

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Eficacia de Misoprostol en pacientes con aborto retenido según  
edad gestacional en el Hospital Nacional Alberto Sabogal  
Sologuren, EsSalud, Callao.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL:

**MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTADO POR:

**FÁTIMA PARIONA VARGAS**

ASESOR:

**MC. SANTIAGO DIAZ RISCO**

CAJAMARCA - PERÚ

2017

## **DEDICATORIA**

A Dios, mi todo; porque sin Él, no hubiera llegado hasta este momento de mi vida; y sin Él no podría lograr mis objetivos y metas trazadas.

A mi madre María Isabel, por recibir todo su amor y su apoyo incondicional a lo largo de todas las etapas de mi vida; por sacrificar muchas cosas, a cambio de mi bienestar, mi felicidad, de darme lo mejor y por impregnarme muchos valores, los cuales me han permitido llegar a ser una persona con principios.

A mi padre Américo; que a pesar de las adversidades, también estuvo a mi lado, dándome su protección y cariño; además por ser mi paradigma de perseverancia, trabajo, dedicación y esfuerzo. Mi admiración por él es tan grande; la cual me instiga a buscar más, a querer más, a crecer más , a ser más.

A mis hermanos, por su apoyo y amor durante cada año de mi formación profesional.

A mis familiares en general; por impartir valores implantados, con los que me guie, crecí y he puesto en práctica a lo largo de mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios, por ser mi guía y mi motivo en cada momento de mi vida; por su inmensa gracia, que brindándome salud e inteligencia me ha permitido llegar hasta aquí.

A la Facultad de Medicina humana de la Universidad Nacional de Cajamarca, mi alma mater, así como a cada uno de mis docentes, quienes me impulsaron hacia la búsqueda del conocimiento día a día ; y además contribuyeron en la formación de mi carrera, cristalizando el anhelo de ser útil a la sociedad.

A los médicos asistentes y residentes del servicio de Ginecoobstetricia del HNASS-EsSalud, por permitirme afianzar mis conocimientos en el ámbito práctico y teórico.

A mi asesor M.C. Santiago Díaz Risco Risco y Co asesor M.C. Oswaldo Tipiani; quienes me condujeron, durante el proceso de esta investigación.

Al M.C. Antonio Grandez Urbina, Medico investigador en la Sociedad Científica de Urología, por su presencia incondicional, sus relevantes aportes, criticas, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación.

## ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCION

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS.	1
1.1. Definición y delimitación del problema	1
1.2. Formulación del problema.	1
1.3. Justificación de la investigación	2
2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	3
2.1. Objetivo general	3
2.2. Objetivos específicos	3
2.3. Objetivos secundarios	3
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.	
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.	4
2. BASES TEÓRICAS	9
2.1. CONCEPTO SOBRE ABORTO	9
2.1.1. Aborto	9
2.1.2. Etiología del aborto	10
2.1.3. Diagnóstico de aborto	12
2.1.4. Diagnóstico diferencial	15
2.1.5. Clasificación clínica del aborto	16
2.1.6. Manejo de aborto retenido o frustrado	17

2.1.7. Embarazo anembrionario, diagnóstico y evolución	17
2.1.8. Gestación no evolutiva	19
2.1.9. Criterios para el diagnóstico de aborto retenido	20
2.2. CONCEPTOS SOBRE MISOPROSTOL	20
2.2.1. Misoprostol	21
2.2.2. Mecanismo de acción	21
2.2.3. Contraindicaciones de Misoprostol	22
2.2.4. Vías de administración	22
2.2.5. Efectos secundarios y complicaciones	29
2.2.6. Efectos del Misoprostol sobre el aparato genital	30
2.2.7. Eficacia del tratamiento con Misoprostol	32
3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	33
CAPITULO III:	
HIPÓTESIS: FORMULACION DE HIPOTESIS Y DEFINICION DE VARIABLES	34
1. Formulación de hipótesis	34
2. Definición de variables	34
CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACION	
1. Tipo de estudio	35
2. Universo	35
3. Población de estudio	35
4. Tamaño Muestral	35
4.1. Asignación de la muestra	35
4.2. Calculo del tamaño de la muestra	36
5. Relación de Variables	37
6. Matriz de Operacionalización de las Variables	37
7. Procedimientos, Técnicas e Instrumentos	38
8. Análisis Estadísticos de Datos	38

CAPITULO V: RESULTADOS	40
CAPITULO VI: DISCUSION	54
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59
ANEXOS	64

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el Misoprostol es más eficaz cuando menor es la edad gestacional; en pacientes con aborto retenido del HNASS, EsSalud Callao durante el periodo: agosto 2016 - diciembre 2016

**Métodos:** Diseño retrospectivo, observacional, transversal, se incluyeron a gestantes con el diagnóstico ecográfico de aborto retenido; quienes recibieron misoprostol previo a la evacuación completa con LU. Se utilizaron las frecuencias de las variables establecidas, las medidas de tendencia central y de dispersión en las variables cualitativas; y pruebas de contraste hipótesis para el análisis bivariado.

**Resultados:** El 59,4%(n=79) correspondieron a gestación no evolutiva y 40,6%(n=54) correspondieron a gestación anembrionada. El tiempo promedio entre la primera dosis Misoprostol hasta el inicio de la expulsión del producto fue 6 +/- 2.18 horas. El 47,4%(n=63) de los pacientes, recibieron 400 ug vía vaginal más 400 ug vía oral de Misoprostol; y el 52,6% (n=70) 800 ug vía oral del mismo. El 12,8 % (n=17) de pacientes con aborto retenido fueron refractarias a la primera dosis de Misoprostol.

Se encontró una asociación significativa ( $P= 0,046$ ) de edad gestacional e intervalo de tiempo. El porcentaje de pacientes que responden con un intervalo de tiempo menor a 6 horas decrece conforme aumenta la edad gestacional; 6-7ss(67.6%), 7-8ss( 42.9%); 8-9 ss( 31.2% ), 9-10 ss(50%), >10ss ss(22.3%). Se identificó por tanto que existe una respuesta más rápida a una primera dosis de Misoprostol, mientras menor sea la edad gestacional.

**Conclusiones:** El Misoprostol es más eficaz, en pacientes con aborto retenido, que tienen menor edad gestacional; comparado con las de mayor edad gestacional.

**Palabras clave:** eficacia, Misoprostol, edad gestacional (fuente: DeCS BIREME)

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if Misoprostol is more effective when the gestational age is lower; in patients with retained abortion of HNASS, EsSalud Callao during the period: August 2016 - December 2016.

**Methods:** Retrospective design, observational, cross street, we included to pregnant with ultrasound diagnostic of missed abortion; who received misoprostol before to the complete evacuation with LU. We used the frequencies of the established variables, the measurements of central tendency and of dispersion in qualitative variables; and multiple test of contrast hypothesis for the bivaried analysis.

