

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**COMPARACIÓN ENTRE 2 PROTOCOLOS DE DOSIS DE
MISOPROSTOL COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE
PREVIO A REALIZAR EVACUACIÓN UTERINA EN
ABORTOS MENORES A 12 SEMANAS**

ECATERINA SORTO ZAVALA

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Agosto 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.137.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ecaterina Sorto Zavala

Registro Académico No.: 201490076

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **COMPARACIÓN ENTRE 2 PROTOCOLOS DE DOSIS DE MISOPROSTOL COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PREVIO A REALIZAR EVACUACIÓN UTERINA EN ABORTOS MENORES A 12 SEMANAS**

Que fue asesorado: Dr. Erick Alejandro Calderón Barraza

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **agosto 2018**

Guatemala, 09 de julio de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 05 de marzo del 2018

Doctor

Vicente Arnoldo Aguirre Garay

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Aguirre:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la **DOCTORA ECATERINA SORTO ZAVALA** carné 201490076 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el cual se titula **COMPARACIÓN ENTRE 2 PROTOCOLOS DE DOSIS DE MISOPROSTOL COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PREVIO A REALIZAR EVACUACIÓN UTERINA EN ABORTOS MENORES A 12 SEMANAS.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Sorto Zavala, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas

Atentamente,



Dr. Erik Alejandro Calderón Barraza
Asesor de Tesis

Guatemala, 30 de abril del 2018

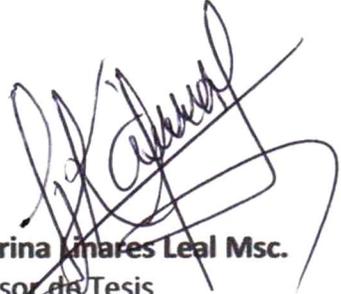
Doctor
Vicente A. Aguirre Garay
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con
Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Aguirre:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la **DOCTORA ECATERINA SORTO ZAVALA** carné 201490076 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el cual se titula **COMPARACIÓN ENTRE 2 PROTOCOLOS DE DOSIS DE MISOPROSTOL COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PREVIO A REALIZAR EVACUACIÓN UTERINA EN ABORTOS MENORES A 12 SEMANAS.**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Sorto Zavala, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la **Unidad de Tesis** de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.
Revisor de Tesis





A: Dr. Vicente A. Aguirre Garay, MSP
Docente responsable.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 4 de Mayo de 2018

Fecha de dictamen: 7 de Mayo de 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

ECATERINA SORTO ZAVALA

COMPARACION ENTRE 2 PROTOCOLOS DE DOSIS DE MISPROSTOL COMO
TRATAMIENTO COADYUVANTE PREVIO A REALIZAR EVALUACION UTERINA EN ABORTOS
MENORES DE 12 SEMANAS

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.

Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grad



INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	21
IV. MATERIALES Y METODOS	22
V. RESULTADOS	27
VI. DISCUSION Y ANALISIS	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
VIII. ANEXOS	40

INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	27
TABLA 2	28
TABLA 3	28
TABLA 4	28
TABLA 5	29
TABLA 6	30
TABLA 7	31

INDICE DE GRAFICAS

	PAGINA
GRAFICA 1	29
GRAFICA 2	30

RESUMEN

Introducción: La evacuación uterina cuando se presenta un aborto retenido, ya sea un embrión o feto muerto, o un saco gestacional con ausencia de embrión es una indicación de uso de *misoprostol*, medicamento de bajo costo, con un buen perfil de seguridad y efectividad para estimular las contracciones uterinas, ha permitido que a nivel mundial su empleo se vea cada vez más favorecido. En el Hospital Roosevelt no se han usado dosis mayores a 50 mcg, ni existen protocolos para su uso.

Objetivo: comparar la eficacia de dos dosis diferentes de misoprostol como tratamiento coadyuvante previo a realizar evacuación uterina en abortos menores a 12 semanas.

Metodología: Cuasiexperimento. Se trabajó con 57 pacientes ingresadas en la Unidad de Legrados del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Roosevelt en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2015. Se compararon las dosis requeridas para apertura cervical y los días de estancia hospitalaria como indicadores de efectividad, además la presencia de complicaciones.

Resultados: No se encontró diferencia significativa entre la proporción de pacientes con dilatación cervical ($p = 0.630$). Para la cantidad de dosis requeridas para conseguir la dilatación cervical se observó una mediana de 5 dosis para el protocolo 1 y 4 dosis para el protocolo 2 ($p < 0.001$). Se observó una diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria en ambas pautas de tratamiento, siendo mayores para el protocolo 1 ($p < 0.001$). No hubo complicaciones en ninguna paciente del estudio.

Conclusiones: Ambas pautas no estuvieron asociadas a complicaciones, mostrando que la pauta de 200 ug. de misoprostol requirió la administración de menos dosis y menos días de hospitalización.

Palabras clave: misoprostol, aborto frustrado, embarazo anembriónico, aborto menor de 12 semanas, dilatación, aborto completo.

I. INTRODUCCIÓN

Alrededor de uno de cada cinco embarazos reconocidos terminan en aborto espontáneo en el primer trimestre y un 22% más termina en un aborto inducido. Dentro de estos porcentajes se encuentran el aborto frustrado y embarazo anembriónico, embarazos no viables en los cuales se requiere intervención médica. El tratamiento seguro y efectivo del aborto constituye un importante mecanismo para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al aborto.

En la actualidad los fármacos que se utilizan para el aborto farmacológico son la mifepristona y las prostaglandinas, de estas últimas el misoprostol es el más estudiado y utilizado mundialmente, que se desarrolló en los años setenta, es considerado por la Organización Mundial de la Salud como «medicamento esencial» para la inducción del parto, el aborto inducido y el aborto incompleto, y posiblemente como uno de los fármacos que más vidas puede salvar evitando la mortalidad materna.

La falta de una indicación en ficha técnica para su uso en ginecología ha ocasionado una serie de problemas, como la desconfianza por parte de las autoridades sanitarias, la falta de una estrategia coordinada de marketing y, quizás, la más importante, la confusión acerca de la correcta dosificación.

De todo lo anterior se puede deducir la importancia de concluir con un protocolo de dosificación de misoprostol para maduración cervical adecuado para abortos menores a 12 semanas, en las pacientes ingresadas en la Unidad de Legrados, del departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

Este estudio tuvo un valor social, clínico y económico, ya que proporciono las ventajas clínicas y económicas que proporcionan ambos protocolos. Las pacientes que recibieron la dosis más alta de misoprostol tienen un 7% más de probabilidad de dilatación cervical. El grupo que recibió la dosis más baja tienen un 41% de permanecer más días hospitalizadas.

II. ANTECEDENTES

2.1. Introducción

La OMS define el **aborto** como la terminación del embarazo posterior a la implantación del huevo fecundado en la cavidad endometrial, antes que el feto logre la viabilidad (menor de 22 semanas de edad gestacional, con un peso fetal menor de 500 gramos y una longitud céfalo-caudal < 25 cm).(1)

El aborto espontáneo se clasifica por clínica en amenaza de aborto, aborto inevitable, aborto incompleto, aborto retenido, aborto séptico, y aborto recurrente.

El aborto retenido se caracteriza por la retención en la cavidad uterina, de un embrión o feto muerto, o de un saco gestacional con ausencia de embrión. Puede acompañarse o no de sangrado vaginal variable. La paciente no presenta síntomas, si el embarazo no se interrumpe ni se produce un aborto en los próximos días o semanas el tamaño del útero permanece sin cambios y luego se encoge, es en estos casos donde necesitamos evacuación uterina. (2)

El diagnóstico de aborto retenido se realiza mediante criterios ultrasonográficos. La muerte embrionaria puede diagnosticarse cuando las imágenes por ultrasonido documentan saco gestacional intrauterino con embrión de longitud cráneo caudal \geq 7 mm y ausencia de actividad cardíaca.

