

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"  
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN

TESIS:

**"EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON REGIMEN MISOPROSTOL SOLO EN COMPARACION CON RÉGIMEN DE MIFEPRISTONA-MISOPROSTOL EN MUJERES CON ABORTO ESPONTANEO MENORES A 10 SEMANAS DE GESTACIÓN"**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ITZEL NATALI SOTELO ANGUIANO

ASESOR DE TESIS:

DRA. ANA NORMA GRICELDA BECERRIL GONZALEZ  
DR. JESUS ARELLANO MARTINEZ

MORELIA, MICHOACAN; A 30 DE JUNIO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AUTORIZACIONES DE TESIS**

---

---

**DR. RAUL LEAL CANTU**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

---

---

**DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

---

---

**DR. ADOLFO LEYVA LOPEZ**  
Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia  
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA  
HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

---

---

**DR. CARLOS MARIO GUZMAN SANCHEZ**  
Médico adscrito al servicio de Ginecología y obstetricia  
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIDAD  
HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

---

---

**DRA. ANA NORMA GRICELDA BECERRIL GONZALEZ**  
Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

---

---

**DR. JESUS ARELLANO MARTINEZ**  
Médico adscrito al servicio de Nefrología  
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS  
HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

---

---

**DRA. ITZEL NATALI SOTELO ANGUIANO**  
Médico residente de Ginecología y Obstetricia  
SUSTENTANTE

---

---

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por qué sin su voluntad y ayuda nada de esto hubiera sido posible, gracias por todas las bendiciones que ha dado a mi vida.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas

### ***A mi madre***

*Naty Anguiano. Por apoyarme en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su inmenso amor.*

### ***A mi padre***

*Pedro Sotelo, Gracias por los ejemplos de perseverancia y constancia que te caracterizan y que me has inculcado siempre, por enseñarme a trabajar duro y a nunca darme por vencida. Gracias por todo el cariño y el sacrificio que has hecho en estos años, sé que tu vida la has dedicado a mí y a mis hermanos.*

### ***A mis hermanos***

Claudia, Daniela Y Mario Alberto Sotelo, Por el apoyo que me brindaron día a día en el transcurso de cada año de mi carrera. Pero sobre todo por todo el amor incondicional que siempre me han demostrado.

Gracias a mis asesores, Dr. Jesús Arellano Martínez y Dra. Ana Becerril Gonzalez, por su apoyo y dedicación para la realización de este proyecto de titulación, así como por su orientación y disposición desinteresada durante mi formación.

Gracias a todos mis amigos, maestros, compañeros de residencia en especial A Martha Morales, Pascal Friedlin, Edu Castillo, Ricardo Franco, los cuales han contribuido de manera directa e indirecta a mi aprendizaje como residente, y siempre los llevare en mi corazón.

A todas mis enfermeras por su constante motivación y por el apoyo que me brindaron a lo largo de mi formación como médico.

***DRA. ITZEL NATALI SOTELO ANGUIANO***

## CONTENIDO

I.	RESUMEN	5
II.	MARCO TEORICO	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31-32
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	32
V.	JUSTIFICACION	32-33
VI.	HIPOTESIS	33
VII.	OBJETIVOS	34
VIII.	MATERIAL Y METODOS POBLACIÓN DEL ESTUDIO DISEÑO DEL ESTUDIO CRITERIOS DE INCLUSIÓN CRITERIOS DE EXCLUSIÓN CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	34-35
IX.	FUENTES DE RECOLECCION	35
X.	VARIABLES DEL ESTUDIO	36
XI.	ANALISIS ESTADISTICO	40
XII.	CONSIDERACIONES ETICAS	41
XIII.	RESULTADOS	42
XIV.	DISCUSIÓN	44
XV.	CONCLUSIONES	46
XVI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
XVII.	ANEXOS	51

## RESUMEN

El aborto espontáneo durante el primer trimestre, o la pérdida temprana del embarazo, es la complicación más común en el embarazo y afecta a aproximadamente 1 millón de mujeres en el mundo. En el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, en el año 2017 se registraron 574 procedimientos quirúrgicos a pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo, lo que representa el 11% de todos los internamientos registrados anualmente. El tratamiento de estas pacientes puede realizarse con fármacos, de manera quirúrgica o expectante. El tratamiento farmacológico se puede realizar: con monoterapia utilizando misoprostol o tratamiento combinado con mifepristona y misoprostol. Hasta hoy no existe evidencia sólida a favor de la combinación de mifepristona y misoprostol en comparación con misoprostol sólo.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico con régimen de misoprostol solo en comparación con régimen de mifepristona-misoprostol en mujeres con aborto espontáneo menores a 10 semanas de gestación.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, aleatorizado, controlado, comparativo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación en el periodo de abril a junio del 2019 que cumplieron los criterios de inclusión a recibir misoprostol (M) sólo o combinación de mifepristona con misoprostol (M+M). Las pacientes fueron reevaluadas a los 7 días de haber recibido el tratamiento farmacológico. Se calculó una muestra de 44 pacientes en cada grupo para tener poder estadístico del 80% y nivel de confianza del 95%, considerando pérdidas del 5%.

**Resultados:** De las 44 pacientes incluidas en cada grupo de tratamiento se perdieron del seguimiento a 5 pacientes (2 del grupo mifepristona/ misoprostol y 3 del grupo misoprostol solo) y el análisis final solo incluyó a 83 pacientes. Ambos grupos estuvieron bien balanceados en las características basales, la única diferencia significativa fue en aborto diferido que fue más frecuente en el grupo que recibió M+M [12 (29%) vs 6 (15%), para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=0.01$ ]. No hubo diferencia en la efectividad entre ambos tratamientos [expulsión de productos de la concepción en 42 (98%) vs 40 (98%), para M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ], tampoco hubo diferencias en los efectos adversos.

**Conclusiones:** Misoprostol solo tiene similar efectividad a la combinación de mifepristona con misoprostol en aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación.

## MARCO TEORICO

### INTRODUCCION

El aborto, según los datos oficiales, es responsable de una de cada 14 muertes maternas (7.2%) a lo largo de las últimas dos décadas. (1)

De acuerdo con el Sistema Nacional de Información en Salud, entre 2001 y 2014 en las instituciones públicas del sector salud se hospitalizaron por aborto más de 2,850,000 mujeres de 10 a 54 años, con un promedio anual de 190,000 hospitalizaciones por año. (1)

Desde el punto de vista médico, la GPC- 088-08: se considera aborto a la terminación espontánea o provocada de la gestación antes de la vigésima semana, contando desde el primer día de la última menstruación normal, o expulsión del producto de la gestación con peso menor a 500 gr. (2)

Desde el punto de vista legal, de acuerdo al artículo 333 del Código Penal Federal, es la muerte del producto de la concepción en cualquier momento del embarazo. (1)

El riesgo de aborto espontáneo clínicamente detectable en la mujer que nunca ha abortado oscila entre el 11% y el 15%; en cambio, después de uno a cuatro abortos, es de 16%, 25%, 45% y 54%, respectivamente. (3)

El aborto espontáneo durante el primer trimestre, o la pérdida temprana del embarazo, es la complicación más común en el embarazo y afecta a aproximadamente 1 millón de mujeres en el mundo. Los subtipos de pérdida temprana del embarazo incluyen la gestación anembrionica y la muerte embrionaria o fetal o también llamado aborto diferido, el aborto inevitable y aborto incompleto. (4)

En el manejo de estas situaciones existen 3 posibilidades: la aspiración del contenido uterino o legrado instrumental bajo anestesia general o locorregional, el tratamiento farmacológico o el manejo expectante. Hasta hace poco tiempo la mayoría de las mujeres con aborto espontáneo recibían tratamiento quirúrgico porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. No obstante, hay estudios que indican que estas complicaciones afectan a menos del 10% de mujeres que abortan. Por ello, la elección debe realizarse según la situación clínica de las pacientes y sus preferencias. (1)

En la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo y manejo inicial de aborto recurrente, IMSS-088-08, se establece que el tratamiento farmacológico médico para el manejo del aborto es considerado una alternativa en casos seleccionados previo a un tratamiento quirúrgico. Siendo el tratamiento farmacológico médico comúnmente utilizado la mifepristona, misoprostol u ambos. (4)

El aborto farmacológico es seguro y se realiza con mayor frecuencia en el primer trimestre. En 2005-2008, aproximadamente 1,2 millones de abortos se realizaron anualmente en los Estados Unidos. (3)

### **ESTUDIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL ABORTO DEL PRIMER TRIMESTRE**

Winikoff B, Sivin I et al. En 1997 Investigaron la seguridad, la eficacia y la aceptabilidad de un régimen oral de aborto con medicamentos en comparación con el aborto quirúrgico en tres países en desarrollo. Encontrando que el tratamiento farmacológico tuvo más efectos secundarios, especialmente sangrado, que el aborto quirúrgico, pero muy pocos efectos secundarios graves. (5)

En 1999 Gouk EV, Lincoln K, Khair A et al. Evaluaron la eficacia de un régimen médico para la interrupción del embarazo dentro del rango de edad gestacional de 63 a 83 días, el régimen médico utilizado fue mifepristona 200 mg por vía oral seguido de 36 a 48 h con misoprostol 800 mcg administrado por vía vaginal. Obteniendo como resultados que la terminación médica primaria del embarazo fue elegida por 253 (80.8%) de las 313 mujeres y tuvo éxito en 239 (94.5%). (6)

Hamoda H, Ashok PW, Flett GM et al. En el año 2003, realizaron una revisión de los casos de 483 mujeres consecutivas en un hospital universitario que se sometieron a un aborto con medicamentos a los 64 a 91 días de gestación y que usaron mifepristona que fue seguida de 36 a 48 horas después por dosis repetidas de misoprostol. El aborto completo se produjo en 458 casos (94,8%). La eficacia disminuyó con el avance de la edad gestacional. (7)

Ashok PW, Templeton A, et al. En el 2002, Realizaron un estudio prospectivo observacional donde evaluaron el resultado de un régimen de una dosis reducida de mifepristona seguida de una o dos dosis de misoprostol vaginal como un método no quirúrgico para la interrupción del embarazo. De las 4132 mujeres, 95 (2,3%) abortaron dentro de las 48 horas de la mifepristona y otras 3942 (95,4%) lograron un aborto completo luego de la administración de una o dos dosis de misoprostol. Por lo tanto, la tasa global de abortos completos fue del 97.7%. Un total de 94 (2,3%) mujeres requirieron intervención quirúrgica, de las cuales 13 (0,3%) tuvieron un embarazo continuo. (8)

Grossman D, Grindlay K, Buchacker T, Carril K, Blanchard K en el año 2011 Estimaron la efectividad y aceptabilidad de la provisión de telemedicina del aborto con medicamentos temprano en comparación con la provisión con una visita al médico en persona en una clínica de Planned Parenthood en Iowa.

Se incluyeron 578 participantes, se obtuvieron datos de seguimiento de 223 pacientes de telemedicina y 226 pacientes cara a cara. La proporción con un aborto

exitoso fue del 99% para los pacientes con telemedicina (intervalo de confianza del 95% [IC] 96-100%) y del 97% para los pacientes cara a cara (95% IC 94-99%). (9)

Ngo TD, Park MH, Shakur H, et al, en 2011 en una revisión sistemática evaluaron la Efectividad comparativa, seguridad y aceptabilidad del aborto con medicamentos en el hogar y en una clínica, Todos fueron estudios de cohorte prospectivos que utilizaron mifepristona y misoprostol para inducir el aborto. El 86-97% de las mujeres que se sometieron a un aborto en el hogar (n = 3478) y el 80-99% de las que se sometieron a un aborto en la clínica (n = 1044) logró el aborto completo. Los análisis agrupados de todos los estudios no revelaron diferencias en las tasas de aborto completo entre los grupos (razón de probabilidades = 0,8; IC del 95%: 0,5-1,5). Las complicaciones graves del aborto fueron raras. Las mujeres que eligieron el aborto con medicamentos en el hogar tenían más probabilidades de estar satisfechas, de elegir el método nuevamente y recomendarlo a un amigo que las mujeres que optaron por el aborto con medicamentos en una clínica. (10)

Irlanda LD, puerta M, Chen et al. 2016, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde compararon la eficacia entre el aborto médico y quirúrgico a las 9 semanas de gestación o menos. Los datos se obtuvieron de 30,146 mujeres con embarazos que buscaban la terminación antes de los 64 días de gestación. Las características sociodemográficas y clínicas fueron similares en los grupos de medicación y aborto quirúrgico. La eficacia de la interrupción del embarazo fue del 99,6% para los abortos con medicamentos y del 99,8% para los abortos quirúrgicos (p <0,001). (11)