**Results:** 59,4 % (N=79) corresponded to nonviable pregnancy and 40,6% (n=54) corresponded to anembryonic pregnancy. The average time since the first dose misoprostol until the evacuation of the product begins was 6 +/-2.1, 8 hours. 47,4 % (n=63) of patients, were given 400 ug vaginally more 400 ug orally of misoprostol ; and 52,6% (n=70) were given a single oral dose of 800 ug oral . 12,8 % (n=17) of patients with missed abortion was refractory to the first misoprostol dose. A significant association (P = 0.046) of gestational age and time interval was found. The percentage of patients responding with a time interval shorter than 6 hours decreases with increasing gestational age: 6-7ss (67.6%), 7-8ss (42.9%); 8.9 sec. (31.2%), 9-10 sec. (50%), > 10 secs (22.3%). It was therefore identified that there is a faster response to a first dose of Misoprostol, the lower the gestational age.

**Conclusions:** Misoprostol is more effective in patients with missed abortion who have a lower gestational age; Compared with those of greater gestational age.

**Key words:** efficacy, misoprostol, gestational age (source: DeCS BIREME)



## INTRODUCCIÓN

El 20% de gestaciones terminarán en aborto espontáneo(15,23); existen diversas maneras de clasificar el aborto, en esta oportunidad nos enfocaremos en el manejo del aborto retenido: nosotros consideramos aborto retenido a la retención en la cavidad uterina de un embarazo anembrionado (saco gestacional de DMSG>25 mm sin embrión) o de una gestación no evolutiva (embrión con LCC> 5-6mm sin actividad cardíaca.(23,34,35,36)

Existen alternativas de tratamiento desde el manejo quirúrgico, el manejo médico con misoprostol y hasta un manejo expectante. En los últimos estudios, se ha demostrado que el manejo médico es tan eficaz como el manejo quirúrgico en gestaciones no evolutivas y anembrionadas.

Un cérvix duro y firmemente cerrado es la principal causa de complicaciones durante el legrado, para la evacuación de restos endouterinos. Se han utilizado diversos métodos para lograr una dilatación adecuada previo legrado uterino.

El efecto del Misoprostol sobre el cérvix y la contractilidad uterina son cruciales para una inducción exitosa. Se dice que basta de un promedio de 3 horas para que el cérvix se ablande y dilate suficientemente para la realización de una evacuación uterina completa, disminuyendo así los riesgos y morbilidad del procedimiento quirúrgico; así como el tiempo del tratamiento.(3,26)

Existen diversos estudios con respecto al mecanismo, el tiempo de acción la biodisponibilidad, los efectos adversos en cuanto a la cantidad de dosis y vía de administración, de todas se supone que 800 ug vía vaginal ha demostrado ser la más eficaz; encontrándose así en varios protocolos de guías clínicas.(3,23, 26,43)

En nuestro país, los métodos para el manejo de aborto retenido han sido generalmente limitados; por consiguiente en la gran mayoría de servicios de ginecobstetricia, tales como el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren aún prevalece como primera línea el tratamiento clásico consistente en dilatación con posterior legrado uterino.

Por no existir estudios de la eficacia del misoprostol (como “madurador cervical” previo al tratamiento quirúrgico del aborto retenido) de acuerdo a la edad gestacional, se decidió realizar este estudio

## CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1. El problema científico

#### 1.1 Definición y delimitación del problema.

**Definición del problema:** Un cérvix duro y firmemente cerrado es la principal causa de complicaciones durante el legrado, para la evacuación de restos endouterinos, y el empleo de prostaglandinas ha demostrado ser útil para prevenir dichas complicaciones. El Misoprostol (un análogo de la PGE1) ha demostrado ser un agente eficaz en la maduración cervical previa al legrado y por lo tanto en la reducción en la incidencia de dichas complicaciones (4).

El primer informe acerca del uso de Misoprostol como predilatador antes del legrado fue registrado por Edwards en un estudio sobre 595 mujeres. Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios para valorar su utilidad con este fin (4).

**Delimitación del problema:** Pacientes con diagnóstico de aborto retenido en el HNASS, EsSalud, Callao; periodo entre Agosto 2016 y Diciembre 2016

#### 1.2. Formulación del problema.

¿Es mayor la eficacia del Misoprostol, cuando es menor la edad gestacional; en pacientes con aborto retenido del HNASS, EsSalud Lima?

### **1.3. Justificación de la investigación.**

Esta investigación se justifica teniendo en consideración que: existen estudios acerca de la eficacia del Misoprostol en el aborto terapéutico con relación a la edad gestacional. En estos estudios se encontró que, la eficacia del Misoprostol es inversamente proporcional con la edad gestacional. (31, 41,42).

En nuestro país, los métodos para terminar las gestaciones en los casos de gestaciones no evolutivas y anembrionada han sido generalmente limitados; por consiguiente en la gran mayoría de servicios de ginecobstetricia tales como el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren aún prevalece como primera línea el tratamiento clásico consistente en dilatación con posterior legrado uterino.

Por no existir estudios de la eficacia del misoprostol (como “madurador cervical” previo al tratamiento quirúrgico del aborto retenido) de acuerdo a la edad gestacional, se decidió realizar este estudio

Todos los resultados serán beneficiosos para el Departamento de Gineco-obstetricia, ya que servirá para generar cambios en las practicas clínicas y usos de misoprostol con respecto a abortos retenidos con poca edad gestacional, implementar un plan de control y estructuración de una ficha control para poder establecer bases de datos para estudios posteriores. Además servirá como un antecedente para estudios prospectivos.

## **2. Objetivos de la investigación.**

### **2.1. Objetivo general.**

1. Determinar si el Misoprostol es más eficaz cuando menor es la edad gestacional; en pacientes con aborto retenido del HNASS, EsSalud Callao durante el periodo: agosto 2016 - diciembre 2016

### **2.2. Objetivos específicos.**

2. Determinar si , el intervalo de tiempo entre el inicio de la primera dosis de Misoprostol hasta la expulsión parcial del producto varía, según la edad gestacional,
3. Determinar si la refractariedad a primera dosis Misoprostol varía según la edad gestacional

### **2.3. Objetivos secundarios.**

4. Determinar la edad promedio de pacientes con aborto retenido
5. Determinar la edad gestacional promedio de las gestantes con aborto retenido.
6. Determinar si: el intervalo de tiempo entre el inicio de la primera dosis de Misoprostol hasta la expulsión parcial del producto; depende del tipo de aborto retenido y de la dosis utilizada de Misoprostol.
7. Determinar si: la refractariedad a una primera dosis Misoprostol; varía según el tipo de aborto retenido y según la dosis utilizada de Misoprostol.

## CAPITULO II: MARCO TEORICO

### 1. Antecedentes del problema.

#### Contexto Nacional

**Beizaga, (2009)**.realizó un trabajo de investigación en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital PNP con 540 pacientes, las cuales tenían el diagnostico de aborto retenido. De ellas, el 41.3% (223) correspondió a aborto frustrado, 58.7% (317) a gestación no evolutiva, el 66.4% fueron multíparas, el 49.1% se encontró entre la edad gestacional de 5-7 semanas, las deposiciones liquidas fueron el efecto indeseado más frecuente (8.3% y 11%), el tiempo de acción fue de 5-6 horas en el 87.4% y 94.1%; respectivamente. Demostrando así que el Misoprostol utilizado en una dosis de 800 mcg vía vaginal o combinando cualquiera de las dos vías (vía vaginal-oral; vía vaginal-sublingual), tiene eficacia comprobada, además de presentar muy bajo porcentaje de efectos colaterales, es de fácil administración, bajo costo (5).