El embarazo anembriónico puede diagnosticarse cuando las imágenes por ultrasonido documentan ausencia de embrión y diámetro medio del saco \geq 25 milímetros. (3)

El tratamiento del aborto puede ser expectante, quirúrgico y médico: Entre las intervenciones quirúrgicas se encuentran:

- Aspiración manual endouterina (AMEU): utilizado para la evacuación de falla temprana del embarazo menor a 12 semanas; en casos como aborto frustrado, embarazo anembriónico, aborto incompleto, embarazo molar.
- Legrado uterino instrumental (LIU): utilizado para aborto incompleto menor a 20 semanas de gestación. (4)

Intervenciones médicas para aborto son:

- Mifepristona: o RU486 es un derivado 19-noresteroide sintético que bloquea específicamente los receptores de la progesterona y de los glucocorticoides. La FDA ha aceptado su utilización para la finalización de las gestaciones menores de 49 días, con tasas de éxito del 60-80%, que aumenta al 95% si se combina con una prostaglandina.
- Prostaglandinas: entre las que se encuentran gemeprost (análogo PGE1), dinoprostona (PGE2 natural), carboprost (PGE2 sintética) y misoprostol, son usadas para maduración cervical y como estimulantes de la contracción uterina. De ellas, la más usada en la inducción del aborto es el misoprostol.(5)

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las mujeres con aborto espontaneo recibían tratamiento quirúrgico, porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. No obstante, hay estudios que sugieren que estas complicaciones solo afectan a menos del 10% de las mujeres que abortan, por lo que el tratamiento quirúrgico debe ser indicado ante circunstancias específicas: mujeres que prefieren esta opción, en casos de hemorragia intensa y persistente, cuando se presente inestabilidad hemodinámica, evidencia de tejidos retenidos infectados, contraindicación para el tratamiento médico o sospecha de enfermedad trofoblástica Gestacional. (6)

En los últimos años ha habido un cambio en la práctica médica, sobre todo en Gineco-obstetricia. Las pacientes demandan técnicas menos intervencionistas y, por ello, está en auge la práctica del aborto médico o farmacológico, que es aquel en el que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica. Puede ser de elección en los siguientes casos: si la paciente desea evitar una intervención quirúrgica, cuando el índice de masa corporal de la mujer es > 30 o ante la presencia de malformaciones, miomas uterinos o intervenciones a nivel de cérvix uterino que dificulten el tratamiento quirúrgico. (6)

Para fines de la investigación, se centrara el marco teórico en el principal método medico utilizado y estudiado mundialmente: Misoprostol, por lo cual se describirá a continuación.

2.2. Misoprostol

2.2.1. Historia

La primera prostaglandina clínicamente utilizada en el ejercicio profesional de la atención ginecológica y obstétrica fue la PgF₂α, desde 1968. Pero su empleo se abandonó debido a los efectos colaterales presentados, como el producir náuseas, vómitos y diarrea. En la década de 1970 varios estudios empezaron a utilizar la PgE₂ con la misma finalidad, por distintas vías de administración y diversas dosis, mostrando su efectividad en la inducción de la actividad contráctil del útero.

En las tres últimas décadas, la PgE₂ se tornó en el fármaco de elección para la maduración del cuello e inducción del trabajo de parto en pacientes con cuello inmaduro; esta prostaglandina es empleada en muchos países desarrollados. Factores limitantes a su uso, como el riesgo de hiperestimulación uterina y la posible hipoxia intrauterina, la necesidad de refrigeración adecuada para su almacenamiento y transporte, por su inestabilidad térmica, la alta incidencia de efectos colaterales (indeseables) y principalmente su costo elevado, han conducido a la búsqueda de alternativas más seguras y más accesibles. (7)

En el año 1992, el dinoprostone (PgE₂) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU., con el objetivo de lograr la maduración del cuello uterino. Además del costo elevado y de presentar un tiempo de vida media corta, esta prostaglandina necesita estar almacenada a temperaturas entre 2°C y 8°C y ser administrada en la forma de gel dentro del canal cérvico-uterino en dosis repetidas y a intervalos regulares. Para reducir los inconvenientes de las aplicaciones repetidas de la PgE₂ en el canal cervical, también se desarrolló un pesario de silicona para uso intravaginal que contiene 10 mg de dinoprostone, que libera 0,3 mg/hora del medicamento, para ser usado hasta por 12 horas, cuando es insertado en el fondo de saco vaginal posterior.

Esta presentación permite su remoción cuando se desee o en los casos de presentación de una hiperestimulación uterina. Sin embargo, hay limitaciones que se refieren a su elevado costo y a la labilidad térmica, lo que dificulta su adecuado almacenamiento, además de la necesidad eventual del uso de oxitocina después de que el cuello uterino esté maduro.

Desde la década de 1980 un metil-análogo sintético de la PgE1, el misoprostol, pasó a ser también utilizado en ginecología y obstetricia, después de ser liberado comercialmente para el manejo de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Este medicamento presenta buena estabilidad térmica, fácil almacenamiento a la temperatura ambiente, menor riesgo de efectos colaterales y un costo muy reducido, si se compara con las prostaglandinas naturales. Con todas estas ventajas, el misoprostol se torna en la droga de elección para maduración del cuello uterino, la inducción del trabajo de parto y el manejo del aborto terapéutico.(8)

En la utilización del *misoprostol*, América Latina ha tenido un rol fundamental al abrir un escenario de aplicaciones e indicaciones en la práctica clínica en obstetricia. El primer estudio publicado internacionalmente sobre el uso del misoprostol para inducción del trabajo de parto, en casos de óbito fetal, fue realizado por Mariani Neto y colaboradores, en São Paulo, Brasil, utilizando 400 µg cada cuatro horas, por vía oral. (9)

Por otra parte, el primer estudio publicado sobre *misoprostol* como agente de maduración e inductor del trabajo de parto en gestantes con feto vivo fue el publicado por Margulies y colaboradores, en 1992, en Argentina. (10)

El *misoprostol* se convirtió de manera rápida en uno de los principales medicamentos utilizados para la inducción del aborto, la maduración del cuello uterino y la inducción del trabajo de parto, aunque aún no esté aprobado para este fin en muchos países. Recientemente se está utilizando también para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto con muy buenos resultados. El misoprostol cuenta con importantes ventajas para su uso en la práctica clínica. Su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquiera otra prostaglandina, tiene un tiempo de vida media largo, es de fácil administración y no requiere de refrigeración para su almacenamiento o transporte. (8)

2.2.2. Usos

La evidencia científica, plantea que el misoprostol es un fármaco útil en el tratamiento de aborto retenido y de feto muerto in útero; y en profilaxis y tratamiento de hemorragia posparto. Con evidencia de nivel II se encuentra la utilización del misoprostol para la inducción de parto a término y pretérmino (Declaración de la SOCHOG 2013) (11). La FDA (Food and Drug Administration), tiene registrado el producto no necesariamente para fines obstétricos.

Sin embargo, establece un acápite respecto a la indicación de medicamentos fuera del uso aprobado y señala: “La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen drogas... legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y al mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente de aquella para la cual la droga fue aprobada, él está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y de sus efectos”. La FDA aprueba su uso el año 2003. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomiendan su inclusión como parte de los medicamentos esenciales de uso ginecoobstétrico. (12, 13, 14)

En obstetricia su uso estaría dado para: a) Inducción de parto vaginal en feto vivo con malas condiciones obstétricas, b) Inducción de parto vaginal en feto muerto, c) Aborto retenido y d) Hemorragia posparto. En ginecología, el misoprostol podría ser usado en casos de necesidad de permeabilizar el cuello uterino para acceder a cavidad uterina ya sea en histeroscopia, biopsia endometrial, inserción y retiro dispositivo intrauterino. Su uso estaría mayormente indicado en condiciones que puedan dificultar la permeabilización del cuello uterino como nuliparidad, estenosis cervical, cérvix con orificio externo puntiforme y cerrado. Los beneficios reportados en su uso ginecológico incluyen para procedimientos de permeabilización cuello uterino, la reducción del dolor, riesgo perforación uterina, disminución de posibilidades de evacuación uterina incompleta, prevención de hemorragia intra o posprocedimiento y reducción de desgarros cervicales y tiempo anestésico procedimiento. (15)

La Tabla 1 expone las indicaciones, dosis, vías de administración y nivel de evidencia para el uso de misoprostol. Estas recomendaciones han sido elaboradas por la FIGO en diciembre de 2012 y revalidadas por la Organización Mundial de la Salud en sus recomendaciones 2013, siendo adaptadas por la SOCHOG en marzo 2013 (Tabla 1). (12, 14,11)

Tabla 1. Las indicaciones, dosis, vías de administración y nivel de evidencia para el uso de misoprostol. Adaptado desde recomendaciones de FIGO y OMS (11,12)

Indicación	Dosis y vía de administración
Aborto retenido*	800 ug vía vaginal o 600 ug vía sublingual cada 3 horas (máximo 2 dosis)
Aborto incompleto*	400 ug vía sublingual o 600 ug vía oral dosis única
Feto muerto en útero*	13 a 17 semanas 200 ug vía vaginal cada 6 horas 18 a 26 semanas 100 ug vía vaginal cada 6 horas Tercer trimestre 25 ug vía vaginal cada 6 horas o 25 ug vía oral cada 2 horas
Inducción de parto**	25 ug vía vaginal cada 6 horas o 25 ug vía oral cada 2 horas
Prevención de hemorragia postparto*	600 ug vía oral, dosis única
Tratamiento de hemorragia postparto*	800 ug vía sublingual, dosis única
Premedicación en ginecología	400 ug vía oral o vaginal 3 horas antes, dosis única

Ug.: microgramos, *Nivel evidencia I-A; **Nivel evidencia II-B.