Jones HE, O'Connell White K, et al. En el año 2017, realizaron una encuesta transversal de centros de aborto de redes profesionales en los Estados Unidos (EE. UU., N = 703) y Canadá (n = 94) para estimar la prevalencia de las prácticas de aborto con medicamentos en estos entornos y observar las diferencias regionales. En los EE. UU., El 95,3% ofreció el aborto con medicamentos durante el primer trimestre, en comparación con el 25,6% en Canadá. Mientras que el 100% de los proveedores eran médicos en Canadá, poco menos de la mitad (49.4%) eran médicos de práctica avanzada en los EE. UU., Que era más común en los estados del este y el oeste. Todos los proveedores canadienses utilizaron misoprostol; 85.3% con metotrexato. El 91.4% de los proveedores de EE. UU. Usaron 200 mg de mifepristona y 800 mcg de misoprostol, con un 96.7% reportando la administración de misoprostol en el hogar. Más de tres cuartos de los proveedores en ambos países requirieron una visita de seguimiento en persona,

generalmente con ultrasonido. El 87.7% de los proveedores de EE. UU. Recetan antibióticos de forma rutinaria en comparación con el 26.2% en Canadá. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos fueron los analgésicos más comúnmente informados, con una variación regional en la prescripción de narcóticos opioides. En conclusión, la práctica del aborto con medicamentos sigue pautas basadas en la evidencia en los Estados Unidos y Canadá. (12)

## DEFINICION

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Aborto Espontáneo, es la terminación espontánea de la gestación antes de la vigésima semana, contando desde el primer día de la última menstruación, o expulsión del producto de la gestación con peso menor a 500 gramos. (2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como la expulsión o extracción de un embrión o feto que pesa menos de 500 gramos. El término "embrión" es el término de desarrollo correcto a las  $\leq 10$  semanas de gestación. (2)

## INCIDENCIA

El aborto espontáneo es la complicación más común del embarazo temprano. La frecuencia disminuye al aumentar la edad gestacional. La incidencia en embarazos clínicamente reconocidos de hasta 20 semanas de gestación es del 8 al 20 %. Sin embargo, la incidencia entre las mujeres que han tenido un hijo anteriormente es mucho menor 5%. El riesgo general de aborto espontáneo después de 15 semanas es bajo (alrededor del 0.6% para fetos cromosómica y estructuralmente normales), pero varía según la edad materna y la etnia. (13)

La pérdida de embarazos subclínicos es aún mayor, y ocurre en 13 a 26% de todos los embarazos. Es poco probable que las pérdidas tempranas del embarazo se reconozcan a menos que se realicen pruebas de embarazo diarias. (13)

## ETIOLOGIA

El aborto espontáneo en más de 50% es causado por anomalías cromosómicas en el embrión o por exposición a teratógenos. A menudo es difícil determinar la causa de un aborto en ciertos casos individuales. En un tercio de los abortos, no se observa embrión o saco vitelino en el saco gestacional. Los dos tercios restantes en los que se identifica un embrión, aproximadamente la mitad son anormales, dismórficos, atrofiados o demasiado macerados para el examen. (1)

## FACTORES FETALES

Anomalías cromosómicas - representan aproximadamente el 49% por ciento de todos los abortos involuntarios. (14) Siendo las aneuploidías la mayoría, ocurriendo con mayor frecuencia a medida que aumenta la edad materna; las anomalías estructurales y el mosaicismo son responsables de una pequeña proporción.

Anomalías congénitas - Las anomalías congénitas pueden ser causadas por alteraciones cromosómicas o por otras anomalías genéticas, factores extrínsecos

(por ejemplo, bandas amnióticas), o por la exposición a teratógenos. Los teratógenos potenciales incluyen desde trastornos maternos (p. Ej., Diabetes mellitus con control glucémico deficiente), fármacos (p. Ej., Isotretinoína), estrés físico (p. Ej., Fiebre) y sustancias químicas ambientales (p. Ej., Mercurio). Se ha demostrado que las variaciones genéticas que alteran o reducen las rutas de las enzimas producen malformaciones congénitas y podrían contribuir también al aborto espontáneo. (14)

## FACTORES MATERNOS

**Miomatosis uterina:** Existe evidencia de que la incidencia de aborto espontáneo es mayor en mujeres con alteraciones uterinas anatómicas. Los miomas submucosos se asocian a pérdidas tempranas., se ha observado que la pérdida del embarazo se asocia en mayor porcentaje con el mayor número y tamaño de los miomas. (14)

**Enfermedad materna:** Cualquier infección materna (viral, bacteriana, etc) puede resultar en aborto debido a la infección fetal o placentario. (2)

**Endocrinopatías maternas** (p. Ej., Disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico) también pueden comprometer el entorno del huésped. Ya que la producción de progesterona en el cuerpo lúteo es esencial para el éxito del embarazo temprano, es probable que las pérdidas tempranas puedan resultar de la disfunción del cuerpo lúteo. (14)

Un estado de hipercoagulabilidad debido a una trombofilia hereditaria o adquirida y una patología del sistema inmunitario (p. Ej., Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido) que pueden predisponer al rechazo inmunológico o al daño placentario. (2)

**Etiología desconocida:** la causa de los abortos de embriones / fetos cromosómicamente y estructuralmente normales en mujeres aparentemente sanas aún no está clara. Las anomalías genéticas no detectadas por un cariotipo estándar (pequeñas deleciones, duplicaciones y mutaciones puntuales) representan una proporción indefinida de abortos espontáneos. (2)

## FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos factores de riesgo que se asocian a la pérdida del embarazo.

Los factores de riesgo más documentados son la edad materna avanzada, el aborto espontáneo previo y el tabaquismo materno. (14)

- **Edad materna:** Es el factor de riesgo más importante para el aborto espontáneo en mujeres sanas. (2)

## FACTORES REPRODUCTIVOS

1.- **aborto espontáneo previo:** los antecedentes obstétricos son un factor pronóstico importante en el resultado de un embarazo posterior. El riesgo de aborto involuntario

en el embarazo futuro es de aproximadamente el 20% después de un aborto espontáneo, el 28% después de dos abortos involuntarios consecutivos y el 43% después de tres o más abortos espontáneos. (2)

2.- Intervalo entre la ovulación y la implantación: las pérdidas tempranas se relacionaron con la implantación tardía (es decir, > 10 días entre la ovulación y la implantación), que puede resultar de la fertilización de un óvulo envejecido, el transporte tubárico retardado o la receptividad anormal del útero. (15)

3.- Tiempo prolongado para la concepción: los estudios observacionales han sugerido que el tiempo prolongado para lograr el embarazo se correlaciona con un mayor riesgo de aborto espontáneo. (15)

## MEDICAMENTOS Y SUSTANCIAS

1.- Tabaco: fumar en exceso (más de 10 cigarrillos por día) se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo (riesgo relativo de 1.2 a 2). El mecanismo responsable es desconocido, pero puede relacionarse con los efectos vasoconstrictores y anti metabólicos del humo de tabaco. Se aconseja dejar de fumar 3 meses previos a la concepción. (2)

2.- Alcohol: los estudios observacionales han encontrado en general, pero no de forma sistemática, que el consumo moderado a alto de alcohol aumenta el riesgo de aborto espontáneo. (2)

3.-Cocaína: el consumo de cocaína se asocia con el parto prematuro y también puede ser un factor de riesgo para el aborto espontáneo. (2)

## TIPOS DE ABORTO ESPONTANEO

- a) ABORTO COMPLETO: es la explosión total del producto de la concepción y que no requiere evacuación complementaria.
- b) ABORTO DIFERIDO: Se presenta cuando habiendo ocurrido la muerte del producto de la concepción no se expulsa en forma espontánea.
- c) ABORTO EN EVOLUCIÓN: presencia de hemorragia genital persistente, actividad uterina reconocible clínicamente y modificaciones cervicales (dilatación y borramiento).
- d) ABORTO INCOMPLETO: cuando ha ocurrido expulsión de una parte del huevo u el resto se encuentra aún en la cavidad uterina.
- e) ABORTO INEVITABLE: tipo de aborto en el que existe hemorragia genital intensa, ruptura de membranas, sin modificaciones cervicales o actividad uterina reconocible, complicaciones que hacen imposible continuar la gestación.
- f) ABORTO SÉPTICO: cualquiera de las variedades anteriores a las que se agrega infección intrauterina y/o pélvica.
- g) AMENAZA DE ABORTO: Es la presencia de hemorragia genital y/o actividad uterina son modificaciones cervicales.

**h) EMBARAZO ANEMBRIONICO:** Se define ecográficamente como la presencia de un saco gestacional mayor de 25 mm sin evidencia de tejidos embrionarios (saco vitelino o embrión). (2)

## DIAGNOSTICO

Diagnóstico de embarazo: La amenorrea es el signo cardinal del embarazo. Se debe sospechar el embarazo cada vez que una mujer en edad fértil pierde un período menstrual (es decir, señala que ha pasado una semana o más sin la aparición de una menstruación esperada). La sospecha clínica aumenta si ella también informa sobre cualquier actividad sexual mientras no usa anticonceptivos o si usa anticonceptivos de manera inconsistente. Incluso las mujeres que reportan el uso sistemático de anticonceptivos pueden quedar embarazadas debido a problemas de la usuaria y porque ningún método es 100 por ciento efectivo. (2)

El diagnóstico de embarazo se basa en la presencia de cualquiera de los siguientes:

- Detección de gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre u orina
- Identificación del embarazo mediante ecografía.
- Identificación de la actividad cardíaca fetal mediante ecografía Doppler. (2)

**EDAD GESTACIONAL:** Debe calcularse según la fecha de la última menstruación en ciclos regulares o la evaluación con ultrasonido. (16)

La mayoría de las mujeres pueden recordar la fecha de su última menstruación (FUM) con razonable exactitud, independientemente de su nivel de escolaridad o de que acostumbren anotar su FUM. Varios estudios han evaluado la exactitud de la FUM por sí sola para determinar la edad gestacional, en comparación con cálculos realizados por medio del ultrasonido, antes del aborto con medicamentos. (16)

Edades estacional equivalentes en semanas y días durante el primer trimestre	
< 1	0 a 6
1	7 a 13
2	14 a 20
3	21 a 27
4	28 a 34
5	35 a 41

6	42 a 48
7	49 a 55
8	56 a 62
9	63 a 69
10	70 a 76
11	77 a 83
12	84 90
13	91 a 97
14	98 104
Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, 10ª revisión, - ICD 10, vol. 2, edición 2008, Ginebra, OMS. 2009	

#### DIAGNOSTICO DE ABORTO ESPONTANEO:

El diagnostico de aborto debe centrarse en la presencia y las características de cualquier sangrado vaginal, dolor pélvico y expulsión de tejidos ovulares. (2)

#### ULTRASONIDO

La evaluación ecográfica antes de un procedimiento de aborto durante el primer o segundo trimestre de gestación ha sido ampliamente utilizada para confirmar un embarazo intrauterino, valorando la edad gestacional y excluyendo embarazo ectópico o malformaciones uterinas. En la actualidad se ha convertido en una herramienta de rutina antes de practicar el aborto. (17)

Con el apoyo del ultrasonido transvaginal nos confirma el diagnostico con un valor predictivo de 98%. Siendo esta herramienta necesaria, así como el transabdominal, recordando que debe ser realizado por personal capacitado. Mediante el ultrasonido se debe determinar si el embarazo es intra o extrauterino y si es viable o no. (2)

## CRITERIOS PARA EL ABORTO ESPONTÁNEO POR ULTRASONIDO:

1.- Un saco gestacional de  $\geq 25$  mm de diámetro medio que no contiene un saco vitelino o embrión.

2.- Un embrión con una longitud craneocaudal (CRL)  $\geq 7$  mm que no tiene actividad cardíaca.