**Enciso, (2013)** Realizó una investigación para establecer la efectividad y utilidad del Misoprostol como tratamiento médico de primera línea en los casos de aborto incompleto precoz en el Hospital Nacional Dos de Mayo. El número total de abortos en su estudio fue 496, de los cuales 322 (65%) fueron abortos incompletos que cumplían los criterios para el tratamiento médico, solo 111(34%) recibieron tratamiento médico con Misoprostol de 600 mcg. vía oral una sola dosis, a los cuales se les realizó seguimiento al 7<sup>mo</sup> día y al 14<sup>vo</sup> día para demostrar la efectividad del Misoprostol, siendo efectivo con el 86% de pacientes y 14% no fue efectivo los cuales terminaron al 81% en Aspiración Manual Endouterina (AMEU), 9% en Examen Bajo Anestesia (EBA) más Legrado Uterino (L.U). Los efectos secundarios del Misoprostol fueron 41%(46 dolor cólico, 31%(34) náuseas y vómitos, el 12%(13)

sangrado vaginal, el 10%(11) fiebre y escalofríos, 6% diarrea. Concluyendo así que, el Misoprostol es un fármaco útil, de probada efectividad en el tratamiento de aborto incompleto, proporcionando adecuados beneficios en relación al tratamiento quirúrgico (6).

**Ramón, (2012)** Realizó una investigación cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del Misoprostol en aborto frusto y gestación anembrionada comparando la vía de administración vaginal-oral y vaginal sublingual en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Sergio Bernales entre Enero y Diciembre del 2009. De sus 230 casos estudiados, el 65.2% fueron aborto frusto (150 casos) y el 34.8% correspondieron (80 casos) a gestación anembrionada. Concluyendo, que el tiempo de evacuación se presentó en un mayor porcentaje (66.7%) en un tiempo de 6 horas en aborto frusto, lo mismo que para la gestación anembrionada en (68.1%). Entre las complicaciones más frecuentes que encontró fue diarrea; 23.3% (35 casos) en aborto frusto y 22.5% (18 casos) en gestación anembrionada y en menor caso tenemos fiebre y vómitos en cada grupo. La dosis con la que obtuvo una mayor eficacia (maduración cervical 8 mm) fue la vía fondo de saco vaginal más vía oral en dosis de 200 ug + 600 ug. Obteniendo un 60% de eficacia para el aborto frusto y un 56.25% para gestación anembrionada (7).

**Callupe, (2013)** Realizó en el Hospital María Auxiliadora un estudio comparativo, entre 400 y 800 mcg de Misoprostol vaginal para la preparación cervical antes de la aspiración endouterina. De donde obtuvo, que la dilatación cervical fue adecuada en el 97,5% de las pacientes que recibieron 400 µg. de Misoprostol, y en el 100% de las pacientes que recibieron 800 µg. sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), además encontró que el dolor fue menos intenso, así como el sangrado menor en pacientes que recibieron 400 µg. de Misoprostol ( $p < 0.05$ ). Concluyó que; la administración de 400 µg. de Misoprostol, administrados 3 horas antes de la aspiración manual endouterina (AMEU), es igual de efectivo que la

administración de 800 µg administrados 6 horas antes del mismo; y que el dolor insoportable y el sangrado vaginal es menos frecuente cuando se administra 400 µg. de Misoprostol (8).

En los estudios de **Pacheco (2011)** Sobre Eficacia y Seguridad de dos dosis comparados de Misoprostol (600 y 800 mcg de Misoprostol vía vaginal), en manejo de gestación no evolutiva de pacientes del Hospital de Apoyo III Sullana, se señala que: El tiempo de latencia fue de  $3,78 \pm 0,91$  horas en el grupo de 800 mcg, y  $7,39 \pm 2,95$  horas en el de 600 mcg ( $p < 0,01$ ). Se observó un porcentaje de evacuación del producto de 75,6% en el grupo de 800 mcg, frente a 53,3% en el grupo de 600 mcg ( $p < 0,05$ ). Además, el 95,6 % de casos en el primer grupo (800 mcg), presentó efectos colaterales; y sólo un 75,6 % en el segundo grupo (600 mcg), predominando en éste escalofríos, dolor pélvico y deposiciones líquidas. Así concluyó que; el Misoprostol a dosis de 800 mcg, mostró mayor efectividad en cuanto a porcentaje de expulsión del producto, cuando se comparó con 600 mcg, en gestaciones no evolutivas (9).

### **Contexto Internacional**

**El estudio de Estrada (2015)** sobre eficacia del Misoprostol en embarazo anembrionario en el Hospital Nacional Regional de Escuintla; conformado por 52 pacientes de los cuales, 26 con diagnóstico de embarazo anembrionario menor de 13 semanas de gestación, señala que con la administración de dosis iguales =>600mcg. , vía sublingual, tuvieron evacuación completa 21(81%) y por vía endovaginal 16(62%) para un total de 37(71%). No evacuaron por ninguna de las dos vías de administración 15(29%). Por lo que fue evidente la eficacia del Misoprostol para la evacuación completa, sobre todo cuando se administró por vía sublingual (10).



En el estudio de **Errazuriz, Stambuk , Reyes y Sumar (2014)**, en la Unidad de Gestión Clínica de la Mujer y el Recién Nacido del Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile , se evaluó la necesidad de dilatación mecánica post maduración cervical con Misoprostol y la tasa de perforación uterina post legrado, utilizando diferentes dosis de Misoprostol en pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor a 12 semanas la necesidad de dilatación mecánica fue significativamente mayor en el grupo que recibió 100 ug de Misoprostol al comparado con el de 200 ug, 400 ug ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a perforación uterina. En este trabajo se señala que; en el aborto retenido menor a 12 semanas, la necesidad de dilatación mecánica post maduración cervical, es menor si se utiliza 200 o 400 mcg de Misoprostol, sin diferencias en la tasa de perforación uterina (11).

**Arreaga y Rodríguez (2010)** Realizaron una investigación en Bogotá (Colombia), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del Misoprostol frente al Metotrexato más Misoprostol para el manejo médico de pacientes con aborto retenido o embarazo anembrionado,

Un total de 52 pacientes fueron aleatorizadas al grupo de terapia combinada y 66 al grupo de monoterapia. 92% de las pacientes en el grupo de Misoprostol más Metotrexato presentaron aborto completo por ecografía frente a 86% de las pacientes en el grupo de Misoprostol ( $p=0,24$ ). Por otro lado, dos de las pacientes del grupo de terapia combinada (6%) requirieron dosis de rescate en comparación con cinco en el grupo de Misoprostol (11%), ( $p=0,348$ ). De igual modo, tres pacientes requirieron legrado uterino obstétrico en el grupo de terapia combinada frente a cinco pacientes en el grupo de monoterapia con Misoprostol ( $p= 0.69$ ). Los resultados permitieron concluir que, en el manejo médico del aborto retenido o embarazo anembrionado menor a 63 días, la monoterapia con una dosis de 800

mcg de Misoprostol intravaginal no mostro diferencias significativas en comparación con un esquema de terapia combinada con Metotrexato y Misoprostol (12).