Las revisiones científicas sugieren que es necesario realizar más estudios clínicos aleatorizados, diseñados adecuadamente para responder los interrogantes sobre las dosis y planes óptimos que garanticen la eficacia y la seguridad del medicamento. Es necesario desarrollar más investigación clínica para establecer un régimen óptimo para la administración del misoprostol, así como definir su efectividad y seguridad relativas en las diferentes vías de administración y otros métodos de inducción del trabajo de parto, y su aceptabilidad en las pacientes.

2.2.3. Farmacocinética

En casi todas las células de nuestro organismo se encuentran las prostaglandinas (Pg's), teniendo como precursor al ácido araquidónico. Pasaron durante años olvidadas hasta que en 1960 el Dr. Bergstrom logró cristalizar las prostaglandinas PgE y PgF. Las prostaglandinas derivan de ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, los cuales están formados por dos cadenas y un anillo de cinco carbonos. Las diferentes prostaglandinas se diferencian solamente por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas.

Sin embargo, las prostaglandinas que se encuentran en su forma natural tienen tres inconvenientes que limitan su aplicación clínica: 1) un rápido metabolismo que da como resultado una reducida actividad oral y una corta duración de su acción cuando se administra por vía parenteral; 2) muchos efectos secundarios; y 3) inestabilidad química que conduce a una vida útil corta que limita su almacenamiento.

El misoprostol difiere estructuralmente de la PgE por la presencia de un éster de metilo en C-1, un grupo de etilo en C-16 y un grupo de hidroxilo en C-16 en lugar de C-15. El éster de metilo en C-1 incrementa el poder de inhibir las secreciones gástricas y mejora la duración de la acción del misoprostol, mientras que el movimiento del grupo de hidroxilo de C-15 a C-16 y la agregación de un grupo de metilo en C-16 mejoran la actividad vía oral, aumentando la duración de su acción y mejorando el perfil de seguridad del fármaco.

La designación de PgE1, PgE2 y PgE3 se refiere únicamente a la presencia de un mayor o menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática. El misoprostol, un análogo sintético de la PgE1, está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio. (16)

2.2.4. Propiedades farmacocinéticas y vías de administración

Hay varios estudios sobre la farmacocinética del misoprostol con dosis elevadas (200 y 400 µg). El primero de estos estudios comparó la farmacocinética del misoprostol en las dosis de 200 y 400 µg, administradas por las vías vaginal y oral.

Diversas publicaciones en relación a los esquemas de manejo del misoprostol han empleado varias vías de administración:

- Oral
- Sublingual
- Bucal
- Vaginal
- Rectal

Se dispone del misoprostol para su empleo vía oral en tabletas de 200 µg, que en muchas circunstancias deben partirse para tratar de obtener dosis menores, lo cual representa una dificultad técnica por el riesgo de usar dosis mayores o menores a las requeridas. (15)

Recientemente tenemos disponibles en varios países de América las presentaciones farmacéuticas de misoprostol en tabletas de 25, 50 y 100 µg para uso principalmente vaginal, con las que se logra dosificar de manera más precisa este fármaco y permite encontrar los mejores resultados terapéuticos en cada una de las indicaciones clínicas que están soportadas para su empleo en la práctica médica gineco-obstétrica. Durante la última década se han realizado varios estudios que evalúan el perfil farmacocinético de las vías de administración del misoprostol; principalmente, tres propiedades farmacocinéticas han sido revisadas: la concentración máxima, el tiempo hasta obtener el pico máximo y el área bajo la curva en relación a la concentración plasmática versus la curva de tiempo.

El tiempo transcurrido hasta la concentración máxima (T_{max}) representa el grado de rapidez con el cual el fármaco puede ser absorbido; la concentración máxima (C_{max}) refleja el grado de absorción logrado por el fármaco; a su vez, el área bajo la curva de la concentración plasmática versus la curva de tiempo (ADC, equivalente a la biodisponibilidad) señala la exposición total al fármaco. (17)

- 2.2.4.1. **Vía oral:** El misoprostol tiene licencia para uso oral. Una dosis oral de 400 µg en combinación con mifepristona es efectivo hasta las siete semanas de embarazo. Los protocolos clínicos que tiene licencia para el aborto con medicamentos en Francia, otros países europeos y los Estados Unidos implica 600 mg de mifepristona oral seguidos 48 h después por la administración de 400 µg de misoprostol oral, en Guatemala no contamos con mifepristona, por lo que no se utiliza.

La tasa de aborto completo con 400 ug de misoprostol, cuando se combina con mifepristona, disminuye con el aumento de la edad gestacional. Con este régimen según estudio realizado por Spitz IM, Bardin CW, Benton L, et al. la tasa completa de aborto fue del 92%, 83% y 77% para edades gestacionales menor a 49, 50-56 y 57-63 días, respectivamente (18). La eficacia clínica del misoprostol oral disminuye con la edad gestacional. Esto probablemente esté relacionado con las propiedades farmacocinéticas de la administración oral. Aunque el nivel en plasma alcanza el pico en un período más corto de tiempo, la biodisponibilidad total del misoprostol oral es más bajo comparado a otras vías de administración. El nivel de plasma cae por debajo del nivel terapéutico antes de que pueda ejercer un efecto clínico adecuado sobre el útero. Como resultado, una sola dosis de misoprostol oral no es un régimen efectivo para el aborto retenido mayor a 7 semanas de gestación. En los protocolos que implican dosis repetidas de misoprostol oral podría mantener el nivel de plasma, esto a expensas de un aumento en la incidencia de efectos secundarios debido a una mayor concentración máxima. (17, 19)

2.2.4.2. **Vía vaginal:** Los estudios clínicos han demostrado que la vía de administración vaginal es más potente que la vía oral para manejo medico de abortos, y los efectos secundarios también son menos frecuentes (20). El intervalo medio de inducción-aborto es 4 h después de la administración de misoprostol. La tasa de aborto completo para la vía oral de misoprostol fue solo del 87%, incluso cuando se utilizó una dosis de 800 ug. La incidencia de los efectos secundarios gastrointestinales del misoprostol oral también fue mayor que la de misoprostol vaginal. Las propiedades farmacocinéticas de la vía oral y vaginal del misoprostol pueden explicar por qué el misoprostol vaginal es superior. El nivel en plasma se mantiene en un nivel bajo durante un período de tiempo más largo después de una dosis única de misoprostol vaginal, mientras que una dosis similar de misoprostol oral resultados en una disminución rápida en el nivel plasmático dentro de la primera pocas horas. El nivel bajo pero sostenido de misoprostol después de la administración vaginal puede ejercer un efecto prolongado sobre el útero, dando como resultados contracciones uterinas regulares. La concentración máxima de misoprostol después de una sola dosis de misoprostol vaginal no es tan alto cuando se compara con el misoprostol oral. Esto puede explicar por qué la administración vaginal está asociada con menos efectos secundarios. (17, 21)

2.2.4.3. **Vía sublingual:** El uso de la vía de administración sublingual de misoprostol se ha estudiado recientemente para el manejo médico del aborto en el primer trimestre de gestación. Se ha demostrado en el estudio farmacocinético que con la administración sublingual de misoprostol se alcanza con un intervalo más corto el nivel máximo en plasma. Esta característica hace el misoprostol sublingual adecuado para aplicaciones clínicas que requieren un inicio de acción rápido. Además, puede ser más potente que las otras rutas, como se muestra por su mayor concentración máxima y máxima biodisponibilidad (17). La administración sublingual puede ofrecer una ruta alternativa de administración para aquellas mujeres que no encuentran aceptable la administración vaginal. De hecho, la administración sublingual ha demostrado ser efectiva para manejo médico del aborto en gestaciones menores a 9 semanas. Se demostró que 800 ug sublingual de misoprostol podría lograr una tasa de aborto completo similar cuando se compara con una dosis similar de misoprostol vaginal administrado 48 h después de la mifepristona para un embarazo de menor de 9 semanas (20). Sin embargo, las incidencias de los efectos secundarios fueron ligeramente mayores para el misoprostol sublingual. Esto puede estar relacionado con la alta concentración máxima después de la administración sublingual. Una dosis más baja de misoprostol puede ser capaz de reducir la incidencia de efectos secundarios. (20)

2.2.4.4. **Vía rectal:** La vía rectal de administración se ha estudiado recientemente para el manejo de la hemorragia posparto. Esta ruta de la administración se usa con menos frecuencia para otras aplicaciones. La concentración plasmática máxima media (Tmax) después de la administración rectal es de 40-65 minutos aunque un estudio reciente informó un Tmax mucho más corto de 20 minutos. Una comprensión de las propiedades farmacocinéticas de diferentes rutas de administración pueden ayudar a diseñar el mejor régimen para las diversas aplicaciones clínicas. De todos modos, eso puede no ser capaz de predecir resultados clínicos para varias indicaciones clínicas.