3.- Si el saco gestacional o el embrión es más pequeño que estas dimensiones, la ecografía pélvica o TV debe repetirse en una o dos semanas. (18)

Para los embarazos que no cumplen con los criterios anteriores, en el 2013, la Society of Radiologists in Ultrasound agregó criterios para el diagnóstico de un embarazo fallido basado en la falta de desarrollo a lo largo del tiempo. Los intervalos de tiempo en estas directrices se basaron en la opinión de consenso. (19)

Después de una ecografía pélvica, se observó un saco gestacional sin saco vitelino, ausencia de un embrión con latido cardíaco en  $\geq 2$  semanas. (19)

Después de una ecografía pélvica se mostró un saco gestacional con un saco vitelino, ausencia de un embrión con un latido cardíaco en  $\geq 11$  días. (19)

No hay un período estándar de seguimiento de un embarazo con una ecografía pélvica de un embrión con un CRL  $< 7$  mm y sin latido cardíaco. A pesar de esos criterios, en nuestra práctica, repetimos el ultrasonido en una o dos semanas. Si no hay latidos del corazón, diagnosticamos un aborto espontáneo. (19)

Las pruebas modernas basadas en anticuerpos monoclonales pueden detectar la HGC en niveles de 25 UI/L, nivel que se alcanza a los nueve días posteriores a la concepción (23 a 28 del ciclo). Las concentraciones de GCH en embarazo normal se duplican a las 48 horas. Las determinaciones seriadas de GCH son muy útiles para el diagnóstico de embarazo de localización incierta y es un excelente marcador para la detección y la evolución de un embarazo normal y anormal. (20)

La progesterona sérica puede ser útil cuando el ultrasonido sugiere embarazo de localización desconocida. Una progesterona del al menos 20 nmol/l predice una resolución espontánea del embarazo con una sensibilidad del 93% y especificidad de 94%. (2)

Es importante excluir un embarazo ectópico en mujeres con un embarazo de localización desconocida. La guía de práctica clínica menciona que existe la posibilidad de un embarazo ectópico cuando el ultrasonido transvaginal refiere un útero vacío y el nivel de HGC es  $> 1\ 800$  mUI/mL. (2)

## ABORTO SEGURO (OMS)

La consejería es un proceso dirigido e interactivo a través del cual la mujer recibe voluntariamente apoyo, información adicional y orientación de una persona capacitada en un entorno propicio para compartir maneras de pensar, sensaciones y percepciones. (21)

Al brindar asesoramiento: Comunicar la información en lenguaje sencillo, Mantener la privacidad; Apoyar y asegurar una respuesta adecuada a las preguntas y necesidades de la mujer; Evitar imponerle a los valores y creencias personales a la mujer. (21)

Toma de decisiones: Si la mujer decide realizarse un aborto y se dispone de toda una serie de métodos abortivos, debe poder elegir entre los métodos disponibles que sean apropiados, dependiendo de cuánto lleva de embarazo y de su estado de salud. Para ayudarla a elegir es fundamental que cuente con información adecuada y científicamente exacta sobre los posibles factores de riesgo y las ventajas y desventajas de cada uno de los métodos disponibles. (21)

## TRATAMIENTO

### MÉTODOS DE ABORTO RECOMENDADOS SEGÚN LAS SEMANAS DE GESTACION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) afirman que la aspiración por vacío o los regímenes de aborto con medicamentos deben reemplazar el legrado uterino instrumental en todas aquellas pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo en sus diferentes presentaciones clínicas: aborto incompleto, diferido, en evolución, inevitable y el embarazo anembrionario. (3)

### ABORTO CON MEDICAMENTOS

El aborto con medicamentos es la interrupción del embarazo con el uso de medicamentos para inducir un proceso similar a un aborto espontáneo. Es una alternativa al aborto por aspiración (también conocido como curetaje por aspiración, legrado por succión, dilatación y legrado, dilatación y evacuación o aborto quirúrgico). (22)

el aborto con medicamentos y el aborto por aspiración son procedimientos seguros y efectivos para pacientes seleccionados apropiadamente. La elección entre los dos métodos se basa en la disponibilidad, la edad gestacional y la preferencia del paciente. Idealmente, las mujeres que buscan atención de aborto en el primer trimestre deberían tener acceso a ambos métodos y ser asesoradas sobre las ventajas y desventajas de cada uno. (22)

La principal diferencia entre la aspiración y el aborto con medicamentos es la experiencia del paciente. El procedimiento de aspiración generalmente se completa en una visita al consultorio, se realiza en un centro de atención médica, se realiza bajo anestesia local y / o sedación consciente, tiene una duración de menos de 15 minutos y, con una tasa de finalización superior al 99 por ciento. (23)

les permite a los pacientes salir de la visita sabiendo que el aborto está completo. El aborto con medicamentos permite evitar la cirugía y la anestesia en la gran mayoría de los pacientes, y algunos pacientes piensan que el proceso parece más natural. Algunos pacientes prefieren el aborto con medicamentos porque sienten que tienen un mayor grado de control sobre el proceso, ya que administran el procedimiento de manera privada dentro de su propia casa. (23)

El aborto por aspiración es ligeramente más efectivo que el aborto con medicamentos, ya que es eficaz para interrumpir el embarazo en más del 99 por ciento de los procedimientos. La tasa de éxito del aborto con medicamentos con mifepristona y misoprostol es de 95 a 98 por ciento, con 2 a 5 por ciento de los casos que requieren intervención adicional con repetición de misoprostol o dilatación por succión y legrado para tejido retenido o embarazo continuo. (24)

En general, los eventos adversos son más comunes en el aborto con medicamentos que en el aborto por aspiración, impulsado en gran medida por la necesidad de aspiración para tratar el tejido retenido o el embarazo en curso. Los estudios representativos incluyen:

En una revisión sistemática de 20 estudios, el aborto incompleto se produjo a una tasa del 3.3 por ciento, y la transfusión y la endometritis fueron poco comunes con el aborto con medicamentos (rango de 0.03 a 0.6 por ciento y de 0.01 a 0.5 por ciento, respectivamente). Después del aborto con medicamentos, 2.9 a 3.7 por ciento de las mujeres acudieron al servicio de urgencias, aunque las hospitalizaciones resultantes fueron poco frecuentes (0.04 a 0.9 por ciento). (25)

En un estudio de base de datos de 233,805 abortos con medicamentos, la tasa de eventos adversos significativos para el aborto con medicamentos fue del 0,65 por ciento, con un 0,5 por ciento de embarazos en curso. (26)

Un estudio a nivel estatal, basado en reclamaciones de seguros (n = 50,000 procedimientos de aborto) que capturó todos los eventos adversos en los departamentos de urgencias y en los centros de aborto, reportó una tasa de eventos adversos de 5.2 por ciento por aborto con medicamentos y 1.3 por ciento por aborto por aspiración. (27)

Se realizó un estudio que comparó los dos métodos en una clínica grande de abortos (n = 30,146 procedimientos) y se encontró que la eficacia de la interrupción del embarazo fue de 99.6 por ciento para el aborto con medicamentos (que incluye

casos que requirieron repetir la aspiración uterina o el misoprostol para procedimientos inicialmente incompletos) y 99.8 por ciento para el grupo de aborto por aspiración. El grupo de aborto con medicamentos tenía más probabilidades de experimentar una aspiración no anticipada para el embarazo en curso o el dolor persistente, el sangrado o ambos (2.1 por ciento comparado con 0.6 por ciento, respectivamente). (28)

## **MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL ABORTO CON MEDICAMENTOS EN EL PRIMER TRIMESTRE**

### **MIFEPRISTONA**

Antagonista del receptor de progesterona, actualmente aprobada en 62 países, fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE. UU. En 2001 como una dosis de 600 mg, pero ahora se usa comúnmente 200 mg. (29)

La dosis recomendada de mifepristona ha sido bien estudiada. Un metanálisis de cuatro ensayos aleatorios demostró que 200 mg son igual de efectivos para la interrupción del embarazo que la dosis de 600 mg aprobada originalmente (índice de riesgo [RR] 1,07, IC del 95%: 0,87 a 1,32). (29) La Toma de una dosis única en el rango de 200 mg hasta 800 mg produce aproximadamente la misma concentración sérica de mifepristona. La mifepristona se suministra en tabletas de 200 mg, y el uso de dosis inferiores a 200 mg no ofrece un beneficio y puede ser menos efectivo. En el 2016, la FDA aprobó una etiqueta actualizada para Mifeprex, la única marca disponible de mifepristona en los Estados Unidos. (30)

La mifepristona da como resultado el ablandamiento y dilatación del cuello uterino. Cuando se usa solo para la interrupción temprana del embarazo, > 25 por ciento de los pacientes experimentan un fracaso del aborto. (30) El efecto principal de la mifepristona en el aborto con medicamentos mifepristona-misoprostol es aumentar la sensibilidad del músculo uterino y cervical al efecto del misoprostol, lo que resulta en un mayor éxito en la expulsión del embarazo en comparación con el misoprostol solo. (31)

La familia de los ligandos del receptor de la progesterona (PR) se usa desde hace mucho tiempo en la práctica clínica para aplicaciones terapéuticas mayores. Incluye compuestos con actividad agonista cuyos efectos antigonadótropos se usan, por ejemplo, en anticoncepción o para el tratamiento del cáncer de próstata. Estos ligandos agonistas también tienen efectos antiproliferativos en algunos órganos y se usan, por ejemplo, para prevenir el cáncer de endometrio en las mujeres menopáusicas sintomáticas que necesitan un tratamiento estrogénico. En el otro extremo del espectro de actividad biológica de esta familia se encuentran los compuestos antagonistas, de los cuales la mifepristona es la principal. La primera

indicación de la mifepristona es la interrupción del embarazo. Esta actividad farmacológica es considerada la referencia de los efectos antagonistas (o antiprogestágenos). Por último, en la posición intermedia del espectro se encuentran moléculas cuya actividad es agonista o antagonista en función del tejido o del tipo celular, de la dosis y de la presencia o ausencia de una impregnación de progesterona. Esta particularidad de los efectos de los ligandos define la selectividad tisular de la acción de los esteroides y su aplicación terapéutica: los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona (SPRM). Los SPRM y los antagonistas del PR tienen numerosas indicaciones terapéuticas potenciales en relación con su mecanismo de acción, sobre todo antiprogestágenos. En este sentido, las indicaciones principales se refieren a la interrupción del embarazo, ya sea en el contexto de una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) o de la conducta frente a las muertes fetales intrauterinas. De forma más reciente, se sumaron las prescripciones para el tratamiento de los miomas y la anticoncepción de urgencia. (32)

La mifepristona es un derivado de la noretisterona que se fija al receptor de la progesterona con una mayor afinidad que esta última, pero sin activar su receptor por lo que realmente actúa como una antiprogesterona. La mifepristona pertenece al grupo de los moduladores selectivos del receptor de progesterona y tiene la capacidad de bloquear la fijación de la progesterona a su receptor. Es un esteroide con actividad antiprogesterona y antiglucocorticoidea y hasta la fecha ha sido aprobada en diferentes países con las indicaciones de: interrupción voluntaria del embarazo (IVE) temprano, dilatación cervical previa a un aborto instrumental (debida al efecto directo en el colágeno y/o en la escasa fibra muscular lisa que existe en el cérvix), preparación para la IVE inducida por prostaglandinas del segundo trimestre y para la expulsión de un feto muerto durante el tercer trimestre de la gestación. Además de bloquear el receptor de progesterona, la mifepristona actúa a nivel miometrial incrementando la sensibilidad del músculo a la acción de las prostaglandinas. Este efecto potenciador de la actividad de las prostaglandinas se produce a las 24-36 horas de su administración y tiene gran relevancia clínica. El efecto antiglucocorticoide de la mifepristona se produce a 2 niveles: a nivel central inhibiendo el efecto feedback del cortisol sobre la hipófisis y a nivel periférico compitiendo con el efecto del cortisol a nivel vascular y/o cutáneo. A pesar de este efecto no se han descrito, a las dosis utilizadas en el aborto farmacológico, signos clínicos o de laboratorio de fallo suprarrenal lo que corrobora su seguridad. (32)

**MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE LA PROGESTERONA: MODULACIÓN INTRACELULAR DE ESPECIFICIDAD TISULAR DE LA TRANSCRIPCIÓN:** La progesterona y los SPRM actúan fijándose sobre receptores nucleares específicos. En ausencia de progesterona, la configuración del receptor está estabilizada. En presencia de progesterona, se produce una serie de procesos intracelulares que permiten que el receptor module la transcripción de los genes diana de la progesterona, a la cual está unida. Existen dos isoformas

principales del PR, derivadas del mismo gen y denominadas PR-A y PR-B, cuya localización tisular y funciones no son idénticas. Además, el mismo complejo receptor-ligando no actúa de la misma manera en células distintas: en algunas condiciones puede funcionar como activador de la transcripción, y en otras, como inhibidor de ésta. La respuesta de la célula depende en realidad de tres factores significativos

En primer lugar, la respuesta es modulada por la proporción de las isoformas PR-A y PR-B, que funcionan de distinta manera, y por la naturaleza del ligando. Los agonistas, los antagonistas y los agonistas parciales provocan distintas modificaciones de conformación en la estructura del receptor. La actividad biológica del ligando puede predecirse de forma parcial a partir de la conformación de PR que provoca. Por último, cofactores asociados a los receptores modulan la actividad transcripcional: los coactivadores aumentan la actividad transcripcional de PR, y los correpresores la disminuyen. El conjunto de estas interacciones define el carácter agonista o antagonista del efecto de un ligando. (32)

**ESPECTRO DE ACTIVIDAD Y MOLÉCULAS ACTUALES:** El primer antagonista de los receptores de la progesterona, la mifepristona (inicialmente RU 38 486), fue elaborado a principios de la década de 1980. en un programa de desarrollo de antigluocorticoides. La mifepristona condujo al desarrollo de una nueva clase de moléculas: los SPRM. Hoy en día se comercializan la mifepristona y el ulipristal, mientras que el asoprisnil y la telapristona están en fase de desarrollo o se ha interrumpido su desarrollo. También se encuentran en estudio compuestos no esteroideos, en una fase de desarrollo menos avanzada. Se caracterizan por una gran selectividad respecto al PR, que permitiría reducir los efectos secundarios vinculados a las interacciones con otros receptores esteroideos. Esta línea de investigación analítica permitiría orientarse hacia moléculas con una verdadera modulación selectiva del receptor. (32)

**EFFECTOS DE LOS MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE LA PROGESTERONA SOBRE EL ÚTERO Y APLICACIONES EFECTOS SOBRE EL ÚTERO GRÁVIDO: INTERRUPCIÓN DE EMBARAZO:** Los efectos de los SPRM sobre el útero grávido son el origen de las indicaciones principales de esta clase terapéutica. Los compuestos de la familia de los SPRM tienen un potencial abortivo a dosis variables en función del compuesto. El único de estos compuestos que se usa en la práctica clínica es la mifepristona. (33) Ésta, en un útero grávido, al unirse a la decidua inhibe los efectos de la progesterona y produce isquemia, seguida del rechazo de la placenta en desarrollo y de la muerte del embrión. También induce contracciones uterinas debido a la supresión del freno progestágeno en el miometrio. Además, la mifepristona actúa sobre los receptores de la progesterona del cuello uterino, provocando la dilatación cervical. (32)

## PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides) que contienen un anillo ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos, a menudo contrapuestos. Sus acciones son múltiples y algunas tienen utilidad práctica, como la PGE<sub>1</sub>, que se utiliza en clínica para mantener abierto el ductus arteriosus, en niños con cardiopatías congénitas (alprostadil) y para el tratamiento o prevención de la úlcera gastroduodenal (misoprostol). La PGE<sub>2</sub> (dinoprostona) se emplea para la maduración cervical en la inducción del parto, la expulsión del feto muerto y el tratamiento de la mola hidatiforme o el aborto espontáneo. (33)

**MISOPROSTOL:** Análogo sintético de la prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). El misoprostol es eficaz para la prevención de úlceras gástricas secundarias al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y debe tomarse durante la duración de la terapia con AINE. El medicamento puede producir contracciones uterinas, sangrado uterino y efectos abortivos y los productos llevan una advertencia en un recuadro sobre los riesgos reproductivos; Se requieren métodos anticonceptivos adecuados en las mujeres en edad fértil durante el uso oral para prevenir las úlceras inducidas por AINE. Debido a su capacidad para madurar el cuello uterino y estimular las contracciones uterinas, el misoprostol se usa ampliamente en diversos protocolos obstétricos para la maduración cervical y la inducción del parto.