**EL estudio de Illescas (2010)** en el departamento de Ginecología del Hospital Vicente Corral Moscoso-Cuenca, cuyo objetivo de este estudio fue comparar con cuál de las vías de administración del Misoprostol (oral vs. vaginal) para la maduración cervical en éstas pacientes fue la más adecuada en cuanto a velocidad de la acción (maduración cervical más rápida) y disminución de los efectos adversos del medicamento según la vía de administración. Según Lo observado en ésta investigación fue: que al administrar Misoprostol oral se produce una maduración cervical mucho más rápida (en 4 a 8 horas el 100%) comparado con la administración del Misoprostol vaginal (en 4 a 8 horas el 50%). Este resultado fue clínicamente significativo. En cuanto a los efectos colaterales el sangrado fue moderado en el 45% al administrar Misoprostol Oral- vs. Misoprostol Vaginal, el dolor abdominal se evidenció que fue moderado en un 47% de las pacientes que recibió Misoprostol Oral. La náusea (34%), vómito (6,8%) y fiebre (6.8%) fue mayor en el grupo que recibió Misoprostol Vaginal. La diarrea y cefalea (9,1%) fueron evidenciados en igual porcentaje en las pacientes que recibieron Misoprostol Oral y Misoprostol Vaginal.

Según los resultados de esta investigación el Misoprostol oral es el método de elección para la maduración cervical en pacientes con aborto diferido (13).

En un estudio realizado por **Micolta (2012)** en el Hospital Provincial Docente de Riobamba-Ecuador; se señala que: el 88 % de las pacientes administradas de Misoprostol, el 31.62 % perteneció a las edades de 19-23 años; el 39 % con aborto diferido y el 45 % con aborto incompleto; el 96.5 % presentó maduración cervical; el tiempo de latencia fue de 5-8 horas en el 88.2 %; en el 84.5 % no existieron efecto secundario; el sangrado vaginal fue escaso en el 58.19 %; el 38 % tuvo una edad

gestacional de 11-20 semanas; el 65 % de pacientes fueron nulíparas. Por tanto, se concluyó que la dosis de 800 mcg de Misoprostol por vía vaginal causa cambios cervicales efectivos, ya que ha mostrado una efectividad y seguridad promedio alta, con una frecuencia relativamente aceptable de efectos secundarios que según lo reportado son leves y transitorios (14).

## 2. BASES TEÓRICAS.

### 2.1. CONCEPTO SOBRE ABORTO:

**2.1.1. Aborto:** Se define como aborto a toda interrupción espontánea o provocada del embarazo antes de las 20 semanas de gestación con un peso del producto inferior a 500 gr (15,).

- **Abortos espontáneos:** Se producen sin la intervención de circunstancias que interfieran artificialmente en la evolución de la gestación y cuya frecuencia se estima en 20% (15,44).
- **Abortos inducidos:** es la interrupción médica o quirúrgica del embarazo antes de la viabilidad fetal. Se clasifican en: **Aborto terapéutico** donde existen indicaciones médicas para la interrupción prematura del embarazo así como la descompensación persistente, la vasculopatía hipertensiva avanzada, el carcinoma invasor de cérvix, malformación congénita incompatible con la vida; y el **Aborto Programado** (voluntario) en donde la interrupción del embarazo es por solicitud de la mujer mas no por razones médicas (16).

### 2.1.2. Etiología del aborto espontáneo:

Más del 80% de los abortos espontáneos ocurren en las primeras 12 semanas del embarazo y en menos de la mitad es consecuencia de anomalías cromosómicas (16).

- **Causas Genéticas:** En mujeres mayores de 40 años existe un riesgo mayor de aborto espontáneo, alrededor del 45%, la mayoría ocurre antes de las 8 semanas. Una forma frecuente de expresarse es el huevo anembrionado (17).

**Trisomía Autosómica:** Por la disyunción del cromosoma 16, 21 u 22. Causa determinante del 60% de los huevos anembrionados. Están relacionadas con la edad materna, en especial los cromosomas 16 y 22 (17).

**Triploidia:** La causa más frecuente es la doble fecundación de un óvulo. Se observa en un 15 a 20% de abortos de causa cromosómica. Puede expresarse como huevo anembrionado o por malformaciones fetales (onfalocele, sindactilia, paladar hendido) (17).

**Monosomía del Cromosoma X:** Por la disminución del cromosoma X en la meiosis de cualquiera de los padres o por pérdida de un cromosoma X en la fertilización.

**Tetraploidia:** Recuento de 92 cromosomas por falta de división citoplasmática después de la división cromosómica de las células germinales (17).

- **Anomalías anatómicas y malformaciones uterinas:**

Dentro de las principales son:

**Miomas Submucosos o Intramurales:** Pueden ser causa de aborto a través de una alteración de la irrigación del endometrio o por reacción inflamatoria en el sitio de implantación. (17).

**Incompetencia Cervicouterina:** Dilatación indolora del cérvix en el segundo trimestre por alteración en la resistencia del orificio interno del cuello, asociado a anomalías congénitas del útero o traumatismos del cérvix secundarios a partos con desgarros o maniobras de dilatación y conizaciones (16).

- **Causas inmunológicas:**

Las causas principales son:

**Anticoagulante Lúpico, Anticuerpos Anticardiolipinas:** Inhiben a la síntesis de prostaciclina provocando vasoconstricción y agregación plaquetaria con micro trombosis secundaria, produciendo aborto precoz (18).

- **Daños por sustancias químicas o radiación. tabaco, alcohol:** las sustancias químicas o tóxicas en etapas iniciales de la embriogénesis no producen alteraciones directas e indirectas del embrión, sino mutaciones letales que en una etapa posterior se harán evidentes produciendo abortos (16).

- **Anomalías endocrinas:**

Las causas principales son:

**Deficiencias del cuerpo lúteo:** secreción insuficiente de progesterona en el cuerpo amarillo de la placenta (16).

### **Hipo o Hipertiroidismo**

**Diabetes mellitus:** el control inadecuado de la glucemia ocasiona un aumento extraordinario en el índice de abortos (16).

- **Infecciones:**

Algunas infecciones son causadas poco comunes de aborto en mujeres como la Várices, Parvovirus, Sarampión, Toxoplasmosis, Herpes Simple, Chlamydia Trachomatis (17).

#### **2.1.3. Diagnóstico de aborto:**

El diagnóstico del aborto es fundamentalmente clínico, apoyado de la ultrasonografía. Se describen clásicamente varias etapas en la evolución del aborto espontáneo (19):

- **Amenaza de aborto:** Presencia de metrorragias y/o contracciones uterinas más o menos dolorosas en una gestación intrauterina, antes de las 22 semanas, y sin presencia de modificaciones cervicales (19).
- **Aborto en curso:** El útero se palpa de tamaño acorde a la edad gestacional, el cuello se encuentra permeable y a través de él se pueden palpar partes fetales o restos ovulares, persistencia de contracciones uterinas que pueden ser más dolorosas que una amenaza de aborto y la presencia de sangrado genital (17). Existen rotura franca de las membranas que se manifiesta por la expulsión de líquido amniótico en presencia de dilatación del cuello uterino (20).
- **Aborto inminente:** Dolor más intensos y sostenidos, hemorragia más abundante, con coágulos, se lo define como aborto inevitable cuando comienza a producirse dilatación progresiva del cérvix (19).

