psicológico y satisfacción de las pacientes en la evacuación quirúrgica con la evacuación médica. Este estudio fue prospectivo 218 mujeres fueron admitidas en el estudio después de un aborto espontáneo, dando su consentimiento para la aplicación de el tratamiento médico o del quirúrgico. El impacto psicológico, niveles de depresión, síntomas de fatiga, morbilidad psiquiátrica, socialización, satisfacción y aceptación fueron medidas en dos grupos. Los dos grupos no difirieron en ninguno de los exámenes psicológicos. Hubo un éxito significativo en la evacuación del útero con el uso de misoprostol y que escogerían el mismo tratamiento si tuvieran que volver a elegir. Sin embargo aquellas en las que hubo falla del tratamiento médico y el uso subsecuente de la evacuación quirúrgica, estuvieron significativamente menos satisfechas con el tratamiento. El tratamiento médico del aborto espontáneo con misoprostol es psicológicamente seguro y más compatible con las creencias de las participantes de origen chino. La satisfacción y aceptación de las pacientes debe ser tomada a consideración en la evaluación del tratamiento de las secuelas del aborto espontáneo. Por tanto es de suponerse que el estado

psicológico, físico y social de la paciente, así como sus creencias influyen en la aceptación del tratamiento médico.

Zhang y cols.<sup>12</sup>, evaluaron la eficacia seguridad y aceptabilidad del uso de misoprostol en comparación con el manejo quirúrgico. Un total de 652 mujeres fueron aleatoriamente asignadas para recibir 800 mcg de misoprostol por vía vaginal o para ser sometidas a aspiración manual endouterina en una razón de 3 a 1. El grupo de misoprostol recibió tratamiento al día 1, una segunda dosis al día 3 si la expulsión fue incompleta y aspiración manual al día 8 si la expulsión era aún incompleta, el tratamiento quirúrgico para el grupo de misoprostol o repetidas aspiraciones para el grupo de aspiración manual dentro de los 30 días posteriores al tratamiento inicial se consideraron como tratamiento fallidos. De 491 mujeres que recibieron misoprostol, el 71 % tuvo una expulsión completa al día 3 y un 84% al día 8 . El tratamiento falló en el 16% del grupo de misoprostol y 3% para el grupo quirúrgico para el día 30. Hemorragias o endometritis raramente requirieron hospitalización sin diferencia significativa entre los grupos. En el grupo de misoprostol, el 78% de las mujeres volvería a usar el misoprostol si lo requiriera nuevamente y el 83% lo recomendarían a otras. En conclusión el tratamiento médico con 800 mcg con misoprostol por vía vaginal es una alternativa segura y aceptable con una tasa de éxito de aproximadamente un 84%.

Machtinger y cols.<sup>13</sup>, evaluaron la tasa de éxito del misoprostol para inducir aborto en la falla gestacional temprana del embarazo y definir los factores

asociado con el éxito del tratamiento en pacientes que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida. Doscientas veinte mujeres con diagnóstico de embarazo anembriónico o pérdida fetal con una longitud cefalocaudal mayor a 25 mm. El tratamiento del protocolo incluyó dos dosis de 800 mcg de misoprostol aplicadas por vía vaginal y oral en intervalos de 24 a 72 horas. La falla fue definida como una intervención quirúrgica debido a retención de los productos de la concepción, dolor intenso o sangrado, o sospecha de la retención de productos de la gestación después de la menstruación. El tratamiento tuvo éxito en un 77.2% de las pacientes, la tasa de éxito fue de 72.5% para embarazos logrados de manera espontánea y 92.4% entre las mujeres que concibieron después de la técnica de reproducción asistida. Un análisis multivariado mostró que el riesgo de falla en el aborto se incrementó significativamente para las pacientes que habían tenido 5 embarazos previos, a comparación con las pacientes con unos o dos embarazos previos y para aquellas que concibieron de manera espontánea a diferencia con las de embarazo después de una ovulación inducida. En conclusión el tratamiento médico es recomendada especialmente para mujeres con menos embarazos y en aquellas que concibieron después de una técnica de reproducción asistida.

En un estudio de Cochrane que evalúa los métodos quirúrgicos en comparación con métodos quirúrgicos para la interrupción del embarazo en el primer trimestre<sup>14</sup>, evalúa los métodos médicos en comparación con los métodos quirúrgicos, con respecto a la eficacia, los efectos secundarios y la

aceptabilidad. Se incluyeron seis estudios, la mayoría con muestras pequeñas, que compararon cuatro intervenciones diferentes (prostaglandinas solas, mifepristona sola y mifepristona/misoprostol y metotrexato/misoprostol versus aspiración al vacío). Algunas veces los resultados se basan en un solo ensayo. Prostaglandinas versus aspiración al vacío: la tasa de abortos incompletos con el método previsto fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en el grupo prostaglandina (2,7; IC del 95%: 1,1 a 6,8), comparada con la intervención quirúrgica. No hay datos disponibles sobre los abortos médicos (con mifepristona/misoprostol) y quirúrgicos más frecuentes, que permitan incluirlos en la revisión. La duración de la hemorragia fue mayor en los grupos de aborto médico, comparada con la aspiración al vacío. Solamente hubo una complicación importante (perforación uterina) en un ensayo en el grupo quirúrgico. No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a embarazos en curso en el momento del seguimiento o a las infecciones pélvicas. No hubo datos disponibles con relación a la aceptabilidad, los efectos secundarios o la satisfacción de las mujeres con el procedimiento que permitan incluirlos en la revisión.

En otro estudio de Cochrane se comparó la seguridad y la efectividad del tratamiento expectante versus el tratamiento quirúrgico para la pérdida en el primer trimestre del embarazo<sup>15</sup>. Se incluyeron 5 ensayos en esta revisión, con un total de 689 participantes. El grupo de tratamiento expectante tuvo mayor probabilidad de tener un aborto espontáneo incompleto (RR 5,37; IC del 95%:

2,57 a 11,22). Sin embargo, los períodos de tiempo para declarar que el proceso fue incompleto variaron entre los estudios. La necesidad de tratamiento quirúrgico no planificado (como aspiración al vacío o D y C) fue mayor para el grupo de tratamiento expectante (RR 4,78; IC del 95%: 1,99 a 11,48). El grupo de tratamiento expectante presentó más días de hemorragia (DMP 1,59; IC del 95%: 0,74 a 2,45) y mayor cantidad de hemorragia (DMP 1,00; IC del 95%: 0,60 a 1,40). El diagnóstico de infección posterior al procedimiento fue menor en el grupo de tratamiento expectante (RR 0,29; IC del 95%: 0,09 a 0,87). La información sobre las medidas de resultado psicológicas y el embarazo fue demasiado limitada como para establecer conclusiones.