El misoprostol sublingual, que tiene el Tmax más corto, quizás sea útil para aplicaciones clínicas que requieren un inicio rápido de la acción clínica, como en hemorragia posparto o preparación cervical. Por otra parte Misoprostol vaginal que tiene una alta biodisponibilidad y un nivel sérico sostenido, es útil para indicaciones

que requieren una mayor tiempo para la manifestación de sus efectos clínicos, como manejo médico del aborto. La cinética de absorción también puede explicar por qué algunas rutas de administración están asociadas con una mayor incidencia de efectos secundarios. La administración sublingual, que da la concentración media más alta, se asocia con la incidencia más alta de efectos secundarios en comparación con otras vías. (22, 23).

2.2.4.5. **Vía bucal:** La administración bucal es otra forma de administrar misoprostol. La droga se coloca entre los dientes y la mejilla, permitiendo ser absorbido a través de la mucosa bucal. Existen estudios clínicos, aunque limitados en comparación con otras rutas, han demostrado que la ruta bucal también es efectiva para manejo médico del aborto, preparación cervical e inducción del trabajo de parto. Después de la administración bucal, el Tmax es de 75 minutos, similar a la administración vaginal, pero la concentración sérica versus tiempo (AUC) de la administración bucal es solo la mitad de la administración vaginal. Otro estudio que compara la administración bucal a sublingual también ha demostrado que el AUC del misoprostol sublingual es 4 veces mayor que la administración bucal [13]. La vía bucal es una forma prometedora de administrar misoprostol y se requieren más estudios para compararlo con otras vías de administración. (24, 25, 26)

2.2.4.6.

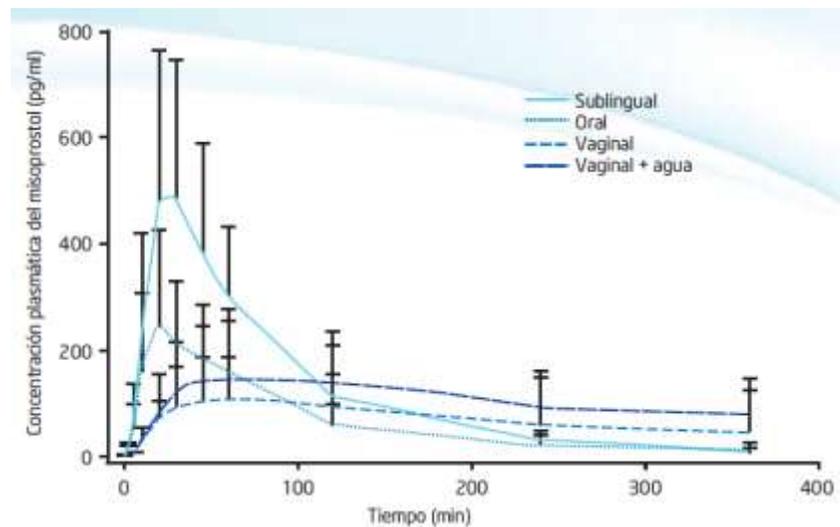


FIGURA1. Concentración plasmática media del ácido misoprostico en el tiempo

Fuente: tomado de Manual de uso de misoprostol en obstetricia y ginecología, FLASOG.

2.2.5. Efectos en el útero y el cérvix

Los efectos útero-tónicos y cervicales en el tracto genital femenino se consideraron efectos secundarios más que efectos terapéuticos cuando se introdujo el misoprostol por primera vez. Sin embargo, es por estos efectos que el misoprostol es tan ampliamente utilizado en la práctica obstétrica y ginecológica en la actualidad.

2.2.5.1. Útero

El efecto del misoprostol en la contractilidad uterina fue bien estudiado por Gemzell-Danielsson et al. (27) y Aronsson et al (28). Después de una dosis única de misoprostol oral hay un aumento en el tono uterino. Sin embargo, para producir contracciones regulares, se requiere un nivel plasmático sostenido de misoprostol y esto requiere dosis orales repetidas. El efecto de la administración vaginal de una dosis única de misoprostol sobre la contractilidad uterina es inicialmente similar al de la administración oral: un aumento en el tono uterino, sin embargo, después de 1-2 h, aparecen contracciones uterinas regulares y duran al menos hasta 4 h después de la administración de misoprostol. El desarrollo de contracciones regulares después de la administración vaginal puede explicar la mejor eficacia clínica de la administración vaginal en comparación con la administración oral.

Recientemente, el misoprostol sublingual se estudió en el aborto médico de primer y segundo trimestre (17, 20). Aronsson et al. comparó los efectos del misoprostol sobre la contractilidad uterina siguiendo diferentes vías de administración (28) . Se encontró que el aumento en el tono uterino es más rápido y más pronunciado después del tratamiento oral y sublingual que después del tratamiento vaginal.

El tiempo promedio para aumentar el tono es de 8 y 11 minutos para la administración oral y sublingual, respectivamente, en comparación con los 20 minutos para la administración vaginal.

El tiempo medio hasta el tono máximo también es significativamente más corto para el misoprostol oral y sublingual en comparación con la administración vaginal.

Una o dos horas después de la administración de misoprostol, el tono comienza a disminuir. En el caso del misoprostol oral, este es el final de la actividad. Para el tratamiento vaginal y sublingual, sin embargo, el tono se reemplaza lentamente por contracciones uterinas regulares. Estas contracciones uterinas regulares se mantienen durante un período más largo después de la administración vaginal que después del tratamiento sublingual, con una actividad disminuida que ocurre solo después de 4 horas (en comparación con 3 horas con sublingual).

El efecto uterino de la administración bucal y rectal fue estudiado por Meckstroth et al (29). Se demostró que el patrón de tono uterino y la contractilidad de la administración bucal es muy similar a la administración vaginal, aunque el AUC fue 2 veces menor.

La administración rectal, que tiene el AUC más bajo, muestra la actividad uterina más baja en términos de tono y contractilidad. Además, el inicio de la actividad media fue de 103 minutos, significativamente más largo que en otras rutas

Los estudios sobre la contractilidad uterina hasta ahora han demostrado que se requiere un nivel sostenido, en lugar de un nivel sérico alto, para el desarrollo de contracciones uterinas regulares. Los estudios no han podido definir el umbral del nivel sérico para la contractilidad uterina. Parece que se necesita un nivel sérico muy bajo de misoprostol para el desarrollo de contracciones uterinas regulares. Esto se complica aún más por el hecho de que la sensibilidad del útero a las prostaglandinas aumenta con la gestación. Los efectos o acciones clínicas requeridas para diferentes indicaciones de uso también varían. La fuerza de contracción que se requiere para lograr los efectos clínicos por lo general aumenta con la gestación. Por ejemplo, se requieren contracciones más fuertes para la inducción del trabajo de parto que el aborto medial. Para el aborto con medicamentos, la adición de mifepristona ciertamente modificaría la acción del misoprostol y reduciría el nivel umbral del suero para la contractilidad uterina. Además de la contracción uterina, el efecto suavizante del misoprostol sobre el cuello uterino también contribuye a su acción clínica.

2.2.5.2. Cérvix

Hubo muchos estudios clínicos que demostraron el efecto cervical del misoprostol en el estado de gestación. El misoprostol se ha utilizado ampliamente por su efecto suavizante cervical antes de la inducción del parto y la evacuación quirúrgica del útero. Los estudios han demostrado que se requiere menos fuerza para la dilatación mecánica del cuello uterino si se aplicó misoprostol antes del procedimiento. Si bien este efecto suavizante en el cuello uterino puede ser secundario a las contracciones uterinas inducidas por el misoprostol, es más probable que se deba al efecto directo del misoprostol en el cuello uterino.