- **Aborto incompleto:** la paciente ya no tiene contracciones uterinas dolorosas o estas son mínimas, el útero se palpa de un tamaño menor que el que corresponde a la edad gestacional, hay sangrado moderado o severo, el cuello esta permeable y a veces se puede palpar restos en el canal cervical, dentro del útero pueden quedar feto y restos de placenta o sobresalir de manera parcial a través del orificio cervical dilatado (19).
- **Aborto completo:** El huevo es expulsado de forma completa, después de lo cual desaparecen las contracciones uterinas dolorosas y el sangrado disminuye a una cantidad menor que una regla. El útero se encuentra de tamaño normal o levemente aumentado, el cuello puede estar abierto, entreabierto o cerrado (16).
- **Aborto diferido o retenido:** aborto caracterizado por la retención en la cavidad uterina, de un embrión o feto muerto (incluyendo el embarazo amenbrionado) o la detención de la progresión normal del embarazo, puede acompañarse o no de sangrado variable (20). La paciente, en su mayoría, no presenta síntomas; las alteraciones genéticas son las principales causas de este tipo de aborto (17).

Son criterios ecográficos para el diagnóstico de Aborto diferido la presencia de un saco gestacional con una longitud mayor de 15 mm en una ultrasonografía transvaginal, o de 25 mm de diámetro mayor en una ultrasonografía abdominal, sin embrión ni saco vitelino en su interior o con embrión (LCC>7mm) sin actividad cardiaca. Se ha descrito una baja de la velocidad del flujo (Doppler) en el saco vitelino y en el espacio intervelloso como diagnostico precoz de aborto diferido (33,34,44).

- **Aborto séptico:** Infección de causa obstétrica que cursa con fiebre (temperatura de 38° C o más) antes, durante o después del aborto espontáneo o provocado acompañada de otros signos como dolor uterino, mal olor o pus (20).
- **Aborto terapéutico:** Terminación médica o quirúrgica del embarazo para prevenir lesiones graves o permanentes en la mujer embarazada. Cuando hay riesgo grave para la vida de la madre, riesgo de una enfermedad de origen genético o congénito grave y para salvaguardar la salud física o mental de la madre cuando estas están amenazadas por el embarazo o por el parto (20).
- **Aborto recurrente:** Pérdida repetida de la gestación aborto recurrente: es la pérdida espontánea en dos o más ocasiones de manera secuencial o alterna (20).
- **Aborto frustrado:** Existe retención del embrión o feto después de su muerte durante un periodo de cuatro semanas (21).
- **Aborto inseguro:** El aborto provocado en condiciones de riesgo es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquel procedimiento realizado para terminar un embarazo no deseado practicado por personas que carecen de las calificaciones necesarias o practicado en un ambiente sin las mínimas condiciones de seguridad médicas, o ambos (20).



#### **2.1.4. Diagnóstico diferencial:**

Dentro de las causas gestacionales con embarazo ectópico y mola hidatiforme, y causas no gestacionales con cervicitis, pólipos, neoplasias de cérvix (35).

### 2.1.5. Clasificación clínica del aborto:

Tipo	Datos Clínicos
<b>Amenaza de aborto</b>	Amenorrea secundaria. Prueba de embarazo positiva (BHCG cuantitativa). Presencia de vitalidad fetal. Sangrado uterino de magnitud variable. Dolor tipo cólico en hipogástrico de magnitud variable. Volumen uterino acorde con amenorrea sin dilatación cervical evidente.
<b>Aborto inevitable</b>	Volumen uterino igual o menor que lo esperado por amenorrea. Sangrado uterino abundante o ruptura de membranas con pérdida de líquido amniótico. Puede haber o no dilatación cervical.
<b>Aborto incompleto</b>	Expulsión parcial del producto en concepto. Sangrado uterino y dolor tipo cólico de magnitud variable. Dilatación cervical evidente y volumen no acorde con amenorrea.
<b>Aborto en evolución o Aborto inminente</b>	Expulsión inminente del tejido ovular. Dolor tipo cólico progresivo en intensidad y frecuencia. Volumen uterino menor que lo esperado por amenorrea. Sangrado uterino persistente de moderada cantidad. Dilatación el cierre del orificio cervical.
<b>Aborto completo</b>	Expulsión completa del producto de la concepción. Disminución del sangrado uterino y del dolor. Es frecuente el cierre del orificio cervical.
<b>Aborto diferido o huevo muerto retenido</b>	la retención en la cavidad uterina, de un embrión o la detención de la progresión normal del embarazo( gestación no evolutiva y gestación anembrionada)
<b>Aborto séptico</b>	Puede presentarse en cualquiera de las formas clínicas del aborto. Existe escurrimiento intrauterino de secreción hematopurulenta a través del cérvix con olor fétido. Presencia de fiebre sin ningún otro sitio clínicamente evidente de infección. Hipersensibilidad supra púbica, dolor abdominal-pélvico a la movilización del cérvix y útero. Alteraciones del estado general.

Fuente: (20)

### **2.1.6. Manejo del aborto retenido:**

Hospitalizar por Consulta Externa o Emergencia cuando la paciente tiene exámenes auxiliares completos. (19)

Con orificio cervical cerrado, se recomienda iniciar maduración cervical con prostaglandinas Misoprostol vía vaginal; y realizar el procedimiento al inicio del sangrado y /o expulsión del producto. El Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren aplica la guía clínica práctica del MINSA :

- Embarazo menor o igual a 12 semanas: maduración cervical con Misoprostol 800 mcg Stat en fondo de saco vaginal y después de aproximadamente 6 horas, se procederá con la dilatación y aspiración manual endouterina (Jeringa Karman) o legrado uterino (19, 37).
- Embarazo mayor a 12 semanas: hospitalización para maduración cervical e inducción con Misoprostol vaginal y luego de la expulsión del producto, someter a legrado uterino en sala de operaciones. Mantener vía endovenosa permeable con Cloruro de sodio al 9 % x 1000 cc (19, 37).

Sin embargo; durante este estudio para la maduración cervical, el misoprostol se administró como: dosis única de 800 ug vía vaginal de misoprostol o dosis simultánea (400 ug vía oral con 400 ug vía vaginal).

### **2.1.7. Embarazo anembrionario, diagnóstico y evolución:**

El embarazo anembrionado o huevo anembrionado es un problema muy frecuente. El 50% de las pérdidas del embarazo durante el primer trimestre están asociadas a esta causa (36).

El embarazo anembrionado es un óvulo que es fertilizado y que luego de implantarse en la cavidad uterina, se desarrolla únicamente el saco gestacional pero sin desarrollarse el embrión en su interior. Un saco gestacional vacío con diámetro medio  $\geq 25$  mm y saco vitelino ausente con diámetro medio de saco gestacional  $\geq 20$  mm fueron los mayores umbrales y las estimaciones más precisas de especificidad para el diagnóstico ecográfico de una gestación anembrionaria (23,38).