El presente estudio es un ensayo clínico controlado multicéntrico y se realiza la presente investigación de marzo de 2009 hasta junio de 2010 en pacientes con embarazo anembrionario y huevo muerto retenido, en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez y el Hospital Materno Infantil Inguaran. Se pretende comprobar que la eficacia del misoprostol vía bucal es similar a la de la vía vaginal para el tratamiento médico de huevo muerto retenido y embarazo anembrionario.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo quirúrgico es el estándar de oro en el tratamiento de la falla gestacional. Sin embargo, este requiere de personal especializado y capacitado, además de que frecuentemente se requiere el uso de anestesia, por lo que es más costoso y requiere de estancia hospitalaria. En escenarios de bajos recursos, de acceso limitado a personal capacitado y a centros de salud bien equipados el empleo de misoprostol para el manejo de el huevo muerto y retenido y embarazo anembriónico resulta una alternativa atractiva, pues ha demostrado que es seguro, eficaz, con baja incidencia de efectos secundarios y de gran aceptabilidad para las mujeres, además se consigue fácilmente y es de bajo costo. Al mejorar el tratamiento seguro del aborto incompleto, el misoprostol conlleva la posibilidad de reducir la mortalidad materna asociada a las complicaciones derivadas de la pérdida del embarazo espontánea o inducida. Debido a la falta de estudios más formales sobre el tratamiento, las dosis no se han estandarizado, las vías de administración varían y hay cuestionamientos como el espaciamiento de las dosis y la dosis total que no se han establecido. Además, de forma anecdótica hemos encontrado que debido a estas causas hay poca aceptación del uso de misoprostol en estas entidades nosológicas. La Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (*FLASOG*) recomienda en el tratamiento del huevo muerto y retenido y embarazo anembriónico, el uso de misoprostol vía vaginal, ya que su biodisponibilidad es mayor en comparación con las otras vías, sin embargo la

curva del misoprostol vía bucal es muy similar a la de la vía vaginal. Existen factores que pueden afectar su absorción como la mala aplicación por parte de la paciente, presencia de infecciones vaginales, cambios en el pH de la vagina y la presencia de moco que encapsule la tableta; por lo que suponemos que la aplicación vía bucal del tratamiento puede resultar ser de más eficiente: el médico puede corroborar la toma del medicamento y hay menor presencia de menos efectos adversos, con un área de biodisponibilidad bajo la curva menor en comparación con la vía sublingual pero más prolongada que la vía oral.

En los hospitales de la red de la Secretaría de Salud del Distrito Federal se ha iniciado el uso de misoprostol vía bucal ministrando 800 mcg para pacientes con diagnóstico de HMR y embarazo anembriónico.

De lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál de las dos vías de administración usadas en estos hospitales tiene mayor eficacia y seguridad en el tratamiento médico con uso de misoprostol para la expulsión del huevo muerto retenido y/o la del embarazo anembriónico?

### III. JUSTIFICACION

De 15 a 20 % de todos los embarazos reconocidos terminan en aborto espontáneo y un 20% adicional terminan en aborto inducido. Es experimentado hasta por un 25% de todas las mujeres durante su edad reproductiva. La gran mayoría de los abortos del primer trimestre son eventos esporádicos, de los cuales, la mitad son debidos a alteraciones citogenéticas, por ejemplo alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales y mosaicismos demostrados por técnicas clásicas. Debido a que la ocurrencia del aborto es altamente dependiente de la edad, su incidencia varía de un 10% a los 20 a 24 años a 90-100% para aquellas mujeres entre 45 a 50 años de edad. La edad materna avanzada predispone no solo al síndrome de Down sino también a otras anomalías cromosómicas que explican el riesgo aumentado de aborto en estas mujeres.

Hasta la década de 1980 el aborto era siempre quirúrgico. En el pasado se asociaba al aborto espontáneo con abortos ilegales y el consecuente riesgo de hemorragia, infección y sépsis. El tratamiento quirúrgico es rápido y efectivo con una tasa de éxito por arriba del 90%, sin embargo es un procedimiento invasivo que puede favorecer el ascenso de gérmenes desde la vagina o el cuello hasta la cavidad uterina. La tasa de complicaciones puede ser mayor al 5.8%. La tasa de complicaciones graves de la dilatación y el legrado es 2.3 veces mayor que con la aspiración al vacío. Aunque el riesgo de complicaciones es mínimo, el futuro reproductivo se puede poner en riesgo si una de estas complicaciones

ocurre, como resultado más y más mujeres optan por procedimientos menos invasivos. Un gran número de estudios han examinado el manejo médico de la falla gestacional temprana en paralelo con el advenimiento del aborto médico.

Los métodos no quirúrgicos reducen substancialmente la necesidad de pérdida de tiempo de hospitalización y ocupación de cama, además del costo total por aborto puede ser reducido.

El manejo médico con misoprostol es una prometedora opción de tratamiento en la falla gestacional temprana. La posibilidad de administrar el misoprostol en el hogar de una mujer es un aspecto de la provisión de servicio de aborto con medicamentos que tiene un impacto sobre la aceptabilidad y el costo, ya que elimina el número de visitas al centro de salud. Las mujeres que se administran misoprostol en sus casas aprecian el hecho de que pueden experimentar el aborto con privacidad y elegir si quieren y con quien quieren contar para que las apoyen durante el proceso. La posibilidad de administración en el hogar también reduce el tiempo y los gastos que implica otra visita a la clínica, tanto para las usuarias como para los/as profesionales de la salud.

De acuerdo a la *OMS* la mejor vía en el tratamiento para el huevo muerto retenido y embarazo anembriónico, es la vaginal debido a que permite que el misoprostol permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo. Sin embargo factores como infecciones vaginales, cambios en el pH de la vagina, la presencia de moco o sangrado y la mala aplicación por parte de la paciente, pueden alterar la absorción del medicamento. La vía bucal parece promisoría ya

que el médico tratante puede corroborar la toma y correcta aplicación del medicamento, además de tener un área bajo la curva menor que la vía sublingual pero más prolongada que la vía oral. Sin embargo aún se necesita mayor experiencia en ensayos clínico controlados.

En el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez se cuenta con una Clínica de Patología del Primer trimestre en la cual se lleva a cabo la aplicación vía bucal del misoprostol en el tratamiento del huevo muerto y retenido y embarazo anembriónico, la cual cuenta con los insumos y el personal ampliamente capacitado para su atención, así mismo en el Hospital Materno Infantil de Inguaran se encuentra la implementación del mismo programa pero la aplicación es vía vaginal, tal y como lo determina la norma, por lo que se compararan ambas vías de administración y de evaluará la eficacia y frecuencia de posibles complicaciones en ambas vías.

Para fines de este estudio la eficiencia del misoprostol, según la vía de aplicación, se midió en relación a la ausencia de restos ovuloplacentarios, a través de ultrasonografía, la cual valorará la línea endometrial a los 15 días del tratamiento, ya que los expedientes a analizar no contemplan otras variables para medir la eficacia.

#### **IV. HIPOTESIS Y CONSECUENCIAS VERIFICABLES**

Hipótesis nula: La aplicación de misoprostol vía bucal para el tratamiento del huevo muerto retenido y/o embarazo anembrionario tiene una eficacia y seguridad similar a la aplicación de misoprostol vía vaginal.

Hipótesis alterna: La aplicación de misoprostol vía bucal para el tratamiento del huevo muerto retenido y/o embarazo anembrionario tiene una eficacia y seguridad mayor a la aplicación de misoprostol vía vaginal.

En ese caso:

Si la eficacia y la seguridad del misoprostol vía bucal serán significativamente diferentes a la aplicación vía vaginal para el tratamiento del huevo muerto y retenido y embarazo anembrionario, entonces:

- Las complicaciones como hemorragia, infecciones (tipo deciduitis), pacientes que requieran hospitalización y pacientes que requieran de tratamiento quirúrgico, serán significativamente diferentes
- La evacuación uterina en términos de velocidad y retención de restos serán significativamente diferentes.

## **V. OBJETIVOS**

### **General**

Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con misoprostol para el huevo muerto retenido y/o embarazo anembriónico vía bucal en comparación con la vía vaginal.