El misoprostol es un componente reconocido del régimen de mifepristona aprobado por la FDA para la interrupción temprana del embarazo. El misoprostol fue aprobado inicialmente por la FDA en diciembre de 1988. (19)

**MECANISMO DE ACCIÓN:** El misoprostol inhibe la secreción de ácido gástrico nocturno y basal a través de una acción directa sobre la célula parietal. Las células parietales contienen receptores que tienen una alta afinidad por las prostaglandinas de la serie E. El misoprostol puede inhibir la secreción de ácido gástrico secundaria a la estimulación de los alimentos, el alcohol, los AINE, la histamina, la pentagastrina o la cafeína, y este efecto parece ser más pronunciado con el aumento de las dosis. Sin embargo, los antagonistas de H<sub>2</sub> parecen ser más potentes que el misoprostol en la capacidad de inhibir la producción de ácido gástrico, especialmente en la noche. (33)

El misoprostol también ejerce un efecto protector de la mucosa que puede contribuir a su efectividad en el tratamiento de las úlceras. Se ha sugerido que el efecto citoprotector es secundario a la secreción de moco y bicarbonato, la prevención de la rotura de la bicapa del moco, la reducción del flujo de iones de hidrógeno, la

regulación del flujo sanguíneo de la mucosa y la protección de la capacidad de la mucosa para producir células. El misoprostol reduce las concentraciones de pepsina en condiciones basales; sin embargo, la secreción estimulada por histamina no se ve afectada. (33)

Debido a que las prostaglandinas pueden afectar a muchos tejidos, se han identificado otras acciones del misoprostol. El misoprostol puede aumentar la frecuencia de las contracciones uterinas, que son responsables de su capacidad abortiva y de promover el parto y la maduración cervical. El aumento de la amplitud y la frecuencia de las contracciones uterinas reduce el tono cervical, lo que produce dilatación cervical. (33)

FARMACOCINETICA: Después de la absorción sistémica, el misoprostol sufre una rápida desesterificación del ácido misoprostol, que es responsable de la actividad clínica del fármaco y, a diferencia del compuesto original, es detectable en plasma. Los datos en animales sugieren que una porción de este metabolismo ocurre en la célula parietal. La cadena del lado alfa sufre una beta oxidación y la cadena del lado beta experimenta una omega oxidación seguida de una reducción de la cetona para dar los análogos de la prostaglandina F. El metabolismo es similar al de otros ácidos grasos. La unión a proteínas séricas del ácido misoprostol es <90% y es independiente de la concentración. La distribución de misoprostol no ha sido completamente aclarada. Se desconoce si este agente atraviesa la placenta o se distribuye en la leche materna, pero debido a que el misoprostol puede estimular las contracciones uterinas, No debe utilizarse durante el embarazo. El misoprostol no afecta el sistema enzimático del citocromo P450 hepático. Menos del 1% de una dosis se excreta en la orina como medicamento sin cambios. Después de la administración de una dosis radio marcada, aproximadamente el 80% de la radioactividad total se detecta en la orina. (33)

Las prostaglandinas reblandecen y dilatan el cuello uterino al mismo tiempo que son potentes estimuladoras de las contracciones uterinas, actuando sobre la musculatura lisa del miometrio. (33)

VIA DE ADMINISTRACION: El misoprostol está fabricado y aprobado por la FDA para su uso como una tableta oral, pero se han utilizado varias vías de administración (oral, vaginal, bucal, sublingual) para el aborto con medicamentos durante el primer trimestre de mifepristona / misoprostol. La administración bucal se ha convertido en la ruta preferida según la seguridad, los efectos secundarios y las preferencias del paciente. (33)

Según la guía de práctica clínica 088-08 Diagnóstico y tratamiento de aborto espontaneo, existe evidencia que la administración de misoprostol es seguro y efectivo via oral o vaginal y puede ser administrado domiciliariamente por la misma paciente. (2)

Es importante informar a la paciente que de continuar el embarazo es necesario la realización de tratamiento quirúrgico. (2)

La dosis vaginal se usó inicialmente porque era efectiva y tenía una baja tasa de efectos secundarios, pero la administración vaginal ya no se usa de forma rutinaria, probablemente porque se propuso como un factor contribuyente a las complicaciones de la infección con el aborto con medicamentos. (34)

Además, las mujeres han informado una preferencia por la administración oral en lugar de la vaginal en algunos estudios, pero parecen encontrar una dosis oral y bucal aceptable. Sin embargo, la dosis oral se asocia con más efectos secundarios y posiblemente una eficacia menor que con la administración vaginal, y por lo tanto, se han investigado las dosis bucales y sublinguales. (3)

La dosis bucal y vaginal tienen una farmacocinética similar y, en comparación con la dosis oral, dan como resultado una mayor biodisponibilidad; una concentración sérica máxima más baja a los 60 a 80 minutos; y una mayor duración de la bioactividad. Esta farmacocinética es probablemente responsable de la disminución de los efectos secundarios con la dosificación vaginal y bucal en comparación con la dosis sublingual, ya que las náuseas y los vómitos están probablemente relacionados con un nivel máximo más alto de la curva farmacocinética. La administración sublingual está bajo investigación, pero la desventaja de esta vía es que tiene un perfil farmacocinético similar a la dosis oral. (35)

Una ventaja potencial de la dosis bucal sobre la vaginal, además del riesgo potencial disminuido de infección, es que parece haber una menor variabilidad entre pacientes en la absorción y la concentración sérica resultante en la dosis bucal en comparación con la dosis vaginal. (35)

## ESQUEMAS PARA TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL ABORTO ESPONTANEO EN EL PRIMER TRIMESTRE

La eficacia del aborto con medicamentos se define como un aborto completo que no necesita ninguna otra intervención. Una revisión sistemática realizada en el año 2015 reportó datos de 20 estudios con un total de 33,846 mujeres en proceso de aborto con medicamentos inducido con mifepristona y misoprostol por vía bucal, hasta concluidos los primeros 70 días de gestación. La tasa de eficacia general fue de 96.6% y la tasa de continuación del embarazo fue de 0.8%. (25)

Los datos sobre la seguridad y eficacia del aborto con medicamentos inducido con misoprostol solo, son más limitados. No se dispone de extensas series de casos retrospectivos que documenten las tasas de eficacia y complicaciones. Debido a diferencias en regímenes, edad gestacional, plazos para medir la eficacia del método para inducir un aborto completo, e informes de complicaciones, resulta difícil comparar las tasas de eficacia y complicaciones entre todos los estudios sobre

aborto con medicamentos inducido con misoprostol solo. El ensayo clínico aleatorizado más extenso que utilizó el régimen recomendado de misoprostol solo, dosis repetidas de 800 mcg de misoprostol por vía vaginal o sublingual, estudió a 2046 mujeres con embarazos de siete semanas o menos de gestación. La tasa de eficacia del régimen de misoprostol fue de 84%. (36)

### RÉGIMEN COMBINADO MIFEPRISTONA-MISOPROSTOL

En las primeras 10 semanas de gestación (70 días desde la fecha de la última menstruación) (FUM):

una dosis de 200mg de mifepristona por vía oral, seguida de 1 o 2 días después por una dosis de 800 mcg de misoprostol por vía bucal, sublingual o vaginal. (3)

### MISOPROSTOL SOLO

Régimen recomendado antes de las 13 Semanas de gestación

800mcg de misoprostol por vía vaginal o sublingual cada tres horas hasta la expulsión. (3)

### ***Manual de práctica clínica para un aborto seguro***

HASTA 9 SEMANAS (63 DÍAS)	9-12 SEMANAS (63-84 DÍAS)
Mifepristona 200mg	
Oral	
Única dosis	
Misoprostol 800 mg	Misoprostol 800mg seguido de 400mg
Vestibular, vaginal o sublingual	Vaginal, luego vaginal o sublingual
Única dosis	Cada 3 horas hasta la expulsión o hasta 5 dosis
O	
Si no más de 7 semanas(49 días)	Iniciar 36-48 horas después de recibir mifepristona
Misoprostol 400mg	
Oral	
Única dosis	
Usar 24-48 después de recibir mifepristona	

Misoprostol 800 mg

Vaginal o sublingual

Cada 3-12 horas hasta 3 dosis

Ipas. (2018). Actualizaciones clínicas en salud reproductiva. (3)

## CONTRAINDICACIONES AL ABORTO CON MEDICAMENTOS

Las contraindicaciones al aborto con medicamentos incluyen alergia a mifepristona, misoprostol u otras prostaglandinas u otras afecciones que pueden aumentar el riesgo de un efecto adverso de medicamentos o problemas que pueden interferir con un procedimiento exitoso, que incluyen:

- Las condiciones médicas como contraindicaciones. (2)
- Una sospecha de embarazo ectópico, que puede ser potencialmente mortal y para la cual el procedimiento de aborto con medicamentos no ha demostrado ser un tratamiento efectivo. (32)
- Debido a la pérdida de sangre asociada con el aborto con medicamentos durante el primer trimestre y el potencial de sangrado abundante en el hogar, la anemia (generalmente con niveles de hemoglobina por debajo de 9,0 a 10 g / dL) puede dirigirse hacia el aborto por aspiración. (32)
- También debido a la posible pérdida de sangre durante el procedimiento, las mujeres con trastornos hemorrágicos o que están en terapia anticoagulante pueden ser dirigidas hacia el aborto por aspiración. (32)
- La mifepristona es un antagonista de los receptores de glucocorticoides y, por lo tanto, está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica o que están en tratamiento con corticosteroides a largo plazo. (32)
- La mifepristona es porfirinogénica y está contraindicada en mujeres con porfirias. (32)

El uso concomitante de medicamentos que son inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede disminuir las concentraciones de mifepristona, y los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones de mifepristona, lo que podría afectar la acción o el perfil de efectos secundarios de la mifepristona. La administración conjunta de sustratos de CYP3A4 con mifepristona puede llevar a un aumento de las concentraciones de estos sustratos y aumentar su efecto. (37)

## PRECAUCIONES

- DIU colocado: Una mujer embarazada que tiene un DIU colocado corre un riesgo significativamente mayor de presentar un embarazo ectópico y debe ser evaluada para determinar la presencia de embarazo ectópico. Si el embarazo es intrauterino, se debe extraer el DIU antes de iniciar el proceso de aborto con medicamentos debido al riesgo teórico de perforación uterina causada por las contracciones durante el aborto con medicamentos y al posible riesgo de infección. (3)
- Asma grave no controlada o terapia corticosteroidea a largo plazo: La mifepristona es antagonista del receptor de glucocorticoides. La mifepristona bloquea los mecanismos de retroalimentación negativa que controlan la secreción de cortisol. En mujeres bajo terapia corticosteroidea de largo plazo por asma grave o no controlada, la exposición a la mifepristona podría exacerbar la afección subyacente. No se han realizado estudios directos del aborto con medicamentos entre mujeres bajo tratamiento corticosteroidea, pero una revisión indica que aumentar la dosis de los medicamentos esteroideos puede contrarrestar el efecto antagonista de la mifepristona sobre el cortisol. (3)
- Los corticosteroides inhalados para el asma no son absorbidos de manera sistémica y no son una contraindicación al uso de mifepristona. Algunos expertos recomiendan ofrecer mifepristona y misoprostol a las mujeres con asma siempre y cuando no estén recibiendo esteroides sistémicos a largo plazo. (3)