El cuello uterino es esencialmente un órgano del tejido conectivo. Las células musculares lisas representan menos del 8% de la parte distal del cuello uterino. El mecanismo exacto que conduce a la maduración fisiológica cervical no se conoce. Los eventos bioquímicos que han sido implicados en la maduración cervical son (1) una disminución en contenido total de colágeno, (2) un aumento en la solubilidad del colágeno, y (3) un aumento en la actividad colagenolítica. Los cambios en los componentes de la matriz extracelular durante la maduración cervical se describieron como similares a una respuesta inflamatoria. De hecho, durante la maduración cervical hay un influjo de células inflamatorias en el estroma cervical, lo que aumenta las metaloproteinasas de la matriz y por lo tanto conduce a la degradación del colágeno y al ablandamiento cervical. Se ha propuesto que estas células producen citoquinas y prostaglandinas que tienen un efecto sobre el metabolismo de la matriz extracelular. También se ha demostrado que varios análogos de la prostaglandina podrían disminuir el contenido de hidroxiprolina en el cuello uterino gestante. (30)

Los cambios histoquímicos en el cuello uterino gestante después de la administración de misoprostol se estudiaron mediante microscopía electrónica y ensayo de captación de prolina. La media prolina incorporación por μg de proteína y colágeno densidad, que se estima por la intensidad de la luz, fue significativamente menor que el control. Esto indicó que la acción del misoprostol parecía estar principalmente en el estroma del tejido conectivo con evidencia de desintegración y disolución del colágeno.

La mayoría de los estudios sobre la contractilidad uterina y el ablandamiento cervical después del misoprostol se han realizado en mujeres embarazadas. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que estos cambios también ocurren en el útero no gestante. Algunas mujeres no embarazadas experimentan calambres uterinos después de misoprostol y se ha demostrado que tiene también un efecto de la maduración cervical en el útero no gestante.

2.2.6. Efectos secundarios e incidencia de malformaciones embrio-fetales

Se sabe hoy día que el misoprostol es un fármaco seguro y bien tolerado. Los estudios preclínicos que evalúan su toxicidad revelan un buen margen de seguridad, donde las diferencias son 500 a 1000 mayores con las dosis letales en animales, en comparación con las dosis terapéuticas administradas a los humanos.

Los efectos secundarios, adversos, que son clínicamente significativos con el uso de misoprostol, son de tipo hematológico, endocrino, bioquímico, inmunológico, respiratorio, oftalmológico, plaquetario o cardiovascular, donde la presencia de diarrea se presenta como la principal reacción secundaria advertida de manera constante con este fármaco, aunque debe reconocerse que por lo general es de curso leve y autolimitado; la presencia de náuseas y de episodios de emesis pueden presentarse, pero se resuelven en el curso de las 2 a 6 horas siguientes.

Se desconoce la dosis tóxica del misoprostol, pero el fármaco ha sido considerado bastante seguro. Sin embargo, existe la publicación de un caso en el que una mujer muere por falla orgánica múltiple posterior al uso de una sobredosis de misoprostol, al haber ingerido 60 tabletas de 200 µg en el curso de 2 días.

Se ha reportado presencia de fiebre y escalofríos, síntomas que son relativamente comunes luego de usar dosis altas en el tercer trimestre o en período posparto. Con mayor frecuencia se han observado estos síntomas cuando se ha empleado el misoprostol para la prevención o tratamiento de la hemorragia posparto.

Varios ensayos clínicos con la administración de misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto reportan la presencia de escalofríos como hasta en un 32% a 57% de las pacientes. También estados de hiperpirexia se han reportado en algunos casos después de administrarse dosis de 600 µg, así como reportes de hiperpirexia con delirio y/o ingreso a unidades de terapia intensiva luego de la administración de 800 µg por vía oral.

Gran preocupación en los médicos con el uso del misoprostol es la posibilidad o riesgo de ruptura uterina, en el grupo de gestantes que presenten una cicatriz uterina por cesárea previa. Debe reconocerse que rara vez se ha reportado la ruptura uterina en el aborto terapéutico del primer trimestre, aunque es lógico tener presente que el riesgo aumenta con una mayor edad gestacional. La literatura muestra suficiente evidencia en relación a que la mayoría de las rupturas uterinas que se presentan ocurren durante la inducción del trabajo de parto, siempre en el tercer trimestre, más aún cuando se tiene el antecedente de una cicatriz por cesárea previa, sin olvidar otros factores de riesgo para ruptura uterina, como sobre-distensión uterina, en los casos de polihidramnios, macrosomía fetal, al igual que en la corioamnionitis, el trabajo de parto prolongado, y la historia de resección quirúrgica de leiomiomas.

El desarrollo de un cuadro clínico con infección no se presenta comúnmente posterior al manejo del aborto terapéutico con misoprostol; solo se han reportado incidencias de solo un 0.92%, pero se tienen reportes recientes que evidencian una infección letal con *Clostridium sordellii* posterior al uso de misoprostol vaginal para el manejo del aborto. Ello genera preocupación alrededor del uso de este método farmacológico; sin embargo, luego de extensas investigaciones aún no existe consenso en relación al mecanismo de infección en estos casos. Se estima que la incidencia global de infección es muy baja, y por ello, el manejo del aborto terapéutico no debe asociarse con una tasa mayor de infección comparado con el método quirúrgico.

La exposición temprana en la gestación al misoprostol se ha relacionado con varios defectos congénitos, pero muchos estudios han sido negativos en relación a presencia de mutagénesis con el empleo de misoprostol. Tampoco se ha demostrado que sea embriotóxico, fetotóxico o teratogénico; por ello, se ha postulado que la presencia de las malformaciones puede originarse en alteraciones del flujo sanguíneo hacia el embrión en desarrollo, que se suceden durante la actividad contráctil inducida con misoprostol.

Se considera que el riesgo absoluto para presentarse malformaciones fetales, posterior a la exposición al misoprostol, es relativamente bajo, con rangos de alrededor del 1% en los fetos expuestos.

La incidencia de anomalías feto-neonatales no parece ser alta al revisar los datos demográficos poblacionales, aun en poblaciones donde la exposición al misoprostol es relativamente común. Es factible, dependiendo del tiempo de exposición y al menor tiempo gestacional cuando se ha usado el misoprostol, que exista la remota posibilidad de tener defectos en la organogénesis.

Como las anomalías referenciadas más comúnmente aparecen los defectos del sistema nervioso central y en el desarrollo de las extremidades. El síndrome de Moebius ha sido relacionado con la exposición temprana al misoprostol; este se presenta con parálisis facial congénita con o sin presencia de defectos en las extremidades. También se han reportado algunas otras anomalías como los defectos transversales de los miembros, constricciones “en anillo” de las extremidades, la artrogriposis, cuadros de hidrocefalia, holoprosencefalia y la exostrofia vesical.

La presencia de una malformación fetal es más comúnmente relacionada con la administración de un régimen único con misoprostol para la inducción del aborto, en comparación con un régimen secuencial empleando mifepristona y misoprostol; esto tal vez pueda relacionarse con la mayor actividad contráctil uterina, asociada al uso de dosis mayores y repetidas con el misoprostol. En consecuencia, el manejo del aborto terapéutico (inducido) con misoprostol debe ser realizado siempre bajo supervisión médica. (31)

2.3. Manejo del aborto trimestre 1 y 2

En instituciones hospitalarias de baja complejidad en atención en salud si el aborto se sucede en el primer trimestre del embarazo, y en instituciones de mediana y alta complejidad de atención si el aborto se sucede en el segundo trimestre.

El estudio de Sedgh y colaboradores destaca que la incidencia de abortos inseguros es mucho mayor en los países donde la práctica es ilegal porque esta restricción lleva a las mujeres a recurrir a instancias clandestinas. En América Latina, el 95% de los abortos son inseguros, una proporción que no cambió entre 1995 y 2008.

Según la OMS, hasta el año 2008 la tasa mundial de abortos era de 28 por cada 1000 mujeres, cifra que no ha cambiado mucho desde 2003.

Sin embargo, el porcentaje de abortos inseguros aumentó de un 44% en el año 1995 a un 49% para el año 2008, tiempo durante el cual el porcentaje de abortos en los países en desarrollo se aumentó de 78% a 86%.

Las complicaciones de un aborto mal practicado constituyen una de las principales causas de muerte materna, debido a que se pueden generar hemorragias o infecciones graves. Las complicaciones del aborto inseguro generan el 13% de todas las muertes maternas. En los países en desarrollo, el riesgo a lo largo de toda la vida que una mujer muera por causas relacionadas con el embarazo es 36 veces mayor que en los países desarrollados. Los abortos realizados por personal no capacitado o en entornos sin los recursos médicos y de higiene mínimos, ponen en riesgo la vida y salud de miles de mujeres cada año.

2.3.1. Valoración y manejo

Con el propósito de reducir las muertes derivadas del aborto, se busca desarrollar programas tendientes a generar cambios sociales y legales, así como implementar métodos o técnicas de intervención del embarazo que resulten más seguras.

- Observación y seguimiento clínico de la embarazada, realizar un examen general y ginecológico.
- Evaluación clínica y detección temprana de las complicaciones en la gestante, para intervenirlas o remitir a una institución hospitalaria de mayor complejidad.