### **Específicos**

- Conocer las pacientes que presentaron complicaciones específicas con el uso de misoprostol, según vía de administración
- Comparar las complicaciones del uso de misoprostol según la vía de administración
- Comparar la eficacia del uso de misoprostol según vía de administración

## **VI. MATERIAL Y MÉTODO**

### **Área de investigación**

Clínica

### **Diseño de estudio**

Se trata de un estudio transversal, ambispectivo y comparativo.

### **Definición del universo**

Se realiza la presente investigación de marzo de 2009 a junio de 2010 en pacientes con embarazo anembriónico y/o huevo muerto retenido menor o igual de 13 SDG, diagnosticado por ultrasonografía, en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez y el Hospital Materno Infantil Inguaran.

### **Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes que por ultrasonido se corrobore diagnóstico de embarazo anembriónico o huevo muerto y retenido
- Embarazo menor a 13 SDG por fecha de última menstruación
- Expedientes de pacientes que hayan aceptado el tratamiento médico previa consejería y firma del consentimiento médico entendiendo que pudiera ser necesaria la evacuación quirúrgica ante el fracaso de este tratamiento
- Para el tratamiento médico aquellas pacientes sin síntomas o sangrado mínimo que no comprometa el estado hemodinámico de la paciente

### **Criterios de no inclusión**

- Disfunciones hepáticas severas

- Alergia a prostaglandinas
- Sospecha de embarazo ectópico o masa anexial no diagnosticada
- Antecedentes de trastornos de la coagulación
- Que estén tomando anticoagulantes
- Expedientes incompletos
- Sin datos de infección
- Sin dispositivo intrauterino presente

### **Criterios de interrupción**

No aplica

### **Criterios de eliminación**

No aplica

### **Tamaño de la muestra**

Censo

### **Variables**

Ver anexo 1

### **Procesamiento estadístico**

Plan de tabulación

- Excel
- MNITAB

Plan de análisis estadístico

- Estadística descriptiva:
  - Medidas de tendencia central: Moda, mediana, media.

- Medidas de Dispersión: Rango, desviación estándar.
- Estadística analítica o inferencial:
  - Para variables cualitativas: Chi cuadrada

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

La presente investigación carece de riesgo para las pacientes, debido a que nuestro objeto de estudio fueron expedientes.

Así mismo nos basamos en la NOM 168 Del expediente clínico en lo relacionado a la confidencialidad, como medida de seguridad para los sujetos de estudio, en donde se establece que “la información contenida en el expediente clínico será manejada con discreción y confidencialidad, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y sólo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente, o a CONAMED, para arbitraje médico”.<sup>17</sup>

## **VIII. ASPECTOS LOGISTICOS**

### **Cronograma**

Ver Anexo 2

### **Recursos humanos**

Rosa María Tufiño Loza

Médico Residente de Cuarto Año de Ginecología y Obstetricia

Dr. José Antonio Areno Hernández Médico

Adscrito del Hospital Materno Infantil Inguaran

Dr. Fernando Jiménez Montes de Oca

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Especialidades Dr.

Belisario Domínguez

### **Recursos materiales**

Expediente clínico

Formato de recolección de datos

Plumas

### **Recursos físicos**

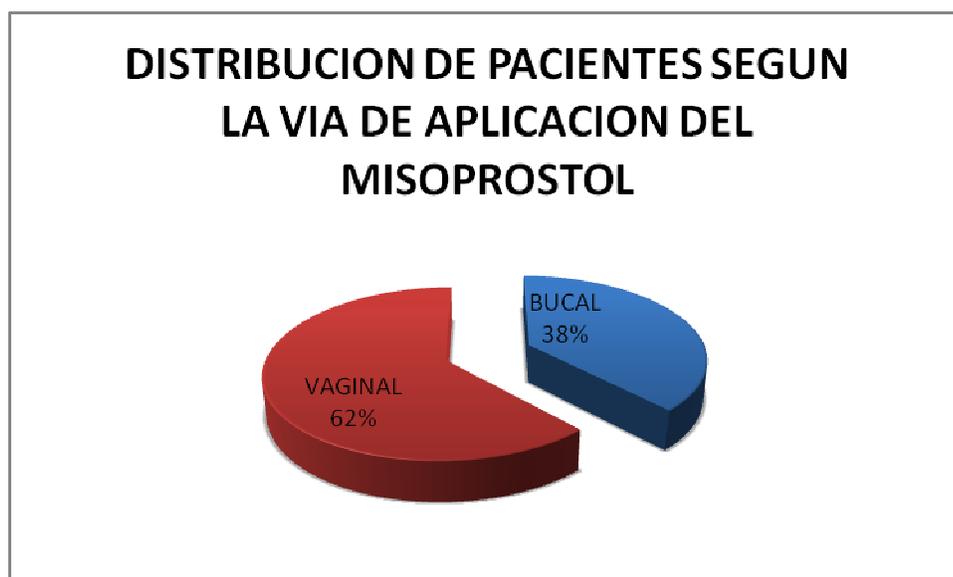
Hospital Materno Infantil Inguaran

Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

## IX. RESULTADOS

En la presente investigación de marzo de 2009 a junio de 2010 se revisaron un total de 36 expedientes de pacientes tratadas con misoprostol vía bucal, de los cuales se incluyeron 30 expedientes en el presente estudio; se revisaron durante el mismo periodo de tiempo 86 expedientes de pacientes tratadas con misoprostol vía vaginal de los se incluyeron 49 y el resto se eliminaron del estudio.

GRAFICA 1



La edad promedio de las pacientes atendidas fue de 25.32 años, la edad promedio para la menarca fue de 12.86 años, la edad para el Inicio de Vida Sexual Activa (IVSA) fue en promedio de 16.93 años y el número de gestas en promedio fue de 2.25.

TABLA 1

<b>DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES ATENDIDAS POR HMR Y EMBARAZO ANEMBRIÓNICO TRATADAS CON MISOPROSTOL VIA BUCAL Y VAGINAL</b>			
	<b>VIA BUCAL</b>	<b>VIA VAGINAL</b>	<b>MEDIA</b>
<b>EDAD</b>	24.76±7.35	25.67±6.45	25.32±6.77
<b>MENARCA</b>	12.96±0.99	12.73±0.83	12.82±0.90
<b>IVSA</b>	16.96±2.28	16.9±1.75	16.93±1.95
<b>GESTAS</b>	2.26±1.77	2.24±1.14	2.25±1.40
<b>PARA</b>	0.63±1.24	1.16±1.51	0.96±1.40
<b>CESAREAS</b>	0.26±0.52	0.08±0.34	0.15±0.42
<b>ABORTOS</b>	0.4±0.81	0.18±0.39	0.26±0.59