### Recomendación

	RÉGIMEN DE MIFEPRISTONA Y MISOPROSTOL	RÉGIMEN DE MISOPROSTOL SOLO
Contraindicaciones	Antecedentes de reacción alérgica a mifepristona o misoprostol Sospecha o confirmación de embarazo ectópico Porfiria hereditaria Insuficiencia suprarrenal crónica	Antecedentes de reacción alérgica a misoprostol Sospecha o confirmación de embarazo ectópico
Precauciones	Dispositivo intrauterino (DIU) colocado Problemas graves o inestables de salud, tales como trastornos hemorrágicos, cardiopatía y anemia grave, entre otros Asma grave no controlada o terapia corticosteroidea a largo plazo	DIU colocado Problemas graves o inestables de salud, tales como trastornos hemorrágicos, cardiopatía y anemia grave, entre otros

*Ipas. (2018). Actualizaciones clínicas en salud reproductiva*

## TERATOGENICIDAD

En raras ocasiones, una mujer que se somete a un aborto con medicamentos tiene un embarazo continuo que no se reconoce o elige continuar un embarazo después de un aborto con medicamentos fallido. Debido al potencial riesgo teratogénico de las prostaglandinas, se debe recomendar encarecidamente el aborto por aspiración en casos de interrupción fallida del embarazo. No conocemos los datos que sugieran que la exposición a la mifepristona sola es teratogénica. (38)

Una revisión de 71 casos de embarazo continuo informó malformaciones en ocho casos que habían recibido regímenes de aborto con medicamentos basados en mifepristona, y todos menos uno incluía la exposición a prostaglandina gemeprost como parte del régimen de aborto con medicamentos. Las prostaglandinas, especialmente el misoprostol, se han asociado con el desarrollo de anomalías congénitas en estudios retrospectivos. Las malformaciones han incluido defectos en el cuero cabelludo o el cráneo, parálisis de los nervios craneales (síndrome de Moebius) y deficiencias en las extremidades (p. Ej., Equinovarus). El aumento de la presión uterina relacionada con las contracciones uterinas o el espasmo vascular puede ser el mecanismo que contribuye a estos efectos teratogénicos. (39)

## TRATAMIENTO QUIRURGICO EN EL ABORTO ESPONTANEO

Una aspiración por vacío eficaz no requiere ninguna otra intervención de evacuación endouterina. En un extenso estudio observacional realizado en Estados Unidos de 11,487 procedimientos de aborto por aspiración en el primer trimestre, realizados por médicos/as, enfermeras profesionales con práctica médica, enfermeras-obstetras certificadas y asistentes certificados/as para ejercer la medicina, la necesidad de repetir la aspiración debido a un aborto incompleto fue de 0.28% y la tasa de continuación del embarazo fue de 0.16%. (40)

La realización rutinaria de LUI se implanto por la creencia de que si no se efectuaba se favorecía la retención de tejidos infecciones y sangrado.

El LUI/AMEU está indicado cuando existe sangrado excesivo y persistente, inestabilidad hemodinámica, evidencia de tejido retenido infectado o sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional. (2)

En caso de sospecha de infección la evacuación uterina se debe realizar después de 12 horas de iniciada la impregnación antibiótica. (2)

Una revisión sistemática realizada en el año 2015 analizó 57 estudios que reportaron datos para 337,460 procedimientos de aborto realizados antes de las 14 semanas de gestación en Norteamérica, Europa occidental, Escandinavia y

Australia/Nueva Zelanda. Las complicaciones graves que necesitaban intervención (tales como hemorragia que requería una transfusión o perforación que necesitaba reparo) ocurrieron en  $\leq 0.1\%$  de los procedimientos; hospitalización fue necesaria en  $\leq 0.5\%$  de los casos. (41)

## PROFILAXIS ANTIBIOTICA EN ABORTO INDUCIDO

Una complicación conocida del aborto inducido es la infección del tracto genital superior, que es relativamente poco frecuente en la era actual del aborto seguro y legal. En la actualidad, las tasas de infección del tracto genital superior en el contexto del aborto legal inducido en los Estados Unidos son generalmente de menos del 1%. Los ensayos controlados aleatorios apoyan el uso de antibióticos profilácticos para el aborto quirúrgico en el primer trimestre. Para el aborto con medicamentos, los antibióticos de dosis de tratamiento pueden reducir el riesgo de infección grave. Sin embargo, el número necesario para tratar es alto. En consecuencia, el balance de riesgos y beneficios justifica una mayor investigación. La doxiciclina oral perioperatoria administrada hasta 12 h antes de un aborto quirúrgico parece reducir efectivamente el riesgo infeccioso. Los antibióticos que se continúan después del procedimiento por períodos prolongados cumplen con la definición de un régimen de tratamiento en lugar de un régimen profiláctico.

La eficacia profiláctica de los antibióticos iniciada después del aborto no se ha demostrado en ensayos controlados. (42)

La evidencia actual apoya los antibióticos previos al procedimiento, pero no los posteriores al procedimiento con el propósito de la profilaxis. (42)

El riesgo de infección no se altera cuando se inserta un dispositivo intrauterino inmediatamente después del procedimiento. La presencia de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o cervicitis aguda conlleva un riesgo significativo de infección del tracto genital superior; Este riesgo se reduce significativamente con la profilaxis antibiótica. Las mujeres con vaginosis bacteriana (VB) también tienen un riesgo elevado de infección posterior al procedimiento en comparación con las mujeres sin VB; sin embargo, no se ha demostrado que los antibióticos profilácticos adicionales para mujeres con VB conocida reduzcan su riesgo más que con el uso de la profilaxis antibiótica típica previa al procedimiento. (42)

## MANEJO DEL DOLOR EN EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN ABORTOS DEL PRIMER TRIMESTRE

El dolor es el efecto secundario reportado más común del aborto con medicamentos.

(3) Pocos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de las estrategias para el manejo del dolor durante el aborto con medicamentos antes de las 13 semanas de gestación. Ni el dolor ni su tratamiento son reportados de manera sistemática en ensayos clínicos sobre el aborto con medicamentos; cuando estos datos son reportados, se han utilizado múltiples regímenes y protocolos de tratamiento, por lo cual son difíciles de comparar. (43)

Dos pequeños ensayos controlados aleatorizados indican que el ibuprofeno es más eficaz que el placebo y que el paracetamol para el manejo del dolor durante el aborto con medicamentos en mujeres con un embarazo de menos de siete semanas de gestación. El tratamiento previo con ibuprofeno no es mejor para el manejo del dolor que el tratamiento administrado una vez que los cólicos han empezado. (44) Los analgésicos narcóticos son otra opción para controlar el dolor, aunque se desconocen las mejores opciones de medicamento, dosis y tiempo de administración. Una estrategia posible es proporcionar a las mujeres AINE y analgésicos narcóticos, y aconsejarles que empiecen con los AINE una vez que comiencen los cólicos, que continúen usando AINE según sea necesario y que utilicen analgésicos narcóticos como tratamiento coadyuvante. (44)

## SEGUIMIENTO Y CONFIRMACION DE ABORTO COMPLETO

Hablamos de un aborto completo en aquellos casos en los que los productos de la concepción están completamente fuera del útero y el cuello uterino, y, en la exploración física, el cuello del útero está cerrado y el útero es pequeño y bien contraído. El sangrado vaginal y el dolor pueden ser leves o haber desaparecido.

Las principales prioridades para el manejo del aborto completo son asegurar que el sangrado no sea excesivo y que todos los productos de la concepción hayan sido expulsados por completo de la cavidad uterina.

Clínicamente un aborto completo ocurre posterior al a presencia de sangrado transvaginal acompañado de dolor en hipogastrio, seguido de expulsión de productos de la concepción y disminución importante de la sintomatología. Si es posible, el tejido debe examinarse para confirmar si son los productos de la concepción.

El examen por ultrasonido puede ser útil para las pacientes que continúan sangrando o tienen dolor pélvico o abdominal. (3)

El seguimiento es necesario para confirmar que el tejido gestacional se haya expulsado completamente y que no haya un embarazo continuo y para asegurar que no haya complicaciones. La necesidad de confirmación médica de la interrupción del embarazo se debe enfatizar a las mujeres que se someten a un

aborto con medicamentos durante el primer trimestre, y las mujeres deben ser informadas sobre la posibilidad de anomalías congénitas en caso de que el embarazo continúe.

En cuanto al entorno clínico y al momento oportuno, más de tres cuartas partes de los proveedores de abortos organizan el seguimiento de aborto con medicamentos con una visita clínica dentro de los 5 a 14 días del día de la administración del medicamento. (45)

En el seguimiento, se toma un historial para revisar los síntomas experimentados durante el proceso de aborto y si el dolor, el sangrado y el paso del tejido fueron consistentes con un aborto completo. A los pacientes se les pregunta sobre el sangrado continuo o el dolor o la fiebre que pueden sugerir una infección. Se puede realizar un examen pélvico según sea necesario por los síntomas. Los signos y síntomas de un aborto incompleto incluyen dolor o sangrado continuos, cuello uterino dilatado, útero agrandado o sin cambios desde el examen inicial. (45)

ULTRASONIDO O HGC: El aborto completo se confirma mediante la medición de hCG en comparación con un valor basal de hCG o mediante ultrasonido transvaginal. No hay evidencia de que la ecografía sea superior a la hCG en serie como método de seguimiento. (46)

La confirmación de un aborto completo es proporcionada por uno de los siguientes:

- a) Ecografía transvaginal: en pacientes con una ecografía previa con visualización de un saco gestacional: La ausencia de un saco gestacional es la confirmación de un aborto completo. (46)
- b) Si no hay un saco gestacional y el paciente no presenta síntomas anormales, los ecos sonográficos heterogéneos, el flujo Doppler o una raya endometrial engrosada no evidencian una expulsión incompleta y no deben provocar la repetición del misoprostol o la evacuación uterina sin correlación con los síntomas que sugerirían más. La medición del grosor endometrial en la ecografía transvaginal no es un predictor clínicamente útil para la posterior necesidad de intervención quirúrgica. (47)
- c) hCG en suero: cuando se usa hCG para confirmar el aborto completo, idealmente, se extrae una hCG cuantitativa en suero el día de la administración del medicamento. Luego se repite el hCG, típicamente dentro de 5 a 14 días. (20)

Los niveles séricos de hCG caen rápidamente después de un aborto completo con medicamentos. Tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos, los niveles séricos de hCG disminuyeron en promedio de 50 a 70 por ciento en las 72 horas posteriores a la administración de mifepristona en aquellos pacientes que

tuvieron un aborto con medicamentos y más del 50 por ciento en las 24 horas posteriores a la expulsión del embarazo. (20)

En casos raros, se puede sospechar un embarazo heterotópico o una enfermedad trofoblástica gestacional si el ultrasonido muestra que el embarazo intrauterino fue completamente expulsado, pero la hCG post-aborto se estabiliza o aumenta. (20)

Pacientes que no tuvieron confirmación ecográfica de un embarazo intrauterino antes de la mifepristona: para pacientes con gestaciones tempranas sin saco gestacional y saco vitelino en ecografía antes del procedimiento, utilizamos una secuencia de seguimiento más rápida y medimos una repetición de hCG tres a cinco días después de la medición de referencia en el día de la administración de mifepristona. Esto es para excluir cualquier posibilidad de un embarazo ectópico. Si la hCG se estabiliza o aumenta, el paciente debe ser evaluado para detectar un embarazo ectópico. (45)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBELMA.**

En el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, en el año 2017 se registraron 574 procedimientos quirúrgicos a pacientes con diagnóstico de aborto espontaneo, lo que representa el 11% de todos los internamientos registrados anualmente. De estos, 509 se resolvieron con AMEU y 65 con LUI. Las pacientes que acuden a este hospital son manejadas de acuerdo con los datos clínicos referidos por las pacientes y los hallazgos encontrados a la exploración ginecológica.

Tanto el diagnóstico y el tratamiento de aborto se maneja de acuerdo al manual de práctica clínica de aborto seguro, publicado por la OMS en el año 2014. Y a las distintas guías de práctica descritas en otros hospitales o en la literatura médica, tomando en cuenta que el aborto es una de las principales causas de morbimortalidad de hemorragia obstétrica en el mundo. Se describe en la literatura, que la mayoría de los abortos espontáneos son tempranos, 80% ocurre antes de las 12 SDG, el otro 20% restante de las 12 hasta las 20 SDG.

En base a lo descrito y las actualizaciones de las Guías de Práctica Clínica y protocolos de manejo relacionados a la salud reproductiva, el manejo del aborto tiene tres modalidades: tratamiento quirúrgico, tratamiento conservador y recientemente manejo farmacológico.

De acuerdo con la Organización mundial de la Salud (OMS) y a la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología (FEMECOG) ésta indicado ofrecer tratamiento farmacológico ambulatorio a aquellas pacientes con aborto hasta las 10 semanas de gestación.