2.3.2. Laboratorio

- Revisar la hemoclasificación; en los casos en que la embarazada sea Rh negativa, no sensibilizada, aplicar una dosis de suero anti-D (100 µg - 500 UI), previo o durante a la evacuación uterina.
- Solicitar al ingreso exámenes de laboratorio clínico: hemoglobina y hematocrito.

2.3.3. Procedimientos en los servicios de hospitalización

- Realizar ecografía (ultrasonido) abdominal o transvaginal, para descartar un embarazo ectópico, y confirmar la edad gestacional evaluada clínicamente, cuando exista la posibilidad de contar con este examen diagnóstico.

2.3.4. Indicaciones de uso

- Cuando se requiera la interrupción segura del embarazo, tanto en el 1ro como en el 2do trimestre de la gestación (embarazos intrauterinos).
- Preparación y dilatación del cuello antes del procedimiento quirúrgico.

La aspiración al vacío es la técnica recomendada para el aborto quirúrgico en embarazos de hasta 12 a 14 semanas de gestación. El procedimiento no debe ser rutinariamente completado por legrado uterino instrumental. La dilatación y el legrado o curetaje, si todavía se practica, deben ser sustituidos por técnicas de aspiración al vacío.

2.3.4.1. Porcentaje de éxito en la interrupción del embarazo con misoprostol

Se reconoce que existe una gran variedad de resultados en los diferentes estudios, al igual que se utilizan diversos esquemas terapéuticos; pero en general, se estima que la tasa de éxito para obtener un aborto completo que no requiere de otra intervención, es cercana al 90%, ya sea que se emplee en gestaciones del primer o segundo trimestre del embarazo.

Es importante resaltar que el resultado dependerá del tiempo de espera para obtener el efecto deseado. Así, entonces, la tasa de abortos en las primeras 24 horas es superior al 80%, y va incrementándose a medida que transcurre el tiempo, lográndose resultados muy exitosos alrededor de las 72 horas posteriores a la administración del misoprostol. Los resultados finales no parecen relacionarse con el número de gestaciones o de abortos previos, la paridad, la raza o la edad de las pacientes. (5)

III. OBJETIVOS

3.1 General:

3.1.1 Comparar 2 protocolos de dosis de Misoprostol vaginal, uno de 50ug y otro de 200 ug, como tratamiento coadyuvante, previo a realizar evacuación uterina en abortos menores a 12 semanas, durante el año 2016 en pacientes ingresadas en la Unidad de Legrados del Hospital Roosevelt.

3.2 Específicos:

3.2.1 Comparar la proporción de pacientes con dilatación cervical en ambos grupos, previo a realizar evacuación uterina mediante aspirado manual endouterino (AMEU) en pacientes con diagnóstico de aborto retenido con cuello cervical cerrado.

3.2.2 Comparar las dosis requeridas para conseguir dilatación cervical previo a realizar AMEU, entre ambos protocolos de tratamiento con misoprostol.

3.2.3 Comparar los días de estancia hospitalaria, efectos adversos y presencia de complicaciones entre ambos grupos de tratamiento.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1. Tipo de estudio

Cuasi experimento, la asignación de los tratamientos no se realizó al azar, se eligió población universo a todas las pacientes con abortos menor a 12 semanas con los mismos criterios de inclusión ingresadas en la Unidad de Legrados, se administró el mismo medicamento, sin embargo, la dosis de administración fue distinta en base a dos protocolos de uso.

4.2. Población

Toda paciente con falla temprana del embarazo menor a 12 semanas con diagnóstico de aborto frustrado y embarazo anembriónico que presentó indicación médica para la maduración cervical con misoprostol, que se encontró en el servicio de Legrados del departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

4.3. Selección y tamaño de la muestra

Asumiéndose un tamaño del efecto moderado respecto a la asociación entre dosis usada y dilatación cervical ($w = 0.30$), con un nivel de confianza del 95%, potencia del 80% y una tabla de contingencia de un grado de libertad, se calculó en el software G*Power 3.1 una muestra total de 88 pacientes, pero se llegó durante el periodo de recolección de datos a contar únicamente con 57 pacientes, captadas en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2015.

La selección fue por conveniencia ya que no se contaba con un marco de muestreo adecuado. Se asignó de forma simultánea cada tratamiento, es decir, la paciente 1 al tratamiento 1 paciente 2 al tratamiento 2, paciente 3 al tratamiento 1, paciente 4 al tratamiento 2, y así sucesivamente.

4.4. Tabulación de datos

Se tabularon los datos en una hoja electrónica de Excel

4.5. Criterios de selección

4.5.1. Criterios de inclusión

Toda paciente mayor de 18 años con falla temprana del embarazo menor a 12 semanas con diagnóstico de aborto frustrado y embarazo anembriónico.

4.5.2. Criterios de exclusión

Pacientes con alergia o hipersensibilidad al medicamento.

4.6. Variables estudiadas

4.6.1. Variables dependientes: aborto completo, dosis requeridas para dilatación cervical, días de estancia hospitalaria, efectos adversos y complicaciones post procedimiento.

4.6.2. Variable independiente: protocolo 1 consistente en dosis de misoprostol vaginal de 50 mcg, protocolo 2 consistente en dosis de misoprostol vaginal de 200 ug.

4.7. Operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías
Misoprostol	Prostaglandina E1, la cual produce cambios a nivel cervical, y se utiliza para inducción del trabajo de parto, control de hemorragia post parto.	a. Protocolo 1: 50 mg en fondo de saco cada 4 horas. * b. Protocolo 2: 200 mg en fondo de saco cada 4 horas.*	Cuantitativa	Nominal	
Aborto Completo	Aborto en el cual los productos de la gestación han sido eliminados totalmente del útero.	En ambos protocolos se realizó AMEU para lograr aborto completo.	Cualitativa	Nominal	Ultrasonido
Efectos Adversos	-Diarrea -Nauseas -Vómitos -Fiebre (temperatura mayor a 38°C) -Cefalea -Escalofrío -Rubor facial	Se vigilaron estos efectos en ambos protocolos de administración, con registro en el expediente clínico de la paciente.	Cualitativa	Nominal	Registro en expediente clínico

Complicaciones	-Hemorragia vaginal excesiva que causara Choque hipovolémico. -Anemia -Perforación uterina en AMEU -Infecciones pélvicas.	Se vigilaron a las pacientes durante su estancia hospitalaria y se registro en boleta de recolección de datos.	Cualitativa	Nominal	Registros en boleta de recolección de datos
----------------	--	--	-------------	---------	---

4.8. Recolección de datos

Los datos fueron recolectados en una ficha técnica (anexo 1)

4.8.1. Procedimiento para recolección de datos

Se obtuvo el permiso para realizar el estudio en el servicio de Legrados del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt de Guatemala.

Se tomó en cuenta a pacientes con las características descritas en los criterios de selección.

Las pacientes fueron ingresadas en la emergencia de Maternidad, a la unidad de Legrados, para realizar maduración cervical con misoprostol si al examen vaginal los orificios cervicales se encontraron cerrados.

Residente I fue responsable de vigilar y monitorear continuamente a las pacientes con revisiones cada 4 horas para evaluar cérvix, o en el momento que la paciente refirió hemorragia vaginal.

En cada revisión y administración de misoprostol el residente I realizó una nota de administración de misoprostol, documentando el número de dosis administrada y hallazgos encontrados al examen físico.

Se obtuvo información de acuerdo con la boleta recolectora de datos y a expedientes clínicos.

4.9. Aspectos éticos

Todo el estudio se enfocó al tratamiento médico de aborto retenido con misoprostol con protocolos ya utilizados en estudios internacionales, no se utilizó nuevas técnicas que pudieran resultar en complicaciones, o efectos adversos no conocidos. Se solicitó consentimiento informado a todas las pacientes y se explicó, se respetó la negativa de las pacientes en caso de no querer participar.

4.10. Análisis de datos

Los datos se analizaron en el software de distribución libre R versión 3.2.

Se compararon las frecuencias absolutas y relativas de la edad y diagnóstico, así como los antecedentes gineco-obstétricos entre ambos grupos.

Se evaluó asociación entre variables cualitativas con tablas de contingencia y la prueba de ji cuadrado de Pearson con la corrección de Yates. Nivel de significancia del 5%.

Se compararon las medianas poblacionales de los días de estancia hospitalaria y número de dosis requeridas para la dilatación cervical entre ambas pautas de tratamiento con pruebas de Mann-Whitney. Estas relaciones entre variables fueron representadas gráficamente con boxplots.