Fuente: Hoja de recolección de datos

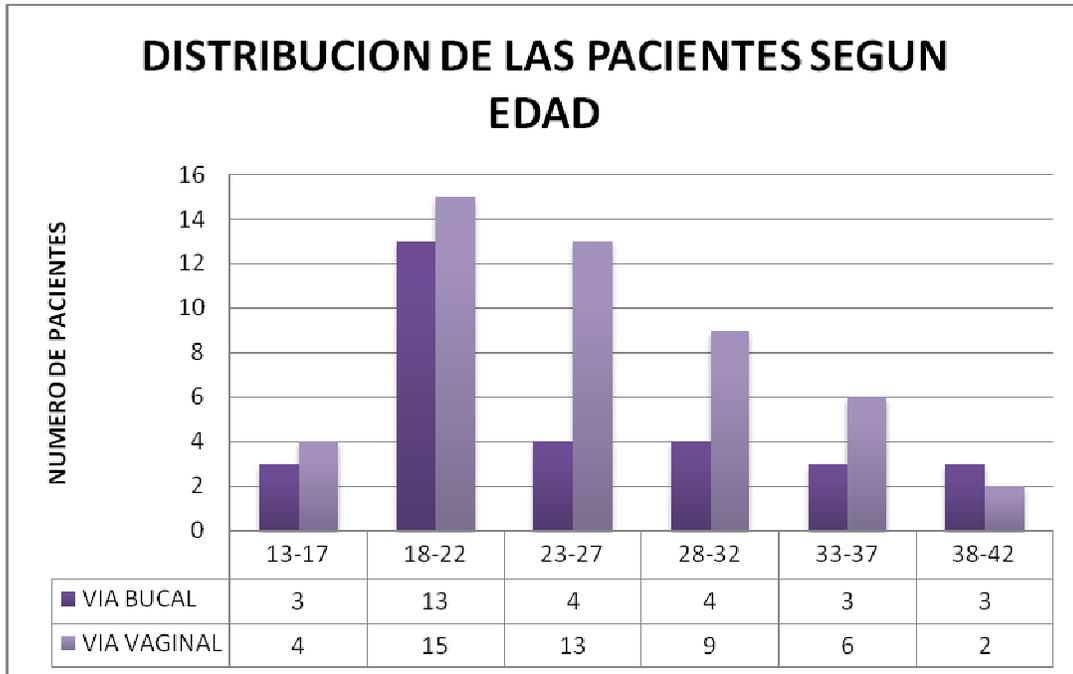
Debido a que la distribución de frecuencias para la edad es muy amplia y no existen distribuciones agrupadas convencionalmente establecidas, fue necesario formar grupos de valores, para lo que se empleo la fórmula de Sturges obteniendo una  $k$  de 7.2, la cual corresponde al número de intervalos de clase que se buscan, y una  $w$  de 4 que corresponde a la amplitud de cada intervalo de clase. Debido a que  $k$  no es un valor absoluto y se recomienda ajustar a una determinada amplitud, se decide agrupar los datos a 6 intervalos con una amplitud de 4 para cada intervalo de clase.

TABLA 2

<b>DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN EDAD</b>			
<b>RANGO</b>	<b>BUCAL</b>	<b>VAGINAL</b>	<b>%</b>
<b>13-17</b>	3	4	8.86
<b>18-22</b>	13	15	35.44
<b>23-27</b>	4	13	21.52
<b>28-32</b>	4	9	16.45
<b>33-37</b>	3	6	11.39
<b>38-42</b>	3	2	6.32
<b>TOTAL</b>	30	49	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA2



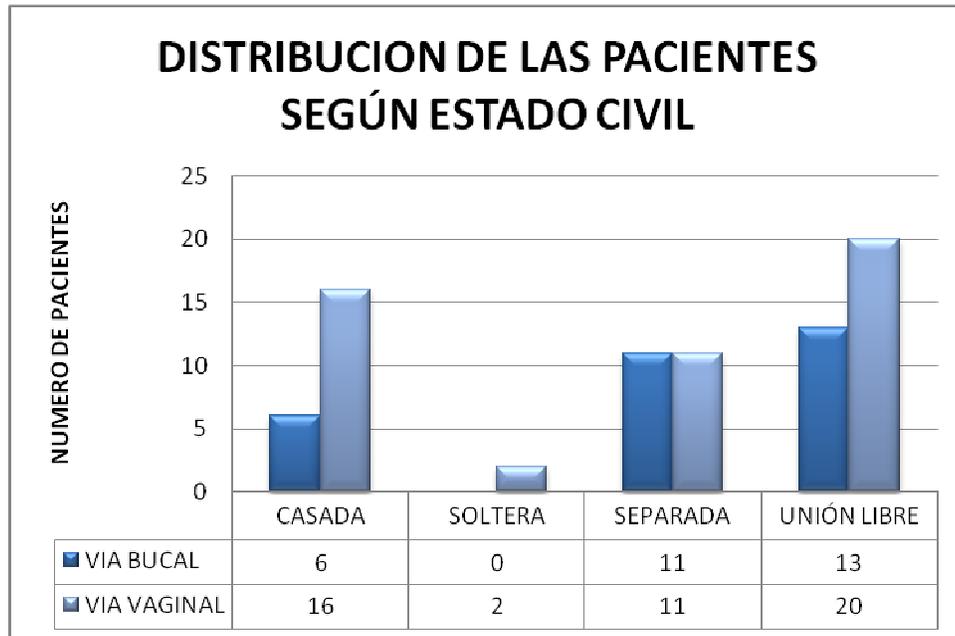
En cuanto al estado civil 27.84% (22) de las pacientes son casada, el 2.53% (2) de las pacientes es soltera, el 27.84% (22) de las pacientes es separada y el 41.77% (33) de las pacientes vive en unión libre, por lo que el 69.62% (55) de las pacientes tiene pareja estable y el 30.38% (24) no tiene pareja estable.

TABLA 3

<b>DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN ESTADO CIVIL</b>			
	<b>VIA BUCAL</b>	<b>VIA VAGINAL</b>	<b>%</b>
<b>CASADA</b>	6	16	27.84
<b>SOLTERA</b>	0	2	2.53
<b>SEPARADA</b>	11	11	27.84
<b>UNION LIBRE</b>	13	20	41.77
<b>TOTAL</b>	30	49	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA 3



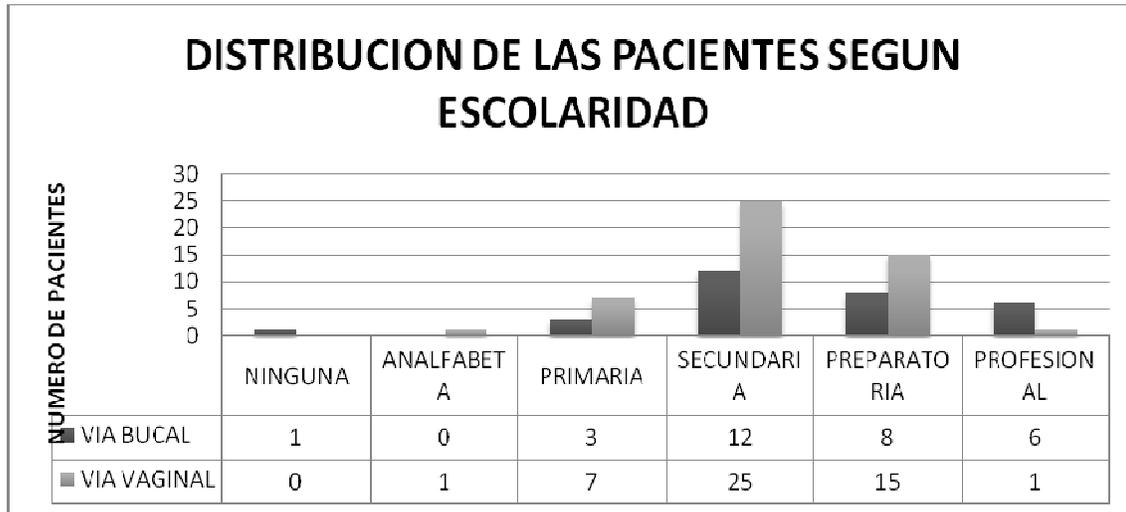
De acuerdo a la escolaridad de las pacientes se encontró que el 1.26% (1) no tiene ningún tipo de estudio, sin embargo sabía leer y escribir, el 1.26% (1) es analfabeta, 12.65% (10) tiene primaria terminada, el 46.83% (37) tiene secundaria terminada, el 29.11% (23) tiene preparatoria y el 8.86% (7) es profesionalista.