Antes del mes posterior al diagnóstico, se inicia espontáneamente el mecanismo de expulsión en la mayoría de los casos. En aquellos casos en donde no se ha expuesto en forma espontánea y completa es necesario un legrado uterino. (39).

El saco gestacional: se caracteriza por la presencia de un doble halo (reacción decidual y corial), debe observarse al final de la 4<sup>ta</sup> semana (2 a 8 mm) (23).

Cuando hay presencia de Saco gestacional, la subunidad Beta supera las 250 mu/ml y debe verse siempre cuando se la encuentra 1000- 1500 mu/ml; mientras que el embrión debería verse siempre y cuando la BHCG sea mayor 2400 mu/ml (24).

La presencia de vitelino se puede observar por ultrasonografía vaginal cuando el saco gestacional mide 10 – 15 mm DMSG (Diámetro Medio Saco Gestacional) y obligatoriamente cuando mide más de 15 mm (34,35).

El embrión puede visualizarse al final de la 5ta semana pero siempre deberá visualizar en presencia de un saco gestacional de 20 mm de DMSG (33,34,35).

El DMSG solo tiene valor hasta la aparición del embrión. En adelante la LCN (Longitud Céfalo Nalgas) será el marcador de edad gestacional y viabilidad (23).

#### **2.1.8. Gestación no evolutiva:**

Se define embarazo viable intrauterino cuando hay presencia de saco gestacional más embrión con actividad cardíaca, la cual se asocia hasta un 97% con embarazo exitoso y una tasa de aborto de 3 a 5% (40).

La actividad cardíaca está presente en embriones normales antes de que pueda ser detectada en la ecografía. Existen variaciones en el tipo y frecuencia del equipo de ultrasonido, características anatómicas maternas (obesidad, fibromas coexistentes, versión uterina) y en la agudeza visual de los observadores. (25).

Se considera una gestación no evolutiva cuando se evidencia en ecografía un embrión de más de 6-7 mm de LCN con ausencia de actividad cardíaca. (23, 33,34, 35).

Teóricamente la actividad cardíaca puede ser evidente cuando el embrión mide 2 mm. Sin embargo en aprox. 5 a 10% de embarazos evolutivos no se visualizan hasta después de los 4 mm. Por tanto la ausencia de actividad cardíaca en embriones de 3 mm o menos es no diagnóstica y puede justificar el estudio de seguimiento en 5-7 días. (23, 25)

El término embarazo de localización indeterminado (PUL) se utiliza cuando no hay evidencia de gestación con ultrasonido pero la BHCG es

positiva, y puede corresponder a: Embarazo precoz, embarazo ectópico y PUL no evolutivo (23).

Los términos utilizados para definir los embarazos no evolutivos diagnosticados por ultrasonido son muy variados y están influenciados por la terminología clínica clásica desde antes del uso de la ecografía (23).

#### **2.1.9. Criterios para el diagnóstico de aborto retenido:**

El diagnóstico definitivo de embarazo Intrauterino viable (aborto retenido) se puede hacer en base a cualquiera de los siguientes criterios:

- a) La ausencia de actividad cardíaca embrionaria en un embrión con longitud cráneo-caudal superior a 5-7 mm (33, 34,25).
- b) La ausencia de un saco vitelino, cuando el diámetro del saco es mayor de 15 mm (23).
- c) La ausencia de un polo embrionario cuando el diámetro medio saco (promedio de los diámetros medidos en cada uno de los tres planos ortogonales) es mayor que 25 mm, medida transabdominal o mayor que 15- 18 mm mediante la técnica transvaginal (34,35).

## **2.2. CONCEPTOS SOBRE MISOPROSTOL**

### **2.2.1 Misoprostol**

Es una prostaglandina sintética semejante en su estructura a la PGE1. A mediados de la década del 80, el Misoprostol pasó a ser utilizado también en ginecología u obstetricia, después de ser introducido comercialmente para situaciones de dispepsia. Por su estabilidad térmica, puede ser almacenado en forma segura a temperatura ambiente, y presenta menor riesgo de efectos colaterales. Al ser comparado con las prostaglandinas naturales, su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquier otra prostaglandina (26).

### **2.2.2. Mecanismo de acción**

Se han identificado receptores de prostaglandinas en el cérvix que produce PGE1, PG1 y PGF1, con un aumento cerca del embarazo a término. El uso de PGE1 a nivel del cérvix causa (26):

1. Disminución de la concentración de colágeno. La capacidad del compuesto para aumentar la actividad de la colagenasa.
2. Regular la actividad de los fibroblastos cervicouterinos, y por lo tanto controlan las propiedades biofísicas y bioquímicas de la matriz extracelular. Siendo capaces de incluir la producción de ácido hialurónico, aumentado la hidratación y modificación de la composición de glucosaminoglucanos-proteoglucanos.
3. Pueden actuar como agentes quimiotácticos al promover la infiltración de leucocitos y macrófagos en el estroma cervicouterino. Estas células inflamatorias son la fuente de enzimas de

fragmentación específicas que causan cambios en la matriz extracelular vinculados con la maduración.

### **2.2.3. Contraindicaciones de Misoprostol**

1. Absolutas: Hipersensibilidad a PG, EIP aguda, cesárea clásica previa, alteraciones graves de la función respiratoria, hepática o renal, placenta previa total (26).
2. Relativas: Asma, HTA grave, DM descompensada, epilepsia, glaucoma, cicatrices uterinas previas, anemia de células falciformes (26).

### **2.2.4. Vías de administración**

Algunas mujeres prefieren vías diferentes a la vagina. En estos casos se puede usar la vía oral como alternativa de eficacia equivalente a la vía vaginal, a pesar de que tiene más riesgos de efectos secundarios como reacciones gastrointestinales (náuseas y vómitos), así como escalofríos e hipertermia con más frecuencia que con la administración vaginal. Estos efectos son de corta duración y bien tolerados por las pacientes (26).

#### **1. Vía Oral:**

Cuando el Misoprostol es administrado por vía oral, su absorción es rápida y extensa (88%). Los primeros estudios se concentraron en las propiedades farmacocinéticas después de la administración por vía oral, donde el medicamento se absorbe rápidamente y casi completamente desde el tracto gastrointestinal. Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y la cantidad de su absorción gástrica. Además, el fármaco pasa por un metabolismo de primer paso hepático extenso y rápido (desesterificación) para formar el ácido



misoprostol; posteriormente es metabolizado en los otros tejidos corporales (26).

Luego de la administración de una dosis única de 400 µg. de Misoprostol oral, el nivel plasmático aumenta rápidamente y alcanza su pico máximo entre los 12,5 y los 60 minutos después de la administración (promedio 30 minutos), disminuyendo rápidamente hasta 120 minutos y permanece en niveles bajos posteriormente (26).

Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación a los 8 minutos de administración y alcanza la máxima intensidad con casi 26 minutos, se observó contractilidad uterina en menos del 40% de las mujeres durante el periodo de observación de cuatro horas, considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos del medicamento, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 o 3 horas, cuando se administra por la vía oral (26).