V. RESULTADOS

A continuación, se presenta el resumen de resultados de la comparación entre 2 protocolos de dosis de Misoprostol como tratamiento coadyuvante previo a realizar evacuación uterina en abortos menores a 12 semanas, en las pacientes ingresadas en la Unidad de Legrados del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Roosevelt en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2015. Se incluyó en el estudio a un total de 57 pacientes, de las cuales 29 fueron asignadas al protocolo 1, con administración de misoprostol vaginal 50 µg cada 4 horas, y 28 al protocolo 2, con administración de misoprostol vaginal 200 µg cada 4 horas).

En la tabla 1 se observa que la distribución de edades entre ambos grupos no mostró una diferencia estadísticamente significativa como lo indica el valor p de la correspondiente prueba de ji cuadrado de Pearson (0.725). La edad promedio de las pacientes fue 25.4 años.

Tabla1
Edad de las pacientes en ambos grupos

Edad	Dosis	
	50 ug	200 ug
18 a 25 años	15 (51.7%)	16 (57.1%)
26 a 33 años	12 (41.4%)	9 (32.1%)
34 a 41 años	2 (6.9%)	3 (10.7%)

Valor p, ji cuadrado de Pearson = 0.725

Tabla 2.
Antecedentes obstétricos en ambos grupos

Paridad	Dosis	
	50 ug	200 ug
Nulíparas	14 (48.3%)	9 (32.1%)
Múltiparas	15 (51.7%)	19 (67.9%)
Total	29	28

Valor p, ji cuadrado con corrección de Yates = 0.331

Tabla 3.
Diagnóstico de las pacientes en ambos grupos

Diagnóstico	Dosis	
	50 ug	200 ug
Aborto frustrado	18 (62.1%)	11 (39.3%)
Anembriónico	11 (37.9%)	17 (60.7%)

Valor p, ji cuadrado con corrección de Yates = 0.146

Tabla 4
Relación entre dosis de misoprostol vaginal administrada y éxito de dilatación cervical

Dosis	Dilatación cervical	
	No	Sí
200 ug	1 (3.6%)	27 (96.4%)
50 ug	3 (10.3%)	26 (89.7%)

Valor p, ji cuadrado con corrección de Yates = 0.630

Riesgo relativo = 0.35 [IC 95% 0.04 a 3.12]

Reducción relativa del riesgo = 65.0%

Tabla 5.

Número de dosis requeridas según pauta de tratamiento

Dosis requeridas	Protocolo 1 (50 ug)		Protocolo 2 (200ug)	
	N	%	N	%
1	0	0	10	35.7
2	2	6.9	16	57.1
3	0	0	1	3.6
4	5	17.3	0	0
5	14	48.3	0	0
6	5	17.3	0	0
Tratamiento fallido	3	10.3	1	3.6
Total pacientes	29	100%	28	100%

Grafico 1

Número de dosis de misoprostol vaginal requeridas según pauta de tratamiento

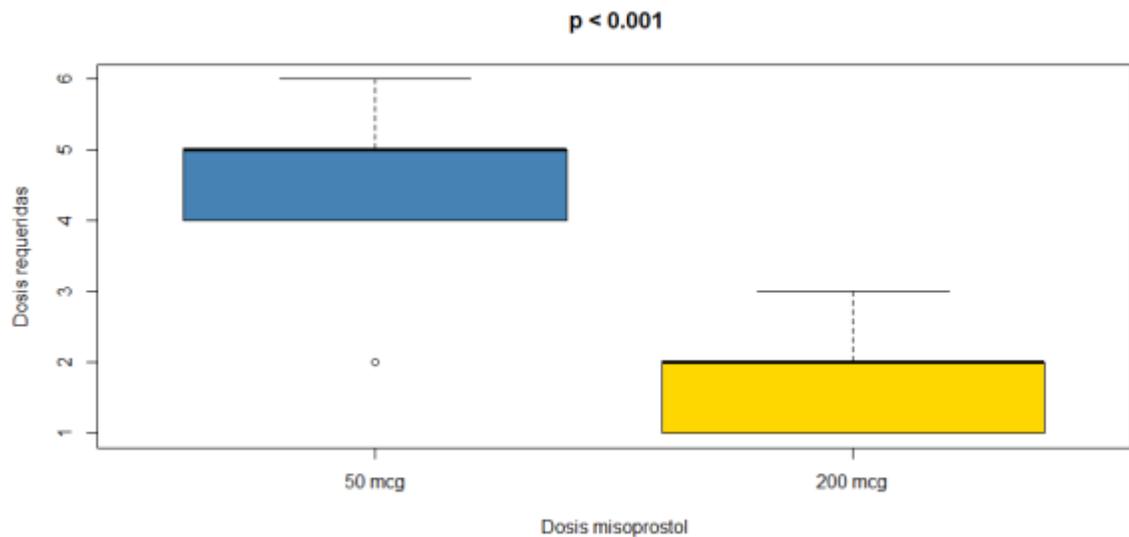


Tabla 6.
Estancia Hospitalaria en días en ambos grupos de tratamiento

Días	Protocolo 1 (50 ug)		Protocolo 2 (200ug)	
	N	%	N	%
1	0	0	2	7.2
2	16	55.2	25	89.2
3	9	31	1	3.6
4	4	13.8	0	0
Total pacientes	29	100%	28	100%

Valor p, ji cuadrado Prueba exacta de Fisher < 0.001

Riesgo relativo = 0.08 [IC 95% 0.01 a 0.57]

Reducción relativa del riesgo = 92%

Reducción absoluta del riesgo = 41.2

Número necesario a tratar = 3

Grafico 2

Comparación de días de estancia hospitalaria en ambos protocolos de tratamiento

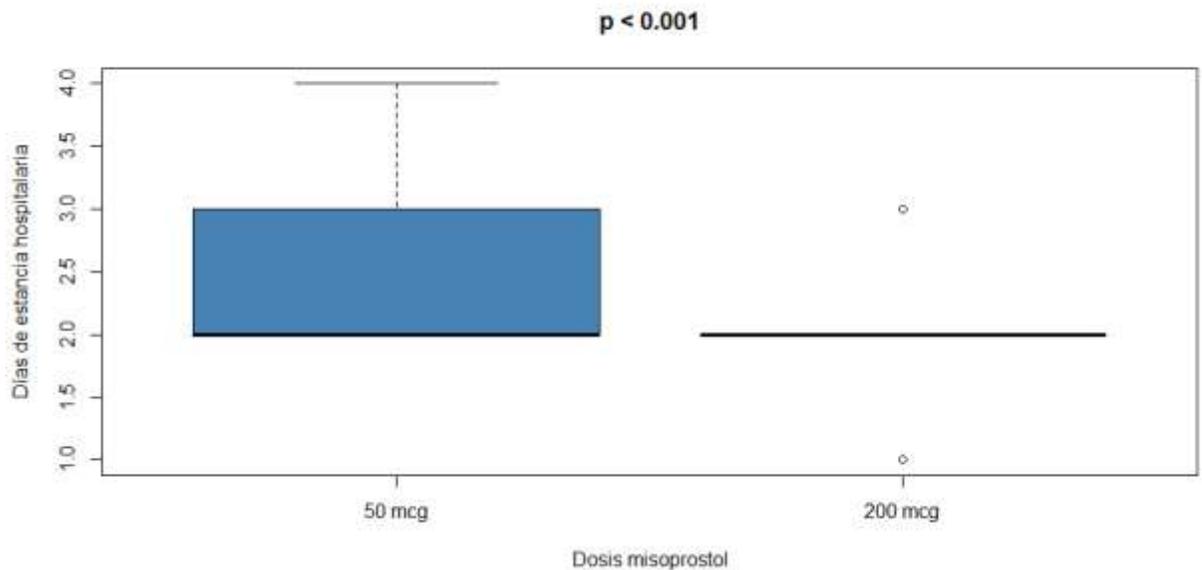


Tabla 7.
Efectos Adversos según pauta de tratamiento

Efectos adversos	50 ug N=29		200 ug N=28	
	N	%	N	%
Nauseas	1	3.4	2	7.1
Escalofríos	1	3.4	0	0
Vomito	0	0	1	3.5
Diarrea	0	0	1	3.5
Total	2	6.8%	4	14.1%

Valor p, Prueba exacta de Fisher = 0.706
Riesgo relativo = 1.38 [IC 95% 0.34 a 5.62]

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Desde la década de 1980 el misoprostol, pasó a ser utilizado en ginecología y obstetricia, después de ser liberado comercialmente para el manejo de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Este medicamento presenta buena estabilidad térmica, fácil almacenamiento a la temperatura ambiente, menor riesgo de efectos colaterales y un costo muy reducido, si se compara con las prostaglandinas naturales. Con todas estas ventajas, el misoprostol se torna en la droga de elección para maduración del cuello uterino.