TABLA 4

<b>DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN ESCOLARIDAD</b>			
	<b>VIA BUCAL</b>	<b>VIA VAGINAL</b>	<b>%</b>
<b>NINGUNA</b>	1	0	1.26
<b>ANALFABETA</b>	0	1	1.26
<b>PRIMARIA</b>	3	7	12.65
<b>SECUNDARIA</b>	12	25	46.83
<b>PREPARATORIA</b>	8	15	29.11
<b>PROFESIONAL</b>	6	1	8.86
<b>TOTAL</b>	30	49	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA 4



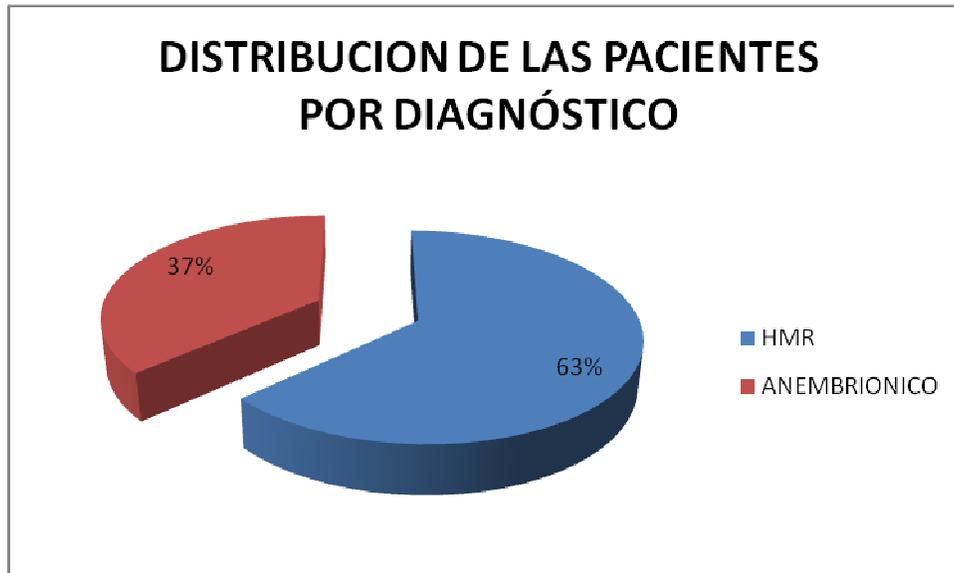
Se suministraron a 30 pacientes con diagnóstico de HMR y embarazo anembrionario 800 mcg de misoprostol vía bucal y a 49 pacientes se le suministraron 800 mcg de misoprostol vía vaginal. De las 79 pacientes en total 50 tenían diagnóstico de HMR y 29 de embarazo anembrionario corroborados por ultrasonido y clínica.

TABLA 5

<b>DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGUN VIA DE ADMINISTRACION DEL MISOPROSTOL</b>			
	<b>VIA BUCAL</b>	<b>VIA VAGINAL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>HMR</b>	16	34	50
<b>ANEMBRIONICO</b>	14	15	29
<b>TOTAL</b>	30	49	79

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA 5



### **Eficacia**

Para fines de este estudio se definió como eficacia a la relación del efecto buscado en términos de la evacuación completa de la cavidad uterina. Para ello se tomaron en cuenta las condiciones cervicales, endometrio por ultrasonido de control a las dos semanas y tamaño uterino.

De las 30 pacientes del grupo tratadas con misoprostol vía bucal, 23 pacientes completaron el aborto con la primera dosis, 2 reportaron aborto incompleto una embarazo anembriónico persistente y 4 con HMR persistente.

A las pacientes con aborto incompleto (2), embarazo anembriónico (1) y HMR (2), persistentes se les realizó AMEU a solicitud de las pacientes ya que no aceptaron una segunda dosis. Las dos pacientes restantes con HMR persistente se les ministró una segunda dosis de misoprostol vía bucal con la que completaron el aborto.

De las 49 pacientes del grupo tratadas con misoprostol vía vaginal, 34 pacientes completaron el aborto con la primera dosis, 11 reportaron aborto incompleto y 4 con HMR persistente.

A 7 de las 11 pacientes con aborto incompleto y a 2 de las 4 con HMR persistente se les realizó LUI ya que no aceptaron una segunda dosis. A 2 de las 4 pacientes restantes con HMR persistente y a 4 de las restantes con aborto incompleto se les ministró una segunda dosis de misoprostol vía bucal con la que completaron el aborto.

La eficacia del misoprostol vía bucal a la primera dosis fue del 76.67% y la eficacia del misoprostol vía vaginal a la primera dosis fue del 69.39%.

TABLA 6

<b>EFICIENCIA TERAPEUTICA DEL MISOPROSTOL A LA PRIMERA DOSIS DE TRATAMIENTO</b>						
	<b>TOTAL</b>	<b>AI</b>	<b>HMR</b>	<b>ANEMB</b>	<b>AC</b>	<b>EFICACIA%</b>
<b>BUCAL</b>	30	2	4	1	23	76.67
<b>VAGINAL</b>	49	11	4	0	34	69.39
<b>TOTAL</b>	79	13	8	1	57	72.15
<i>Chi cuadrada p=0.127</i>						

*AI= Aborto Incompleto, HMR= Huevo Muerto y Retenido,  
ANEMB=Anembriónico AC=Aborto Completo*

Fuente: Hoja de recolección de datos

En el análisis estadístico se obtuvo una Chi cuadrada de 4.134, con 2 grados de libertad (5.991 con una confianza del 95%) y una P=0.127. Se encontró que no hay diferencia estadística entre ambas vías de tratamiento debido a que  $4.134 < 5.991$ , o que la muestra debe de incrementarse.

## Seguridad

Para el presente estudio se definió como seguridad la presencia de condiciones deletéreas, evitables, que presentó la paciente a consecuencia del tratamiento establecido tales como hemorragia con o sin choque hipovolémico, anemia, infección y la necesidad de realizar procedimiento quirúrgico complementario.

De las pacientes tratadas con misoprostol vía bucal, el 16.67% presentó complicaciones. De las pacientes a las que se les realizó AMEU, a 3 se les realizó con técnica de acompañamiento y se manejaron de manera ambulatoria, y dos de ellas se hospitalizaron, realizándose procedimiento bajo anestesia regional pues solicitaban OTB, no presentaron complicaciones.