El tratamiento farmacológico era una alternativa limitada en el servicio de Ginecología y Obstetricia del hospital, ya que no se contaba con el Misoprostol ni mifepristona y se realizaba únicamente tratamiento quirúrgico y se utilizaba misoprostol adquirido por el familiar en pacientes con abortos espontáneos menores de 10 SDG, con resultados favorables. En fechas recientes se recibe el medicamento Mifepristona a través del programa de Salud Reproductiva y misoprostol a través de Seguro Popular, lo cual nos permite administrar ambos regímenes en pacientes que llegan al servicio para atención médica con diagnóstico de Aborto espontáneo en sus diferentes presentaciones clínicas. Sin embargo, la mifepristona es un medicamento de difícil acceso para las pacientes, y se recibe pequeñas cantidades durante el año para abastecer las necesidades del servicio; en cambio el misoprostol es un medicamento de fácil acceso, económico y siempre lo tenemos disponible en el cuadro básico institucional. Dado que no existe la seguridad de que se dispondrá de mifepristona de manera permanente, ya que depende de recursos que llegan a través de programas susceptibles a ser modificados y con el antecedente de la experiencia clínica exitosa previa con misoprostol, que nunca fue documentada, no ha sido definida de manera documental la eficacia del misoprostol como monoterapia. Ante este panorama, nos planteamos como tema de investigación, determinar la eficacia del tratamiento farmacológico con monoterapia o combinado.

## **JUSTIFICACION**

Desde el 2018 contamos en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” con misoprostol y mifepristona en el cuadro básico para el manejo médico del aborto temprano en sus diferentes modalidades, desde entonces son usados en las pacientes candidatas bajo el criterio médico apegados a la normativa, sin embargo antes de esta fecha no se contaba con mifepristona, y el tratamiento se realizaba solamente con misoprostol, desafortunadamente nunca documentó la eficacia, pese a que los resultados eran favorables. No estamos exentos de regresar a la utilización de dicho esquema, dado que la mifepristona se brinda a través del programa de salud reproductiva del estado, en cantidad limitada, y siempre con la posibilidad de que se retire este apoyo, por lo que debe ser documentada la eficacia de la alternativa previamente utilizada.

La tasa de eficacia (aborto completo) del régimen de mifepristona seguida de misoprostol para inducir el aborto con medicamentos hasta las 10 semanas de gestación es superior va del 52 al 95%, mientras que del misoprostol sólo va del 60 al 85%. La variabilidad en la eficacia se debe a heterogeneidad en los diseños y diferentes desenlaces evaluados. Recientemente se ha publicado un estudio que compara ambos regímenes, en dicho estudio fue superior la combinación de mifepristona con misoprostol en comparación a misoprostol sólo en el manejo de aborto temprano. Hasta hoy no existe evidencia sólida a favor de la combinación de mifepristona y misoprostol en comparación con misoprostol sólo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que no es necesario el seguimiento de rutina después del aborto con medicamentos inducido con mifepristona y misoprostol (2014). La GPC IMSS-088-08 Diagnóstico y tratamiento de aborto espontáneo y manejo inicial del aborto recurrente, recomendando realiza ultrasonido entre los 7 a 14 días del inicio del tratamiento farmacológico para confirmar la completa evacuación del contenido uterino.

Con este proyecto pretendimos comprobar que el régimen de misoprostol solo como tratamiento farmacológico tiene la misma eficacia en comparación al régimen combinado de mifepristona-misoprostol, en pacientes con aborto espontáneo menor a las 10 semanas de gestación quienes acuden al servicio de Urgencias de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” localizado en Morelia. De esta manera podríamos saber cuál de los dos regímenes es mejor en nuestra población y dejarlo como estandarizado.

El tratamiento farmacológico del aborto temprano tiene como finalidad evitar un procedimiento quirúrgico, de esta manera se disminuye hospitalizaciones, riesgo quirúrgico y anestésico, impacto psicosocial relacionado al procedimiento y gastos del sector salud.

El estudio fue factible toda vez que contamos con ambos fármacos sin costo para las pacientes y el número suficientes de pacientes para tomar la muestra.

El estudio se realizó en el área de Urgencias del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, en pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de Aborto espontáneo (diferido, incompleto, embarazo anembrionario, o en evolución) con edad gestacional menor a 10 semanas de gestación que cumplieron con los criterios de inclusión y previa autorización para formar parte del estudio de investigación y consentimiento informado. Se inició tratamiento farmacológico con régimen combinado mifepristona-misoprostol o misoprostol solo, seguimiento por medio de ultrasonido endovaginal y exploración física, valorando la evacuación total del contenido uterino. Éticamente es un estudio de riesgo superior al mínimo.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

H1:

La eficacia del tratamiento farmacológico régimen con misoprostol solo, es igual que el régimen combinado de mifepristona más misoprostol en mujeres con aborto espontáneo menores a 10 semanas de gestación.

H0:

La eficacia del tratamiento farmacológico régimen con misoprostol solo, es menor que el régimen combinado de mifepristona más misoprostol en mujeres con aborto espontáneo menores a 10 semanas de gestación.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico con régimen de misoprostol solo en comparación con régimen de mifepristona-misoprostol en mujeres con aborto espontáneo menores a 10 semanas de gestación.

### **Objetivos específicos:**

- Identificar las características clínicas, epidemiológicas y de riesgo de las pacientes que se presenten al servicio de urgencias de ginecología y obstetricia con aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación.
- Comparar la eficacia de ambos tratamientos mediante la expulsión de los productos de la concepción dentro de los primeros 7 días de iniciado el tratamiento.
- Identificar los efectos secundarios asociados a ambos esquemas de tratamiento.
- Identificar factores adversos y secundarios asociados a falla en el tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

### **Tipo y clasificación del estudio**

Estudio prospectivo, longitudinal, experimental, aleatorizado, controlado, comparativo.

### **Universo o población.**

Mujeres con aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación

### **Muestra.**

Se aleatorizó a 44 pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación quienes recibieron misoprostol en monoterapia y 44 pacientes recibieron la combinación de mifepristona-misoprostol para tener poder estadístico del 80% y nivel de confianza del 95%, considerando pérdidas del 5%. La muestra se tomó de las pacientes que acudieron al servicio de urgencias ginecológicas del Hospital General "Dr. Miguel Silva" en el periodo Abril a junio del 2019 con dicho diagnóstico.

### **Definición de las unidades de observación:**

Pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo (diferido, embarazo anembrionario, incompleto, o en evolución) de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos por las Actualizaciones clínicas en salud reproductiva 2018 IPAS México y la Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Aborto espontáneo y manejo inicial del aborto recurrente (IMSS-088-08).

**Criterios de inclusión:**

- Mujeres sanas mayores de 18 años con diagnóstico de aborto espontáneo menor de 10 semanas de gestación.
- Mujeres que acepten participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con alergia conocida a alguno de los fármacos del estudio.
- Pacientes con datos aborto séptico.
- Pacientes con hemorragia transvaginal mayor a 500 ml.
- Paciente con diagnóstico de embarazo extrauterino
- Paciente con problemas hematológicos.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes con pérdida del seguimiento.
- Pacientes que no hayan cumplido el régimen farmacológico al que fue aleatorizado.
- Pacientes que decidan abandonar el estudio

**Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.**

La información clínica se obtuvo mediante entrevista directa con las pacientes que aceptaron entrar al estudio. La información de los ultrasonidos obstétrico se obtuvo de los reportes de radiología y rastreo directo en el servicio de urgencias en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se aleatorizaron a uno de los grupos de tratamiento: Grupo 1 (Combinado Mifepristona-Misoprostol) y Grupo 2 (Solo Misoprostol). Aquellas pacientes que se incluyeron en el grupo 1 se les administró una única dosis de mifepristona 200mg vía bucal en la visita inicial y 24 horas después se administraron en su domicilio una dosis 800 mcg vía bucal Dosis única. Aquellas incluidas en el grupo 2 se les administró en la visita inicial una primera dosis de misoprostol 800 mcg cada 3 horas hasta la expulsión, con un máximo de 3 dosis.

La información obtenida en la primera visita se consignó en la Hoja de registro de cada paciente, la cual fue diseñada específicamente para este protocolo de investigación. Se les citó en el servicio de urgencias de ginecología y obstetricia del hospital general “Dr. Miguel Silva” 7 días posteriores al inicio de la toma del tratamiento, en donde se les realizó ultrasonido endovaginal para valorar las características y evacuación de la cavidad uterina y exploración física para confirmar el diagnóstico de aborto completo.

## VARIABLES INTERVINIENTES DE ACUERDO A OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo específico	Variable de estudio	Definición operacional	Clasificación de variable	Unidades de medida
Identificar las características clínicas y epidemiológicas y de riesgo de las pacientes que se presenten al servicio de urgencias de ginecología y obstetricia con aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación.	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Numérica discreta	Años
	Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Cualitativa Politómica	Casada Soltera Unión libre Viuda Divorciada
	Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar y aprender	Cualitativa Politómica	Analfabeta Primaria incompleta Etc.
	Ocupación	Actividad de trabajo	Cualitativa Politómica	Estudiante Ama de casa Empleada Etc...
	Religión	Conjunto de creencias religiosas, de normas de comportamiento y de ceremonias de oración o sacrificio que son propias de un grupo determinado y	Cualitativa Politómica	Católica Testigo de Jehová etc.

		con las que el hombre reconoce una relación con la divinidad.		
	Municipio de residencia	Lugar o domicilio donde se habita.	Cualitativa Politómica	Morelia Tarímbaro etc.
	Numero de gestaciones	Número de embarazos, relacionado al sexo femenino	Numérica discreta	1 2 3 etc.
	Cesárea previa	Antecedente de intervención quirúrgica a nivel del útero, para extraer producto de la concepción.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	LUI/LUA previos	Intervención quirúrgica que consiste en evacuar la cavidad uterina, extrayendo productos de la concepción.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Control prenatal	Conjunto de actividades sanitarias que reciben las embarazadas durante la gestación.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Toma de ácido fólico	Suplemento vitamínico primordial en la embarazada,	Cualitativa Dicotómica	Si No

		para ayudar a prevenir defectos del tubo neural.		
	Semanas de gestación	Tiempo transcurrido a partir de la fecha de ultima regla hasta la fecha actual, dividiendo los días en semanas.	Numérica continua	Semanas y días
	Tipo de aborto	Finalización del embarazo antes de las 20 SDG o un peso menor a 500 gramos	Cualitativa Politómica	Diferido Anembrionico Incompleto En Evolución Inevitable
	Datos de cervicovaginitis	Conjunto de signos o síntomas relacionados a la infección o inflamación de la mucosa cervical o vaginal	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Antibiótico usado	Medicamentos potentes que combaten infecciones bacterianas	Cualitativa Politómica	Ceftriaxona Clindamicina, etc.
Comparar la eficacia de ambos tratamientos mediante la expulsión de los productos de la concepción dentro de los	Tratamiento empleado	Esquema de aleatorización	Cualitativa dicotómico	Mifepristona/ Misoprostol  Misoprostol solo

primeros 7 días de iniciado el tratamiento.	Aborto completo	Expulsión de restos ovulares evaluado mediante ultrasonografía.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Identificar los efectos adversos y secundarios asociados a ambos esquemas de tratamiento.	Cantidad del sangrado transvaginal	Porción de sangrado a través de vagina	Numérica discreta	1 toalla sanitaria 2 toallas sanitarias etc.
	Fiebre	Aumento de temperatura corporal por arriba de 38 grados centígrados.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Intensidad del dolor en hipogastrio	Puntaje en escala de EVA	Cualitativa ordinal	Escala del 1 al 10
	Sangrado transvaginal Fétido	Sangrado con mal o desagradable olor.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Nauseas	Sensación de ganas de vomitar	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Vomito	Expulsión espasmódica del contenido gástrico a través de la boca.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Diarrea	Heces acuosas y blandas.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Días en cama	Días que guarda en cama sin actividad física.	Numérica discreta	1,2,3...
Identificar factores	Días de duración del	Duración de la salida de sangre	Numérica discreta	1,2,3,...

asociados a falla en el tratamiento.	sangrado transvaginal	a través de vagina.		
	Datos de infección pélvica	Presencia de endometritis, salpingitis o peritonitis.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	Ameritó repetir dosis adicional de misoprostol	Necesidad de mayor dosis ante la ausencia de expulsión de tejido transvaginal.	Cualitativa Dicotómica	SI NO
	Ameritó analgésico	Necesidad de algún medicamento analgésico por dolor.	Cualitativa Dicotómica	SI NO
	Ameritó tratamiento quirúrgico	Necesidad de intervención quirúrgica por falla en tratamiento médico.	Cualitativa Dicotómica	Si NO

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales se muestran como número y proporción, mientras que las variables numéricas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartíl según tuvieran distribución normal o no paramétrica, respectivamente.

Para la comparación entre grupos se usó chi cuadrada en variables nominales y T de student en variables numéricas Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS

Se planteó un proyecto cuya realización tuvo pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación clínica en la Ley General de Salud [LGS, 1997] en materia de investigación.

Además, el estudio se apegó al Código de Núremberg, respeta la Declaración de Helsinki (Lolas y cols. 2003), y bajo el conocimiento de la declaración de Estambul en relación al tráfico de órganos y turismo en trasplante de acuerdo a su Cumbre internacional, 2008.

Se elaboró una hoja de consentimiento informado y aceptación para todos los pacientes que se incluyeron en este proyecto de investigación (Anexo 2).

Se elaboró un protocolo de acuerdo con el formato "Proyin" diseñado para realizar los proyectos de investigación para su aprobación.

El proyecto se envió para su aprobación por parte del comité de Ética en Investigación e Investigación del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva".