En la utilización del misoprostol, América Latina ha tenido un rol fundamental al abrir un escenario de aplicaciones e indicaciones en la práctica clínica en obstetricia. El primer estudio de su uso en Ginecología y Obstetricia fue realizado en Brasil, y posterior le siguieron más estudios, liberando su uso de forma legal, aunque aún hay países en los cuales su uso no se encuentra reglamentado.

Hay esquemas ya aprobados por la OMS, sin embargo en el Hospital Roosevelt de Guatemala aún no se cuenta con un protocolo estandarizado de uso y se utiliza en dosis bajas (50ug) como coadyuvante previo a realizar aspirado manual endouterino en abortos retenidos. Por lo que este estudio surgió por la necesidad de que protocolos de dosis mayores de misoprostol según protocolos internacionales sean utilizados y se protocolice su uso en dosis adecuada para disminuir estancia hospitalaria en las pacientes.

El estudio incluyo a 57 pacientes, distribuidas en 2 grupos de 50 ug y 200 ug de misoprostol; no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la distribución de edades, ni en los antecedentes obstétricos de ambos grupos.

Un 96.4% del grupo que recibió 200ug logró dilatación cervical, versus a 89.7% en el grupo de 50ug, que aunque lograron dilatación cervical necesitaron en un 44.8% más dosis de medicamento comparado a un 3.6% del protocolo con 200ug, aumentando así los días de estancia hospitalaria de las pacientes, ya que las pacientes que recibieron la dosis de 50ug tienen un 41% mas de riesgo de permanecer hospitalizadas entre 3 a 4 días que las pacientes que recibieron 200ug de misoprostol.

La tasa de fracaso que fueron las pacientes en las cuales no se logró dilatación cervical, fue de 10.3% dosis de 50ug vrs 3.6% dosis 200ug, las cuales son bajas al compararse con otros estudios, esto debido que se administraron mayor cantidad de dosis (6 dosis misoprostol); en un estudio realizado en Chile con dosis de misoprostol vaginal como dosis única de 100 ug y 200ug, la tasa de fracaso fue de 16% con 100ug vrs 5.7% dosis de 200ug. (32)

Los efectos adversos se presentaron en 6 pacientes, los cuales fueron nauseas, vómitos, diarrea y escalofríos, los cuales se presentaron en mayor frecuencia (4%) en las pacientes que recibieron mayor dosis.

En este estudio se demostró que la dosis más alta reduce el riesgo de no efectividad del medicamento, además de reducir el riesgo de estar más días hospitalizada relación a las que reciben la dosis más baja.

6. 1 Conclusiones

- 6.1.1 No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes con dilatación cervical utilizando el protocolo 1 o el protocolo 2 (p de ji cuadrado con corrección de Yates = 0.630).
- 6.1.2 Las dosis requeridas para conseguir la dilatación cervical variaron entre ambos protocolos, describiéndose una mediana de 5 contra 4 dosis, para el protocolo 1 (50 mcg de misoprostol) y el protocolo 2 (200 mcg de misoprostol), respectivamente (p de Mann-Whitney < 0.001)
- 6.1.3 Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia hospitalaria en ambas pautas de tratamiento describiéndose, en conjunto, más días para el protocolo 1 (p de Mann-Whitney < 0.001)
- 6.1.4 No se presentó complicaciones en ninguno de los casos.
- 6.1.5 No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de efectos adversos en ambos grupos (p = 0.706), solamente se observó que la dosis mayor del medicamento produjo un aumento del 38% de la probabilidad de padecer efectos adversos.

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Se recomienda de acuerdo a protocolos internacionales y tomando en cuenta resultados de esta investigación formular normas en el Departamento de Gineco-obstetricia del Hospital Roosevelt donde se establezca el uso y dosis de misoprostol para las diferentes indicaciones en Ginecología y Obstetricia.

VII. Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.
2. Cunningham Gary, Leveno Kenneth. et. al. Obstetricia de Williams, vigésimotercera edición. Pag 215-237.
3. Morin, LucieCargill, Yvonne M.Glanc, Phyllis et al. Ultrasound Evaluation of First Trimester Complications of Pregnancy, Journal of Obstetrics and Gynecology Canada , Volume 38 , Octubre 2016, Issue 10 , 982 – 988.
4. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, et al. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of a randomised controlled trials (miscarriage treatment (MIST) trial). British Medical Journal 2006; 332: 1235-1240.
5. FLASOG Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Manual de uso de misoprostol en obstetricia y ginecología tercera edición Mayo 2013.
6. Gippini Isabel, Díaz de Terán, Elisa et. Al. Análisis del valor del misoprostol en el tratamiento del aborto diferido, Progresos en Obstetricia y Ginecología , 2012; 55(3):101—107 Elsevier.
7. K. Singh, Y. F. Fong. Preparation of the cervix for surgical termination of the pregnancy in the first trimester. Human reproduction Update 2000, Vol.6, N°5 pp 442-448.
8. Meckstroth Karen, Darney Philips. Prostaglandins for first-trimester termination. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology. Volume 17, Issue 5, October 2003, pages 745-76.
9. Mariani Neto C, Leao EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. Rev Paul Med 1987;105:305-8.
10. M argulies M, Campos Pérez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor. Lancet 1992;339:64.

11. Muñoz H. Carta de Presidente SOCHOG a Presidente de Colegio Médico, Marzo, 2013.
12. FIGO, Misoprostol: dosis recomendadas 2012, actualización FIGO. Disponible en <http://www.figo.org/>. (Consultado 7 de diciembre de 2013).
13. OMS. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems, second edition 2012.132p. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth> (consultado el 7 de diciembre de 2013).
14. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121(2): 186-9.
15. Hidalgo Mario, Narváez P., Aedo S. Misoprostol en ginecología y obstetricia. *Rev. Obstetricia Ginecología. - Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2013; Vol 8 (3): 165-168.
16. Sussan M. Y., Nicole L. The Pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *Journal of Midwifery & Women's Health*. Volume 58, Issue 2, pages 133–144, March/April 2013.
17. Oi Shan Tang, Pak Chung Ho. Review article The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Pokfulam , Elsevier *Contraception* 74 (2006).
18. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1998;21:1509– 13.
19. Ganguly RP¹, Saha SP, Mukhopadhyay S, Bhattacharjee N, Bhattacharyya SK, Patra KK. A comparative study on sublingual versus oral and vaginal administration of misoprostol for late first and early second trimester abortion. *J Indian Med Assoc*. 2010 May;108(5):283-4, 286.

20. Tang OS, Chan CCW, Ng EHY, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Hum Reprod* 2003;18:2315.
21. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, et al. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1912-8. Epub 2007 May 8.
22. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103:866—70.
23. Aubert J¹, Bejan-Angoulvant T¹, Jonville-Bera AP. Pharmacology of misoprostol pharmacokinetic data, adverse effects and teratogenic effects. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Feb.
24. Castleman LD, Oanh KT, Hyman AG, Thuy le T, Blumenthal BD. Introduction of the dilation and evacuation procedure for second trimester abortion in Vietnam using manual vacuum aspiration and buccal misoprostol. *Contraception* 2006;74: 272–
25. Carlan SJ, Blust D, O'Brien WF. Buccal versus intravaginal misoprostol administration for cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:229–33.
26. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005; 71:22–5.
27. Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynaecol* 1999;93: 275–80.
28. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004;19:81–4.
29. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes. *Obstet Gynaecol* 2006;108:82–90.

30. Aronsson A, Ulfgren A, Stabi B, Stavreus-Evers A, GemzellDanielsson K. The effect of orally and vaginally administrated misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception* 2005;72:33–9.
31. O.S. Tang a,* , K. Gemzell-Danielsson b , P.C. Ho. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, S160–S167.
32. Errázuriz V Joaquín, Stambuk B Milena, Reyes Z Felipe, Sumar U Francisco, Rondini F-D Carlos, Troncoso R Fernando. Efectividad del tratamiento médico con misoprostol según dosis administrada en aborto retenido menor de 12 semanas. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2014 [citado 2018 Mar 04] ; 79(2): 76-80.

VIII. ANEXOS

ANEXO # 1

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*“Comparación entre 2 protocolos de dosis de Misoprostol como tratamiento
coadyuvante previo a realizar evacuación uterina en abortos menores a 12 semanas”*

REGISTRO N° _____ EDAD: _____ FECHA: _____

-Historia GO G _____ P _____ C _____ A _____ HV _____ HM _____

-Diagnostico: _____

-Dosis y vía de administración de misoprostol: 50ug cada 4 horas
200ug cada 4 horas

-Hora e inicio de l dosis _____

-Dosis requeridas para expulsión _____

-Fecha de AMEU _____

-Fecha de egreso _____

-Complicaciones _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “**Comparación entre 2 protocolos de dosis de Misoprostol como tratamiento coadyuvante previo a realizar evacuación uterina en abortos menores a 12 semanas**”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.