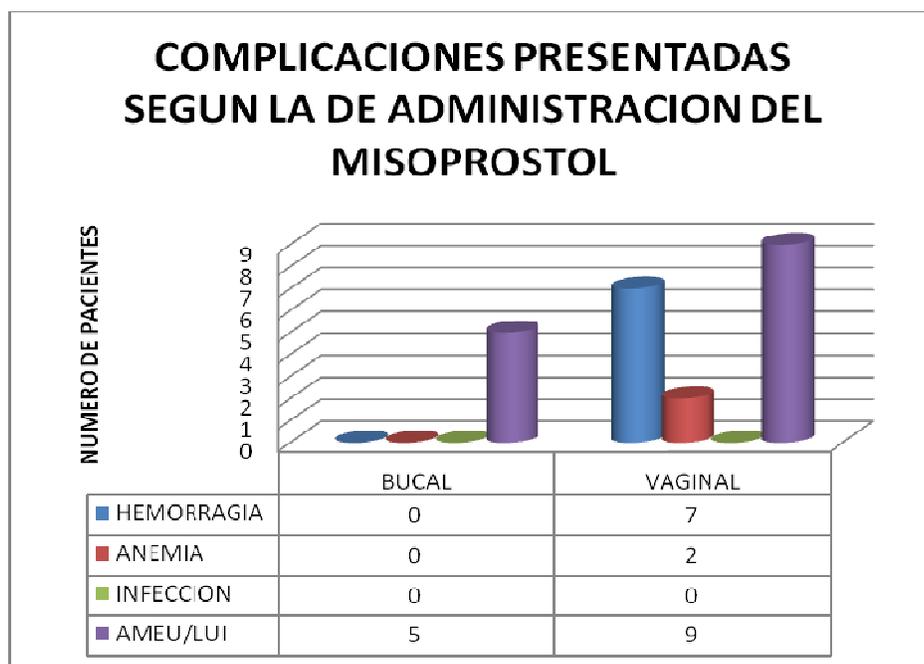
En cuanto a la aplicación del misoprostol vía vaginal, el 18.37% de las pacientes presentaron diversas complicaciones.

TABLA 7

<b>COMPLICACIONES PRESENTADAS SEGÚN LA VIA DE APLICACIÓN DEL MISOPROSTOL</b>			
	<b>BUCAL</b>	<b>VAGINAL</b>	<b>%</b>
<b>HEMORRAGIA</b>	0	6	8.86
<b>ANEMIA</b>	0	2	2.53
<b>INFECCION</b>	0	0	0
<b>AMEU/LUI</b>	5	9	17.72

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA 6



### *Hemorragia*

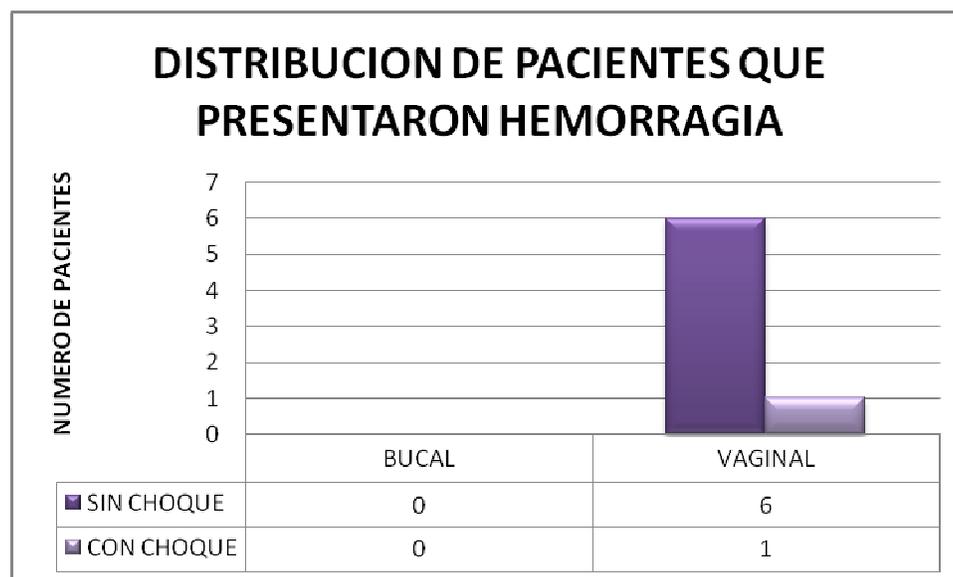
Se definió como la presencia de sangrado transvaginal proveniente del útero, que requiriera del empleo de más de tres toallas sanitarias en una hora. La hemorragia se puede acompañar o no de choque hipovolémico. Clínicamente las pacientes con choque hipovolémico pueden presentar cambios en el estado mental, desde confusión hasta estado de coma, taquicardia, presión arterial media de 60a 70 mmHg, isquemia coronaria, hipotensión arterial por disminución de resistencias vasculares sistémicas, taquipnea, cianosis, hipoxemia, oligo-anuria, hipotermia, diaforesis y vasoconstricción.

Siete pacientes del grupo de misoprostol aplicado vía vaginal presentaron hemorragia y acudieron al servicio de urgencias a las pocas horas de iniciar con trabajo de aborto. Una de ellas presentó sangrado transvaginal abundante y

choque hipovolémico grado I, por lo que se le realizó legrado uterino instrumentado (LUI) complementario. Las otras seis pacientes presentaron sangrado transvaginal moderado que no comprometía su estado hemodinámico y se les realizó LUI complementario con diagnóstico preoperatorio de aborto incompleto bajo anestesia total endovenosa (ATEV). Una de las pacientes presentó reacción anafiláctica a los anestésicos, al cual se resolvió satisfactoriamente con antiinflamatorios esteroideos parenterales.

Ninguna paciente del grupo de misoprostol vía bucal presentó esta complicación

GRAFICA



### *Anemia*

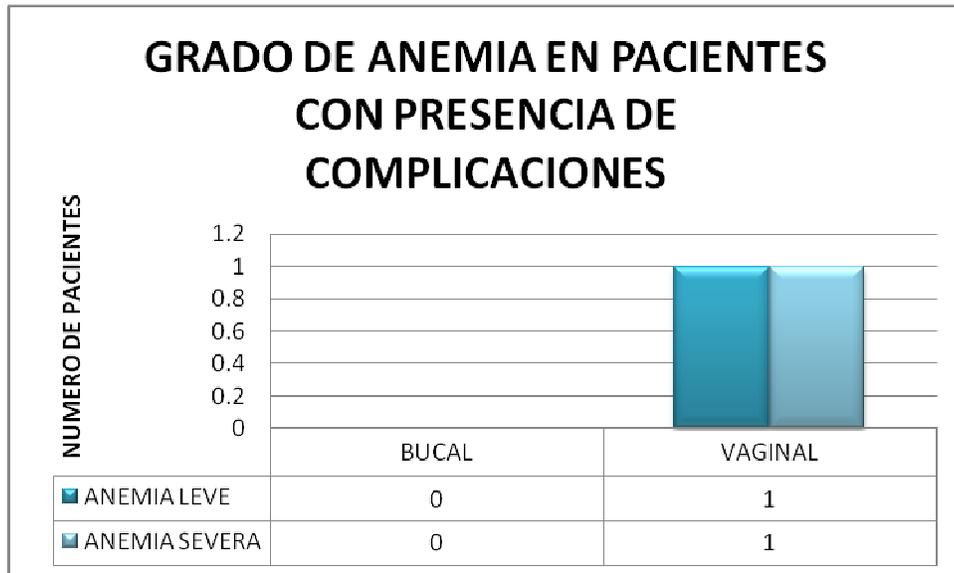
Se definió como la presencia de signos y síntomas relacionados con la pérdida sanguínea, tales como fatiga, palidez de mucosas y tegumentos, mareo, cefalea y disnea.

Una paciente del grupo de misoprostol vía vaginal a su ingreso al protocolo, presentaba por laboratorio anemia leve con una Hemoglobina (Hb) de 10.2 gr/dl. En su cita de control la paciente contaba con datos clínicos de anemia y requirió de una segunda dosis de misoprostol para completar el aborto, se le indicaron hematínicos vía oral y se le solicitaron nuevos laboratorios. En su cita subsecuente, la paciente completó el aborto y la biometría hemática de control demostraba una Hb de 6.4 gr/dl, sin embargo debido a que la paciente no refería datos de alteración hemodinámica, ni requirió hemotransfusión, se le dio de alta del programa. Se citó posteriormente con una biometría de control presentando un Hb 8.1 gr/dl a las 2 semanas.