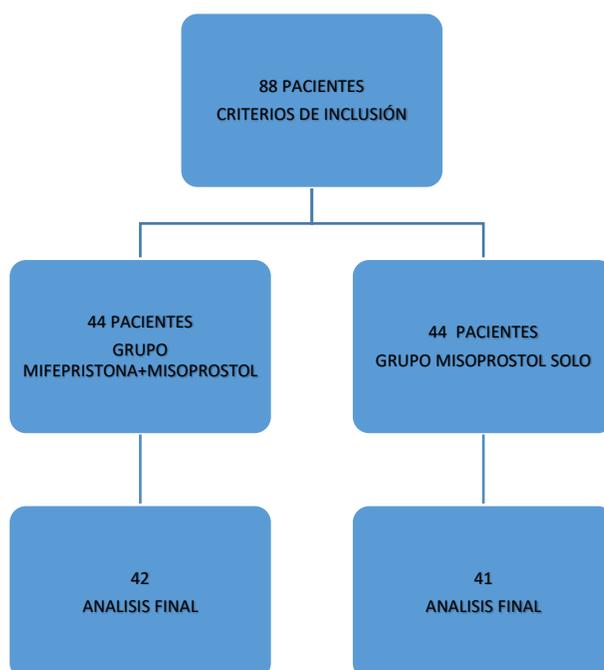
La intervención farmacológica con mifepristona combinada con misoprostol o misoprostol sólo son tratamientos aceptados para el manejo de aborto espontaneo menor a 10 semanas de gestación tal como se consigna en la guía de práctica clínica "Diagnóstico y Tratamiento del Aborto Espontaneo y Manejo Inicial del Aborto" IMSS-088-08. Se respetan los principios básicos de bioética: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía.

Se respetó la confidencialidad de los pacientes al obtener, difundir y en caso de publicar los datos de la investigación.

## RESULTADOS

En estudio se incluyeron 88 pacientes, de las cuales 44 se asignaron al grupo mifepristona/misoprostol (M+M) y 44 a misoprostol solo (M), de estas se perdieron del seguimiento a 5 pacientes (2 del grupo mifepristona/ misoprostol y 3 del grupo misoprostol solo) y el análisis final solo incluyo a 83 pacientes (**figura 1**). Las pacientes que perdieron seguimiento fueron contactadas telefónicamente, todas en buenas condiciones aparente

FIGURA 1. DISEÑO DEL ESTUDIO



Las características basales de ambos grupos se muestran en la **tabla 1**. No se encontraron diferencias en edad ( $28\pm 8$  vs  $26\pm 6$  años para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ), estado civil [soltera 16 (38%) vs 22 (54%), casada 5 (12%) vs 5 (12%), unión libre 20 (48%) vs 14 (34%) y divorciada 1 (2%) vs 0 (0%), para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ], grado de escolaridad [primaria 8 (20%) vs 10 (25%), secundaria 11 (26%) vs 21 (51%), preparatoria 13 (30%) vs 7 (17%) y licenciatura 10 (24%) vs 3 (7%) para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ] ni en la ocupación [ama de casa 30 (71%) vs 33 (80%) y trabajo formal 12 (29%) vs 8 (20%) para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ].

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.**

<b>VARIABLE</b>	<b>MIFEPRISTONA + MISOPROSTOL n=42</b>	<b>MISOPROSTOL SOLO n=41</b>	<b>p</b>
<b>EDAD</b> (años)	28±8	26±6	NS
<b>ESTADO CIVIL</b> n (%)			
SOLTERA	16 (38)	22 (54)	
CASADA	5 (12)	5 (12)	NS
UNION LIBRE	20 (48)	14 (34)	
DIVORCIADA	1 (2)	0 (0)	
<b>ESCOLARIADAD</b> n (%)			
PRIMARIA	8 (20)	10 (25)	
SECUNDARIA	11 (26)	21 (51)	NS
PREPARATORIA	13 (30)	7 (17)	
LICENCIATURA	10 (24)	3 (7)	
<b>OCUPACIÓN</b> n (%)			
AMA DE CASA	30 (71)	33 (80)	NS
TRABAJO FORMAL	12 (29)	8 (20)	

Tampoco encontramos diferencias en los antecedentes ginecobstétricos (número gestas  $2.5 \pm 1.6$  vs  $2.3 \pm 1.5$ , partos  $0.7 \pm 1.2$  vs  $0.6 \pm 1.1$ , cesáreas  $0.4 \pm 0.7$  vs  $0.3 \pm 0.5$ , y abortos  $0.4 \pm 0.8$  vs  $0.4 \pm 0.8$  para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ), semanas de gestación ( $7.8 \pm 1.3$  vs  $7.7 \pm 1.6$  para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p: NS$ ), el número de pacientes que habían tenido expulsión de restos al momento de su atención médica [24 (60%) vs 28 (68%) para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ] ni en la presencia de cervicovaginitis [12 (26%) vs 13 (31%) para el grupo M+M y M respectivamente;  $p=NS$ ] (**tabla 2**).

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS GINECOOBSTÉTRICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

<b>VARIABLE</b>	<b>MIFEPRISTONA + MISOPROSTOL n=42</b>	<b>MISOPROSTOL SOLO n=41</b>	<b>p</b>
<b>GESTAS</b>	2.5±1.6	2.3±1.5	
PARTOS	0.7±1.2	0.6±1.1	
CESÁREAS	0.4±0.7	0.3±0.5	NS
ABORTOS	0.4±0.8	0.4±0.8	
<b>SEMANAS DE GESTACIÓN</b>	7.8±1.3	7.7± 1.6	NS
<b>EXPULSIÓN DE RESTOS</b> n (%)	24(60)	28 (68)	NS
<b>CERVICOVAGINITIS</b> n (%)	12(26)	13 (31)	NS
<b>TIPO DE ABORTO</b> n (%)			
INCOMPLETO	9 (21)	20 (49)	
DIFERIFO	12 (29)	6 (15)	0.01
EN EVOLUCIÓN	3 (7)	7 (17)	
ANEMBRIONICO	13 (31)	5 (12)	
INEVITALE	5 (12)	3 (7)	
<b>USO DE ANTIBIÓTICO</b> n (%)	13 (31)	13 (32)	NS
<b>USO DE ANALGÉSICO</b> n (%)	10 (24)	11 (27)	NS

Encontramos diferencias en el tipo de aborto, [incompleto 9 (21%) vs 20 (49%), diferido 12 (29%) vs 6 (15%), en evolución 3 (7%) vs 7 (17%), anembrionico 13 (31%) vs 5 (12%) e inevitable 5 (12%) vs 3 (7%) para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p= 0.01$ ]. Se indicó antibiótico en 13 (31%) pacientes del grupo M+M en comparación a 13 (32%) pacientes del grupo M, ( $p=NS$ ) y analgésico en 10 (24%) pacientes del grupo M+M en comparación a 11(27%) del grupo M ( $p=NS$ ) (tabla 2).

En relación con la efectividad, no hubo diferencias entre ambos esquemas de tratamiento [expulsión de productos de la concepción en 42 (98%) vs 40 (98%), para M+M y M, respectivamente;  $p= NS$ ], se requirió repetir dosis en 6 (14%) pacientes que recibieron M+M en comparación con 5 (12%) pacientes que recibieron M ( $p=NS$ ). Se sometió a tratamiento quirúrgico a 1 (2%) paciente del grupo M+M en comparación a 1 (2%) paciente del grupo M ( $p=NS$ ). No hubo diferencias en la necesidad de reposo en cama [13 (31%) vs 10 (24%) para el grupo M+M y M, respectivamente; ( $p=NS$ )], cantidad del sangrado ( $3.6\pm 1.9$  vs  $3.0\pm 1.5$  toallas por día, para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ), duración del sangrado ( $4.7\pm 2.6$  vs  $4.1\pm 2.1$  días, para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ) ni en la intensidad del dolor ( $6.0\pm 2.4$  vs  $5.6\pm 2.6$  para el grupo M+M y M, respectivamente;  $p=NS$ ) (tabla 3).

**TABLA 3. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO**

VARIABLE	MIFEPRISTONA + MISOPROSTOL n=42	MISOPROSTOL SOLO n=41	<i>p</i>
EXPULSIÓN DEL PRODUCTO DE LA CONCEPCIÓN n (%)	42 (98)	40 (98)	NS
REQUIRIÓ REPETIR DOSIS n (%)	6 (14)	5 (12)	NS
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO n (%)	1 (2)	1 (2)	NS
REPOSO EN CAMA n (%)	13(31)	10 (24)	NS
CANTIDAD DE SANGRADO (Toallas)	$3.6\pm 1.9$	$3.0\pm 1.5$	NS
DURACIÓN DEL SANGRADO (Días)	$4.7\pm 2.6$	$4.1\pm 2.1$	NS
INTENSIDAD DEL DOLOR	$6.0\pm 2.4$	$5.6\pm 2.6$	NS

No se encontraron diferencias en el número de pacientes que presentaron Rash cutáneo [2 (5%) vs 0 (0%) para el grupo M+M y M, respectivamente; ( $p=NS$ )], vómito [12 (29%) vs 7 (17%) para el grupo M+M y M, respectivamente; ( $p=NS$ )], diarrea [19 (45%) vs 23 (56%) para el grupo M+M y M, respectivamente; ( $p=NS$ )], fiebre [12 (29%) vs 7 (17%) para el grupo M+M y M, respectivamente; ( $p=NS$ )], mientras que hubo una tendencia a mayor número de pacientes con nauseas en el grupo

M+M [15 (36%) vs 8 (19%) para el grupo M+M y M, respectivamente; ( $p=0.09$ )]. Ninguna paciente presentó infección pélvica durante el seguimiento (**tabla 4**).

**TABLA 4. EFECTOS ADVERSOS**

VARIABLE	MIFEPRISTONA + MISOPROSTOL n=42	MISOPROSTOL SOLO n=41	<i>p</i>
RASH CUTANEO n (%)	2 (5)	0 (0)	NS
NÁUSEAS n (%)	15 (36)	8 (19)	0.09
VÓMITO n (%)	12 (29)	7 (17)	NS
DIARREA n (%)	19 (45)	23 (56)	NS
FIEBRE n (%)	12 (29)	7 (17)	NS

## DISCUSIÓN

En este estudio aleatorizado, que incluyó mujeres con aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación, el tratamiento farmacológico con misoprostol solo tuvo similar tasa de expulsión del saco gestacional en comparación con el pretratamiento con mifepristona seguido de misoprostol.

Al momento de calcular el tamaño de muestra para el presente estudio nos basamos en lo publicado recientemente por Schreiber et al (48) quien aleatorizó a 300 mujeres a recibir mifepristona seguida de misoprostol en comparación con misoprostol solo, encontró que el 83.8% de las pacientes con mifepristona-misoprostol, tuvieron 83.8% de expulsión del saco gestacional en comparación con 67.1% de las paciente que solo recibieron misoprostol; esta diferencia del 16.7% entre ambos grupos nos dio un tamaño de muestra de 88 pacientes con un poder de 80; sin embargo, en nuestro estudio no se observó esta diferencia. Nosotros incluimos mujeres con menos de 10 semanas de gestación, mientras que en el estudio referido incluyeron pacientes hasta de 12 semanas de gestación; además, la dosis de misoprostol que recibieron esas pacientes después de la mifepristona fue administrada en promedio 12 horas después. Y nosotros la dimos a las 24 horas. Todo ello podría explicar las diferencias en la tasa de éxito que encontramos en comparación con el estudio citado. (49)

Ha habido pocos estudios que comparan mifepristona mas misoprostol Vs misoprostol solo (49, 50, 51, 52, 53, 54 y 55) los cuales o son retrospectivos, o incluyen pacientes con más de 10 semanas de gestación, o la indicación del aborto no fue médica. En nuestro país el aborto no medico está penado, por lo que la población que nosotros tratamos tenía en su total una indicación médica para la terminación de la gestación; además en algunos estudios la primera visita después del tratamiento fue 4 días y en lo nuestro una semana. Varias mujeres cuando acuden al médico en 4 días y ven que no ha habido expulsión de restos ovulares

tienden a preferir la resolución inmediata mediante manejo quirúrgico. Todo esto puede explicar porque en nuestro estudio tuvimos una tasa de eficacia muy alta en comparación con otros estudios.

En nuestro país el único artículo publicado por Peña et al (56) exploró el uso de mifepristona-misoprostol para inducir aborto en hospitales del sector público de la ciudad de México sin compararlo con misoprostol solo. Similar a nosotros la eficacia de mifepristona-misoprostol fue del 97.3%.

La eficacia con el tratamiento farmacológico tiene más que solo características clínicas que expliquen su eficacia. Algunos estudios que analizan receptores en la placenta han encontrado que la disminución en el receptor similar a toll (57) se correlaciona con falla en el tratamiento farmacológico del aborto, es posible que nuestra población no cuente con dicha disminución y por ello nuestra tasa de efectividad fue muy alta aun con misoprostol solo.

La población que estudiamos en este estudio representa un estatus sociodemográfico y de diagnóstico de embarazo diverso, lo cual apoya la generalización de nuestros resultados. Una debilidad de nuestro estudio es que hubo un mayor número de pacientes con aborto diferido y embarazo anembrionico en el grupo que recibió mifepristona mas misoprostol, se sabe que este tipo de aborto necesitar repetir dosis de misoprostol para la terminación del embarazo.