El Misoprostol administrado por la vía oral logra una rápida y amplia metabolización en mayor proporción a nivel del hígado, a través del primer paso, en cuyo órgano presenta una desesterificación para ser derivado a ácido misoprostol, principal metabolito activo. Debe resaltarse que el misoprostol no logra inducir ni inhibir el sistema enzimático a nivel hepático, el cual es el responsable del metabolismo de la mayoría de los medicamentos (citocromo P-450) así como no altera la irrigación sanguínea del hígado (26).

a. **Absorción (26):**

- Es rápida y muy eficiente (88%)
- Puede estar disminuida por presencia de alimentos y el uso frecuente de antiácidos.

b. **Metabolismo (26):**

- Posee un metabolismo complejo, con un primer paso a nivel hepático.
- Eliminación por la vía urinaria en un 74% y por la vía fecal en un 15%.
- Una pequeña cantidad se elimina por leche materna. Se recomienda postergar la lactancia materna hasta después de 6 horas de la administración del medicamento.

c. **Concentración plasmática (26):**

- Los más altos niveles sanguíneos se obtienen entre 12 y 60 minutos después de la toma.
- La concentración más baja se detecta en sangre 120 minutos después de la toma.
- La vida media de su principal metabolito, al ácido Misoprostol, es de 20 a 40 minutos.

d. **Efecto terapéutico**

- El tono uterino inicia su elevación 8 minutos después de la toma, aproximadamente y alcanza su máximo nivel terapéutico alrededor de los 26 minutos luego de la ingesta (26).

## **2. Vía Vaginal:**

La biodisponibilidad del Misoprostol, por la vía vaginal, es tres veces mayor que cuando se usa por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de Misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos y declina lentamente, llegando hasta un 61% de nivel máximo a los 240 minutos después de la administración por esta vía. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta 6 horas después de la administración. Además, cuando al medicamento aplicado vía vaginal se le añade agua, los niveles séricos permanecen más elevados hasta 6 horas después de la administración, lo que sugiere que la absorción está aumentada en esta situación ello tiene una implicación terapéutica clínica muy significativa (26).

El estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 21 minutos y alcanza su pico máximo con casi los 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron contracciones uterinas, que aumentaron de intensidad progresivamente durante todo el periodo de observación, o sea, durante las primeras 4 horas (26).

Se ha encontrado un mecanismo adicional de acción del Misoprostol al ser administrado por vía vaginal, a través de desencadenarse liberación local de óxido nítrico. Este efecto se presenta solamente en mujeres embarazadas. En las gestaciones al término existe correlación clara entre la liberación de óxido nítrico a nivel del cuello uterino y el puntaje de Bishop (26).

Los resultados de los estudios disponibles apuntan a que la vía vaginal permite que el Misoprostol permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo, aun cuando se utiliza preparados originalmente desarrolladas para ser administrados por vía oral.(26).

Así, la administración vaginal resulta en presentar niveles plasmáticos sostenidos, con mayor biodisponibilidad y un efecto local sobre el cuello que es más propicio a los efectos fisiológicos deseados en la maduración del cuello y en el aborto terapéutico (26).

a. **Absorción (26):**

- Por vía vaginal se tiene una biodisponibilidad farmacológica 3 veces mayor a la obtenida cuando se administra por vía oral.
- La absorción vía vaginal se favorece al humedecer la tableta con agua.
- Permanecen más tiempo los niveles séricos por esta vía que con la administración oral.

b. **Concentración plasmática (26):**

- La máxima concentración se obtiene entre 60 y 120 minutos post-aplicación.
- La mínima concentración se observa hacia las 6 horas después de la aplicación.

c. **Efecto terapéutico (26):**

- El aumento del tono uterino se logra hacia los 21 minutos aproximadamente, obteniéndose el mayor efecto terapéutico alrededor de los 46 minutos post-aplicación.
- El efecto local se produce gracias a una importante liberación de óxido nítrico (efecto descrito solo en mujeres embarazadas), logrando potenciar el efecto local de las prostaglandinas.

**3. Vía Sublingual:**

a. **Absorción:**

- Es muy rápida, logra aumento del tono uterino a los 10 minutos de la aplicación (26).

b. **Concentración plasmática**

- Tiene similar curva farmacocinética que la observada en la administración vía oral, pero con niveles séricos más elevados (26).

c. **Efecto terapéutico (26):**

- Se obtiene aumento del tono uterino a los 10 minutos de su administración.
- La vía sublingual es apropiada para emplearse en las condiciones clínicas en que se requiera que su acción sea lo más rápido posible.
- Tener precaución en los casos de uso para la inducción del trabajo de parto, porque puede producir más fácilmente estados de polisistolia. No se recomienda su empleo en condiciones clínicas donde se tenga feto vivo.

#### **4. Vía bucal:**

##### **a. Absorción**

- Debe colocarse la tableta entre la encía y la cara interna de la mejilla, donde se irá disolviendo de manera gradual (26).

##### **b. Concentraciones plasmáticas (26):**

- Presenta menores niveles plasmáticos que cuando se administra por vía sublingual.
- Su pico sérico máximo se alcanza a los 60 minutos.
- Se han reportado niveles sanguíneos más prolongados de medicamento que los obtenidos con la administración vía oral.

#### **5. Vía rectal**

##### **a. Absorción (26):**

- El medicamento es absorbido muy efectivamente por la vía rectal.
- Presenta un comportamiento farmacocinética similar al observado con la administración vía vaginal.

##### **b. Concentraciones plasmáticas (26):**

- Desde su aplicación, la máxima concentración se presenta hacia los 20 a 40 minutos.
- La concentración mínima, posterior a su aplicación, se observa sobre las 4 horas.

### **2.2.5. Efectos secundarios y complicaciones:**

El sangrado vaginal, los cólicos, náuseas, vómitos y diarrea. Estas manifestaciones gastrointestinales, que se presentan entre menos de 10%, hasta algo más de 30% de los casos según los diversos autores, son más frecuentes cuando se utilizan dosis más altas, intervalos más cortos entre las dosis, o el suministro por la vía oral o sublingual. La fiebre, con o sin escalofríos (26).

La complicación más frecuente es el sangrado excesivo, cuando la paciente refiere que se ha cambiado dos toallas sanitarias completamente saturadas de sangre, en un tiempo menor de una hora y durante un período de dos horas (26).

Uso durante el embarazo además de lo mencionado respecto a la rotura uterina, la exposición al Misoprostol al comienzo de la gestación se ha asociado a múltiples defectos congénitos. Aun así los estudios de mutagenicidad del Misoprostol han sido negativos y no se ha demostrado que sea embriotóxico, fetotóxico o teratogénico (26).

Por tanto las malformaciones podrían estar relacionadas con la alteración del flujo sanguíneo causado por las contracciones uterinas inducidas por el Misoprostol durante el desarrollo embrionario. Se estima que el riesgo absoluto de malformaciones tras la exposición al Misoprostol es relativamente bajo, alrededor del 1 % de los fetos expuestos. Uno de los descritos es el síndrome de Moebius: Parálisis facial congénita con o sin alteraciones en los miembros, ausencia de dedos, pie equinovaro y alteraciones de los pares craneales (V, VI, VII y XII). Otras publicaciones han descrito malformaciones como el síndrome de Poland-Moebius, hipertelorismo (27).