La paciente que presentó hemorragia y choque hipovolémico grado I, a su ingreso contaba con una Hb de 12.2 gr/dl, posterior a la realización de su procedimiento quirúrgico, presentaba palidez, por lo que se le solicitó una biometría hemática de control. Se egresó con una Hb de 10.4 gr/dl sin requerir de hemotransfusión.

Ninguna paciente del grupo de misoprostol vía bucal presentó esta complicación.

## GRAFICA



### *Infección*

En el presente estudio, ninguna de las pacientes en ambas vías de administración de misoprostol presentó esta complicación.

### *Procedimiento quirúrgico complementario*

Se definió como la necesidad de AMEU o LUI posterior a la aplicación de 3 dosis de misoprostol en 3 revisiones subsecuentes, con datos clínicos y ultrasonográficos de aborto incompleto o de persistencia del embarazo.

Se le realizó procedimiento quirúrgico complementario a un 17.72% (14) de las pacientes en relación al total de expedientes revisados en el estudio. De las pacientes del grupo de misoprostol vía bucal el 16.67% (5) requirió de procedimiento quirúrgico complementario y en el grupo de pacientes de misoprostol vía vaginal el 18.37% requirió de procedimiento quirúrgico complementario.

TABLA 9

<b>PACIENTES QUE REQUIRIERON DE TRATAMIENTO QUIRURGICO</b>			
<b>SEGÚN LA VIA DE APLICACIÓN</b>			
	<b>AMEU</b>	<b>LUI</b>	<b>%</b>
<b>BUCAL</b>	5	0	16.67
<b>VAGINAL</b>	0	9	18.37
<b>TOTAL</b>	5	9	17.72%

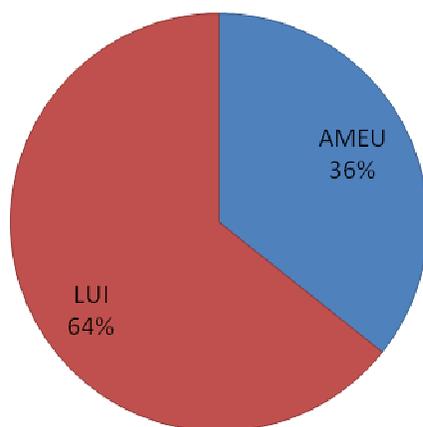
Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de procedimiento quirúrgicos realizados al 35.71% (5) se le realizó AMEU y al 64.29% (9) se le realizó LUI.

De las pacientes a las cuales se les realizó AMEU, un 60% (3) se hizo de manera ambulatoria y con técnica de acompañamiento; al 40% (2) restante se le realizó de manera intrahospitalaria y bajo anestesia regional pues además la pacientes solicitaron método de planificación quirúrgico; ninguna paciente presentó otra complicación sobre agregada permaneciendo en promedio 2 días de estancia.

Las pacientes a las cuales se les realizó LUI permanecieron en promedio 2 días de estancia intrahospitalaria; una de ellas tuvo que esperar 72 horas para la realización del procedimiento quirúrgico, debido a otras urgencias, permaneciendo hospitalizada un total de 4 días.

## TIPO DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO QUE SE REALIZO



Dentro de las causas por las que se realizó procedimiento quirúrgico complementario, se encontró al aborto incompleto en un 71.43% de los casos y la persistencia del embarazo en un 28.57% de los casos; cabe mencionar que el 14.28% (2) de estas pacientes rechazaron continuar el tratamiento farmacológico. El 6.12% (3) de las pacientes a las cuales se les otorgó tratamiento con misoprostol vía vaginal expulsaron espontánea de las tabletas, una de ellas quedo como aborto incompleto y 2 como embarazo en curso, sin embargo todas ellas aceptaron una segunda dosis de misoprostol completando el aborto sin ninguna complicación.

GRAFICA



## **X. DISCUSIÓN**

En el presente estudio se revisaron expedientes de pacientes tratadas con misoprostol vía bucal y vía vaginal con diagnóstico de HMR y embarazo anembriónico. Encontramos que la eficacia de la vía bucal fue ligeramente mayor en comparación a la vía vaginal, aunque no se encontró diferencia estadística significativa por lo que en lo que respecta al aspecto de eficacia validamos la hipótesis nula.

Así mismo hubo mayor número de complicaciones en la aplicación vaginal, y fue mayor el porcentaje de pacientes que ameritaron procedimiento quirúrgico complementario. En la vía bucal no se encontró ninguna complicación y solo a un bajo porcentaje se le realizó procedimiento quirúrgico complementario, por lo que la hipótesis de trabajo en cuanto a la seguridad se acepta, demostrando que es más segura la aplicación vía bucal de misoprostol en comparación con la vía vaginal.

Nanda y Cols., en un meta análisis en el que comparaban el tratamiento espontáneo vs. el tratamiento quirúrgico encontraron que los ginecólogos acostumbrados a la evacuación quirúrgica habitual pueden haber recomendado fácilmente una operación cuando no era médicamente necesaria. Los médicos sin experiencia con el aborto médico tienen mayor probabilidad de intervenir mediante la evacuación quirúrgica que los médicos con experiencia en el enfoque pasivo de la terminación. A medida que aumenta la experiencia con el aborto médico, las tasas de intervención quirúrgica disminuyen.

## **XI. CONCLUSIONES**

La seguridad del misoprostol vía bucal en el tratamiento del HMR y embarazo anembriónico fue mayor.

Para demostrar que la eficacia del misoprostol por vía bucal en el tratamiento del HMR y embarazo anembriónico es mayor en relación con la vaginal, y que demuestre una diferencia estadísticamente significativa, se requiere de ampliar la muestra de la población en estudio.

## **XII. RECOMENDACIONES**

Se recomienda el uso de misoprostol vía bucal en el tratamiento del HMR y embarazo anembrionario, ya que demostró ser un procedimiento seguro.

El uso de una segunda dosis aumenta significativamente la eficacia del tratamiento para el HMR y embarazo anembrionario.

Antes de pensar en un procedimiento quirúrgico el personal médico debe de conocer el uso y aplicación del uso de misoprostol en el tratamiento del HMR y embarazo anembrionario.

Es necesario el instaurar protocolos de investigación con una muestra más amplia.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabero Roura, Luis. *Obstetricia y Medicina materno-fetal*, España, Ed. Panamericana 2007, 511-515 pp.
2. Gabbe, Steven G. *Obstetricia: normal and problem pregnancies* 5ª. ed. EUA, Ed. Elsevier 2007 576-790 pp.
3. Ankum, Willem M. *Management of first trimester miscarriage* British Journal of Hospital Medicine Julio 2008 Vol. 69 No. 7, 380 – 383 pp.
4. Chen, Beatrice A. *Contemporary management of early pregnancy failure* Clinical obstetrics and gynecology Marzo 2007 Vol. 50 No. 1, 67- 88 pp.
5. Llaca, Victoriano. *Obstetricia clínica* 3ª. Edición, México, Editorial Mc Graw Hill-Interamericana, 2009, 101-112 pp.
6. Shang Tang, Oi. *The use of misoprostol for early pregnancy failure* Current opinion in obstetrics and gynecology 2006 18: 581-586 pp.
7. Faundes. Anibal *Uso de misoprostol en obstetricia y gineología* Flasog, México. 2ª. Edición Marzo 2007
8. Chen, Beatrice A. *Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery* American Journal of Obstetrics and Gynecology. Junio 2008, 198: 626.e.1 – 626.e5
9. Davis, Anne R. *Bleeding patterns after misoprostol vs. surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomizal trial.* American Journal of Obstetrics and Gynecology Enero 2007 196: 31.e1-31.e7