Evaluamos 800µg de misoprostol bucal, ya que la eficacia comparada con la administración sublingual o vaginal es similar. No encontramos diferencias en los efectos adversos usando el régimen mifepristona mas misoprostol en comparación con misoprostol solo, los cuales en comparación con lo reportado en la literatura son similares (58). No tuvimos ningún evento adverso mayor.

Desde el 2019 se cuenta con mifepristona en nuestro hospital sin embargo su uso no parece mejorar los resultados en pacientes con aborto espontaneo menor a 10 semanas de gestación.

## **CONCLUSIÓN**

Este estudio aleatorizado mostró que el misoprostol solo tiene similar efectividad al pretratamiento con mifepristona en aborto espontáneo menor a 10 semanas de gestación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Secretaría de salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Atención medica del aborto: Consideraciones técnicas y normativas. México, 2017.
- 2) Secretaria de Salud, Diagnostico y Tratamiento del Aborto Espontaneo y manejo inicial de aborto recurrente, México, 2009.  
D. Brahmi (editora). Actualizaciones clínicas en salud reproductiva. Chapel Hill, Carolina del Norte: Ipas, 2017.
- 3) Courtney A. Schreiber, M.D., M.P.H., et al. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss, *N Engl J Med* 2018;378:2161-70
- 4) Winikoff Bñ, Sivin I.,Kurus J.; Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion China, Cuba, and India: A comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion, *m J Obstet Gynecol* 1997;176:431-7.
- 5) Bouschbacher L., Maatouk A., Collin P. et. al. Evaluation de l'association mifepristone—miosprostol pour la prise en charge medicale des fausses couches retardees. Elseviermasson. 832-837, *Fertilite* 42.
- 6) Haitham H., Premila W. Ashok. B. et, al. Medical abortion at 64 to 91 days of gestation: A review of 483 consecutive cases, *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;188:1315
- 7) Premila W. Ashoka, A. T , Prabhath T. et al, Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases, *an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* November 2002, Vol. 109, pp. 1281–1289
- 8) Herten H V, Piaggio G, Nguyen T. M, et. al, Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial, *Lancet* 2007; Vol: 369: 1938–46
- 9) Chen M.J., Creinin M.D., Mifepristone With Buccal Misoprostol for Medical Abortion, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. VOL. 126, NO. 1, JULY 2015
- 10) Ireland L.D., Gatter M., Medical Compared With Surgical Abortion for Effective Pregnancy Termination in the First Trimester, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2015;126:22–8
- 11) Herten H V, Piaggio G, Nguyen T. M, et. al, Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial, *Lancet* 2007; Vol: 369: 1938–46
- 12) Wang X., Chen Ch., Wang L., et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a populationbased prospective study, *Fertility and Sterility*, vol: 79:2003;79:577–84
- 13) Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia de la AMENAZA DE ABORTO en el primer y segundo niveles de atención; *Guia de practica clínica SS-026-08 de México* 2017
- 14) Wilcox A. J., Day Baird D., TIME OF IMPLANTATION OF THE CONCEPTUS AND LOSS OF PREGNANCY, *The New England Journal of Medicine*, volumen: 340, 1999;340:1796-9
- 15) Aborto sin riesgos; guía técnica y de políticas para sistemas de salud- OMS 2012
- 16) Kulier R., Kapp N. Comprehensive analysis of the use pre-procedure ultrasonid for first- and second-trimester abortion, *Contraception*, 83 (2011) 30-33
- 17) Bourne T., Botornely C., When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage? *Fertil Steril*, 2012; 98:109-6

- 18) Tang O. S., Gemzell-Danielsson K., Ho P. C., Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, S160–S167
- 19) Pocius, D. Bart D, et, al. Serum human chorionic gonadotropin (hCG) trend within the first few days after medical abortion: a prospective stud, *Contraception*, 2017. 1-17
- 20) MANUAL DE PRACTICA CLINICA PARA UN ABORTO SEGURO, Ediciones OMS. 2014
- 21) Winikoff B., Sivin I., Kurus J. et, al. Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion China, Cuba, and India: A comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. 1997;176:431-7.)
- 22) Thoai D., Hae Park M., Free C., Safety and effectiveness of termination services performed by doctors versus midlevel providers: a systematic review and analysis, *International Journal of Women's Health* 2013:5 9–17
- 23) Jensen J., Astley S., Outcomes of Suction Curettage and Mifepristone Abortion in the United States, *CONTRACEPTION* 1999;59:153–159
- 24) Chen M.J., Creinin M.D., Mifepristone With Buccal Misoprostol for Medical Abortion, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. VOL. 126, NO. 1, JULY 2015.
- 25) Cleland K., Creinin M.D., Nucatola D., Significant Adverse Events and Outcomes After Medical Abortion,, *American college of obstetricians and ginecologist*, 2013;121:166–71
- 26) Ushma D., Upadhyay P., Desai S., et. al. Incidence of Emergency Department Visits and Complications After Abortion, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. | 2015;125:175–83)
- 27) Gatter M., Medical Compared With Surgical Abortion for Effective Pregnancy Termination in the First Trimester, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2015;126:22–8
- 28) Marions L, Mifepristone dose in the regimen with misoprostol for medical abortion, *Contraception* 74 (2006) 21 – 25.
- 29) Spitz I. M, C.W, Bardin C.N, Mifepristone- a modulador of progesterin and glucocorticoid Action, *The New England of medicine*, Vol: 329; 404- 412.
- 30) Heikinheimo O., Clinical Pharmacokinetics of Mifepristone, *Clin. Pharmacokinet. Departments of Biomedicine and Obstetrics and Gynecology, University of Helsinki, Helsinki, Finland* 1997 Jul; 33 (1): 7-17.
- 31) Keller V, N. Esber, É. Daraï, P. Bouchard, N. et. al, Moduladores selectivos del receptor de la progesterona, *EMC - Ginecología-Obstetricia* 2016;52(3):1-6
- 32) Tang O. Gemzell D, Misoprostol: Farmacokinetic profiles, effects on the uterus and side- effects, *international journal of Gynecology obstetrics-* (2007) 99, S160–S167
- 33) Wildschut H, Both MI, Medema S. et, al Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy (Review), *The Cochrane Collaboration, The Cochrane* 2001.
- 34) Hazem E. Dhamnasekar Rajasekar,et, al. Inducción of abortion with mifepristone and oral or vaginal misoprostol, *The new england journal of medicine*, vol. 332 no. 15

- 35) Herten H V, Piaggio G, Nguyen T. M, et. al, Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial, *Lancet* 2007; Vol: 369: 1938–46
- 36) Jianzhong C, Jichuang W, Jingwei S, The Unique Pharmacological Characteristics of Mifepristone, From Terminating Pregnancy to Preventing Cancer Metastasis, Wiley Periodicals, Inc. *Med. Res. Rev.*, 00, No. 00, 1–22, 2014
- 37) Shi H., Enriquez A. Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *The new england journal of medicine*, 2017;377:544-52
- 38) R Sitruk-W. R, Davey A, Sakiz E, Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy, *the lancet* • Vol 352 • July 25, 1998
- 39) Tracy A. Weitz, PhD, Diana Taylor, et al. Safety of Aspiration Abortion Performed by Nurse Practitioners, Certified Nurse Midwives, and Physician Assistants Under a California Legal Waiver, *American Journal Public Health*. 2013;103:454–461
- 40) Ushma D. Upadhyay, PhD, Sheila D, et al, Incidence of Emergency Department Visits and Complications After Abortion, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2015;125:175–83
- 41) Gamble S.B., Strauss, Parker W.Y., et al. Prevention of infection after induced abortion, *Clinical guidelines, Contraception* 83 (2011) 295- 309
- 42) Suhonena S, Tikkaa M, Kivinenet M, al. Pain during medical abortion: predicting factors from gynecologic history and medical staff evaluation of severity, *Contraception* 83 (2011) 357–361
- 43) Raymond M.D, Mark A, et, al, Prophylactic Compared With Therapeutic Ibuprofen Analgesia in First-Trimester Medical Abortion, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2013;122:558–64
- 44) Jones E. O’Connell K. et, al, First trimester medication abortion practice in the United States and Canada, *American Journal*, octubre 2017, 1-10
- 45) Dayananda Ila, Rie Ma. , Fortin J, Medical Abortion Follow-up With Serum Human Chorionic Gonadotropin Compared With Ultrasonography, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* , 2013;121:607–13
- 46) REEVES M. F., FOX M. C., LOHR P.A., et al. Endometrial thickness following medical abortion is not predictive of subsequent surgical intervention, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 104–109.
- 47) Schreiber CA, et al. Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss. *N Engl J Med*. 2008; 378:2161-2170.
- 48) Schaff Ea, et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion. *JAMA* 2000; 284: 1948-1953.
- 49) Jain JK, et al. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Human reproduction* 2002; 17:1477-1482.
- 50) Stockheim D, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril*. 2006; 86:956-60.
- 51) Ngoc NT, et al. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone vs. Misoprostol alone. *Contraception*. 2011;83: 4010-417.

- 52) Blumj, et al. Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone.misoprostol regimens for homebased early medical abortion in tunisia and Vietnam. *Nt J Gynaecol Obstet.* 2012;118:166-171.
- 53) Van den Berg J, et al. Sequential use of mifepristone and misoprostol in treatment of early pregnancy failure appears more effective tan misoprostol alone a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod biol.* 2014; 183:16-29.
- 54) Sinha P, et al. Comparison of mifepristone followed by misoprostol with misoprostol alone treatment of early pregnancy failure: A randomized double blind placebo-controlled trial. *J Obstet Gynecol India.* 2018; 68:39-44.
- 55) Peña M, et al. Efficacy and acceptability of a mifepristone-misoprostol combined régime for early induced abortion among women in México City. *Int J Ginaecol obstet.* 2014; 127:87-95.

## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación **“EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON REGIMEN MISOPROSTOL SOLO, EN COMPARACION CON RÉGIMEN DE MIFEPRISTONA-MISOPRSOSTOL EN MUJERES CON ABORTO ESPONTANEO MENORES A 10 SEMANAS DE GESTACIÓN”**, realizado por la residente de Ginecología y Obstetricia Dra. Itzel Natali Sotelo Anguiano.

Este proyecto de investigación se realizará bajo las normas que rigen la investigación clínica en el estado en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki en la cual se establece que “cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un debilitamiento del estado físico o mental del paciente el medico deberá actuar únicamente en interés del paciente”; entre otros, con la aprobación del comité de ética e investigación de esta institución. DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo.

Se me ha explicado de manera adecuada como se lleva a cabo el tratamiento con medicamento para mi aborto espontaneo, se me informa que el tratamiento actual es a base de dos medicamentos, pero que anteriormente se realizaba con uno solo, con buenos resultados. Se me explica que, al participar en este estudio, por azar me puede tocar recibir uno solo, o los dos medicamentos. Se me informa que se me dará la dosis necesaria para la expulsión de tejidos ovulares, el cual me aplicare en mi domicilio, con el horario y dosis que se me indico. Se me ha explicado que ambos tratamientos pueden fallar y en ese caso necesitare intervención quirúrgica, la cual se realizará en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Se me ha explicado que los fármacos no son dañinos para mí, pero también los posibles efectos secundarios como: Aborto incompleto que puede obligar a la realización de un legrado, reacción alérgica a los medicamentos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia transvaginal, infección pélvica.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo cuando sea beneficioso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que este lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo de este hospital. También se me ha asegurado que no me identificara en la presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relaciones con mi privacidad serán manejados en forma confidencia. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga del estudio, aunque esta pueda hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_

Para Inconformarse o solicitar alguna información extra puede contactar a la DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SIVA”

## HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Iniciales \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_

Religión: \_\_\_\_\_ Municipio: \_\_\_\_\_ ocupación: \_\_\_\_\_

Gestas: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_

Tratamiento utilizado en caso de abortos previos: Quirúrgico ( ) Medicamentoso ( ) Conservador ( )

FUM: \_\_\_\_\_ SDG: \_\_\_\_\_ Control prenatal (Si) (No) Toma ácido fólico (SI) (NO)

Tipo de aborto: Diferido ( ) Incompleto ( ) Anembrionario ( ) Inevitable ( ) evolución ( )

Cervicovaginitis: (Si) (No) Antibiótico Indicado: \_\_\_\_\_

Esquema de tratamiento utilizado: Mifepristona + Misoprostol ( ) Misoprostol sólo ( )

Expulsión de restos (Si) (No) Cantidad de sangrado (toallas/día) \_\_\_\_\_

Duración del sangrado (días) \_\_\_\_\_ Requirió analgésico (Si) (No)

Requirió tratamiento quirúrgico (Si) (No) Ameritó repetir dosis (Si) (No)

Reacción alérgica a los medicamentos (Si) (No) Náuseas (Si) (No) Vómitos (Si) (No)

Diarrea (Si) (No) Fiebre (Si) (No) Infección pélvica (Si) (No)

Intensidad del Dolor (0-10) \_\_\_\_\_ Reposo en cama (SI) (NO)