10. Miinimäki, Maarit *A randomizal study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage* Fertility and Sterility Agosto 2006 vol. 86 no.2
11. T.S. Lee, Dominic *A comparison of the psychologic impact and client satisfaction of surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion: A randomized controlled trial.* American Journal of Obstetrics and gynecology. October 2001 953-958
12. Zhang, Jun *A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure.* The New England Journal of Medicine Agosto 2005 vol. 352 no. 8 761 -769 pp
13. Machtinger, Ronit *Medical treatment with misoprostol for early failure pregnancies after assisted reproductive technology: a promising treatment option* Fertility and sterility Mayo 2009 Vol. 91 No. 5 1881-1885 pp.
14. Kulier, Say L. *Tratamiento médico versus tratamiento quirúrgicos para la interrupción del embarazo en el primer trimestre* Base de revisión de datos Cochrane 2008 no. 2 1-100 pp.
15. Nanda, K. *Tratamiento expectante versus tratamiento quirúrgico del aborto espontáneo* Base de revisión de datos Cochrane 2008 no. 2 1-22 pp.
16. Tang, O.S. *Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects* International Journal of Gynecology and Obstetrics 2007 99, S160-S167 pp.
17. Norma Oficial Mexicana NOM -168- SSA1-1998, Del expediente clínico

## XIV. ANEXOS

### Anexo 1

VARIABLE (Índice / indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (en forma genérica)	ANÁLISIS / CONTROL
Edad	Control	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento del estudio en años	Cuantitativa Continúa	Años	Registro	Porcentaje Estratificación
Estado civil	Control	Situación de la persona, determinada por sus relaciones con su familia, proveniente del matrimonio	Cualitativa Nominal	Soltera Casada Viuda Divorciada	Registro	Porcentaje Estratificación
Nivel educativo	Control	Último grado de estudio concluido	Cualitativa Nominal	Analfabeta Primaria Secundaria Preparatoria Profesional Posgrado	Registro	Porcentaje Estratificación
Menarca	Control	Primera vez que presentó la paciente menstruación	Cuantitativa Continúa	Años	Registro	Porcentaje Estratificación
IVSA	Control	Edad de inicio de vida sexual	Cuantitativa Continúa	Años	Registro	Porcentaje Estratificación
Gestas	Control	Número de embarazos en total	Cuantitativa Discontinúa	Número	Registro	Porcentaje Estratificación
Para	Control	Número de embarazos concluidos por partos	Cuantitativa Discontinúa	Número	Registro	Porcentaje Estratificación
Abortos	Control	Número de abortos previos	Cuantitativa Discontinúa	Número	Registro	Porcentaje Estratificación
Cesáreas	Control	Número de embarazos concluidos en cesáreas	Cuantitativa Discontinúa	Número	Registro	Porcentaje Estratificación
Edad gestacional	Control	Semanas de gestación por ultrasonido	Cuantitativa Continúa	< 9 semanas > 9 semanas	Ultrasonido	Porcentaje Estratificación
Diagnóstico de ingreso	Control	Reporte de Ultrasonido de envío	Cualitativa Nominal	HMR Anembriónico	ultrasonido	Porcentaje Estratificación
Vía de aplicación	Independiente	Vía de administración del misoprostol según la institución	Cualitativa Nominal	Bucal Vaginal	Registro	Porcentaje estratificación
<b>EFICACIA:</b>	<b>Dependiente</b>	<b>Relación del efecto buscado en términos de la evacuación completa de la cavidad uterina</b>		<b>Diagnóstico ultrasonográfico Condiciones de endometrio Consistencia del cérvix Tamaño del útero Número de dosis que se requirieron Condición al egreso</b>		
Diagnóstico ultrasonográfico	Dependiente	Diagnóstico a los 15 días posteriores a la administración de misoprostol	Cualitativa Nominal	Embarazo en curso Aborto incompleto Aborto completo	Registro	Porcentaje Estratificación
Condiciones del endometrio	Dependiente	Grosor de la línea endometrial en mm	Cuantitativa Continúa	Milímetros	Ultrasonido	Porcentaje Estratificación
Consistencia del cérvix	Dependiente	Condiciones cervicales en la revisión posterior a la administración de misoprostol	Cualitativa Nominal	Resistente blando	Clínica	Porcentaje Estratificación
Tamaño del útero	Dependiente	Longitud uterina en cm a los 15 días posteriores a la administración de misoprostol, a través de exploración bimanual	Cuantitativa discontinúa	<8 cm >8 cm	Registro	Porcentaje Estratificación

Número de dosis que se requirieron	Dependiente	Total de dosis administradas para lograr el aborto completo	Cuantitativa Continua	1 2 3	Registro	Porcentaje Estratificación
Condición de egreso	Dependiente	Condición ginecológica del sujeto al final del estudio	Cualitativa Nominal	Embarazo en curso Aborto incompleto Aborto completo	Registro	Porcentaje Estratificación
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Dependiente</b>	<b>Presencia de condiciones deletéreas, evitables, que presenta la paciente a consecuencia del tratamiento establecido</b>		<b>Hemorragia Datos clínicos de anemia Infección Hospitalización Otro tratamiento complementario</b>	<b>Registro</b>	
Hemorragia	Dependiente	Sangrado a través de vagina proveniente del útero	Cualitativa Ordinal	Empleo de más de tres toallas sanitarias en una hora Presente Ausente	Registro	Porcentaje Estratificación
Datos clínicos de anemia	Dependiente	Signos y síntomas relacionados con la pérdida sanguínea. Valorado por la presencia de fatiga, palidez de mucosas y tegumentos, mareo, cefalea y disnea	Cualitativa nominal	Presente Ausente	Registro	Porcentaje Estratificación
Infección	Dependiente	Colonización del huésped (mujer) por un microorganismo patógeno que perjudique su funcionamiento normal y supervivencia y que se relacione con el tratamiento aplicado. Se valorará por la presencia o no de datos clínicos de infección como fiebre que persista 24 horas después de aplicado el tratamiento, loquios fétidos y/o dolor a la movilización del cérvix	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Registro	Porcentaje Estratificación
Otro tratamiento empleado de manera complementaria para la interrupción del embarazo	Dependiente	Necesidad de tratamiento quirúrgico complementario	Cualitativa Nominal	Si posterior a la aplicación de 3 dosis de misoprostol en 2 revisiones subsecuentes presenta un endometrio mayor a 20 mm con cérvix dehiscente o presente embarazo en curso AMEU LUI	Registro	Porcentaje Estratificación
MPF (Método de Planificación Familiar)	Control	Método de elección de la paciente para control prenatal al final del estudio	Cualitativas Nominal	DIU HO HI Implante Barrera Consejería	Registro	Porcentaje Estratificación

## Anexo 2

### Cronograma de la investigación

<b>Actividad</b>	<b>Dic</b>	<b>Ene</b>	<b>Feb</b>	<b>Mar</b>	<b>Abr</b>	<b>May</b>	<b>Jun</b>	<b>Jul</b>	<b>Ago</b>
Elección del tema	X								
Recopilación bibliográfica	X	X							
Elaboración del protocolo	X	X	X						
Registro y autorización								X	
Estudio de campo				X	X	X	X	X	
Análisis de resultados							X	X	
Elaboración del informe final								X	
Entrega de tesis									X