### **2.2.6. Efectos del Misoprostol sobre el aparato genital:**

El efecto uterotónico y de maduración cervical, se consideraron efectos secundarios más que terapéuticos cuando se introdujo el Misoprostol, pero son estos mismos los que han hecho que se use de forma tan amplia hoy en día en nuestra especialidad (6).

#### **Efecto sobre el útero:**

Tras una única dosis de Misoprostol por vía oral se produce un aumento del tono uterino. Sin embargo, para producir dinámica regular, se precisa mantener el nivel plasmático de Misoprostol, lo que requiere de repetición de dosis (6).

El efecto de una dosis vaginal, comienza también aumentando en tono uterino, pero tras 1-2 horas parecen contracciones regulares que se mantienen como mínimo hasta 4 horas tras la administración, esto explica la mejor eficacia clínica de la vía vaginal frente a la oral (6).

También se ha estudiado la vía sublingual para la inducción del aborto médico en el primer y segundo trimestre. Aronsson y col. Compararon los efectos sobre la contractibilidad uterina según las diferentes vías de administración, y encontraron que el aumento en el tono uterino es más rápido y pronunciado tras administración oral o sublingual, que tras la vía vaginal. El tiempo medio para incrementar el tono uterino fue de 8 y 11 minutos para la vía oral y sublingual respectivamente, comparado con 20 minutos con la vía vaginal (6).

El tiempo que se tarda en alcanzar el tono uterino máximo también es menor en las vías oral y sublingual (6).



A partir de las 2 horas tras la administración, el tono uterino comienza a disminuir y en el caso de la administración oral acaba el efecto, mientras que en los casos de administración sublingual o vaginal, van a pariendo de forma paulatina contracciones regulares, las cuales se mantienen por un periodo más prolongado tras administración vaginal (4 horas) respecto a la vía sublingual (25).

#### **Efecto sobre el cérvix:**

Múltiples trabajos han demostrado que se facilitaba la dilatación cervical cuando se aplicaba Misoprostol, previo a la realización del procedimiento invasivos. Este efecto, podría ser secundario a las contracciones uterinas provocadas por el Misoprostol, pero parece más probable que se deba a un efecto directo sobre el cuello (27).

El cérvix uterino está compuesto esencialmente de tejido conectivo. Las células musculares lisas componen menos del 8% de la parte distal cervical. No se conoce el mecanismo exacto de la dilatación total de colágeno, aumento de la solubilidad del colágeno y aumento de la actividad colagenolítica (27).

Los cambios en la matriz extracelular durante la dilatación cervical son similares a los que se producen en la respuesta inflamatoria. Durante la dilatación cervical se produce un influjo de células inflamatorias en el estroma cervical, lo que aumenta las metaloproteinasas y así se llega a la degradación del colágeno y al “ablandamiento” del cuello. Se postula que estas células producen citoquinas y prostaglandinas que actúan en el metabolismo de la matriz extracelular. Se ha demostrado que varios análogos de prostaglandinas disminuirán el contenido de hidroxiprolina en el cérvix gestante (23).

### **2.2.7. Eficacia del tratamiento con Misoprostol:**

La eficacia del tratamiento médico con Misoprostol depende de la dosis, vía de administración pero no hay consenso sobre la elección óptima. Estudios norteamericanos comparan el manejo médico con dosis única de 400 mcg de Misoprostol contra igual dosis oral cada 4 horas, obteniendo tasas de éxito del 13% versus 50-70% respectivamente. La administración vaginal, pero se asocia con más efectos secundarios, probablemente relacionadas con diferencias en la farmacocinética (11).

Estudios prospectivos, comparan Misoprostol solo, en combinación con Mifeprestona es cuestionable, de alto costo. Neilson, citado por Errazuríz (2014) obtuvieron una tasa de expulsión utilizando dosis 600 a 800 mcg por vía vaginal de 70% a 90%. En la interrupción del embarazo entre las 9 y 12 semanas, con 2 dosis de 200 o 400 mcg de Misoprostol, obtuvieron aborto parcial/ completo de 9 y 11% respectivamente (10). Varios estudios han demostrado que la dosis óptima en términos de balance efectividad, efectos secundarios es 400 mcg. Se ha evaluado la vía de administración oral, vaginal y sublingual. Son regímenes efectivos: 400 mcg de Misoprostol vaginal administrados 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico evacuados, 400 mcg oral 8-12 horas antes, o 400 mcg sublinguales 2-4 horas antes (Allen , citado por Errazuríz 2014)(11).

En estudios de Errazuríz, hubo mayores tasas de fracaso del manejo médico en el grupo de pacientes que recibió dosis de 100 mcg Misoprostol, la tasa de éxito con dosis única de Misoprostol de 200 mcg y 400 mcg, a las 6 horas de su aplicación vaginal fue de 97,8% y 96,5% respectivamente. A pesar de esta evidencia, actualmente en Chile no existen protocolos que indiquen dosis seguras y eficaces para el manejo

de aborto retenido, se requieren estudios prospectivos que comparen las dosis Misoprostol con mayor número de pacientes que permita obtener resultados estadísticos que determinen la efectividad, además de evaluar la incidencia de otras posibles complicaciones propias del medicamento y variables que determinen las tasas de éxito (11).

### **3. Definición de términos básicos.**

**Aborto retenido:** aborto caracterizado por la retención en la cavidad uterina, de un embrión sin actividad cardíaca (gestación anembrionada) o la detención de la progresión normal del embarazo (gestación no evolutiva), puede acompañarse o no de sangrado variable. (20,33).

**Edad gestacional:** La edad de la concepción, a partir del momento de la fertilización. (Fuente: Mesh).

**Eficacia del Misoprostol:** Capacidad máxima de un fármaco para producir un resultado. Medida o evaluación del nivel del logro alcanzado con relación con el objetivo pretendido, en condiciones ideales o de laboratorio (27).

En nuestro estudio definimos como eficacia a la capacidad de que la paciente con aborto retenido inicie la expulsión del producto en el menor intervalo de tiempo posible y a la primera dosis de Misoprostol.

## CAPITULO III: HIPÓTESIS Y DEFINICION DE VARIABLES

### 1. Formulación de hipótesis.

El Misoprostol, es más eficaz cuando menor es la edad gestacional; en pacientes con aborto retenido del HNASS, EsSalud Lima durante el periodo: agosto 2016-diciembre 2016?

### 2. Definición de variables.

#### **Variables independientes:**

Dosis Misoprostol

Edad gestacional

Tipo de aborto retenido

#### **Variable dependiente:**

Intervalo de tiempo

Refractariedad a la primera dosis de Misoprostol

#### **Variable de control:**

Edad y antecedentes Gineco Obstétricos

## CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACION

### 1. Tipo de estudio:

Por la orientación del estudio la investigación es un estudio observacional, transversal y analítico.

### 2. Universo:

Pacientes con diagnóstico de aborto retenido que ingresaron al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud; en el periodo: agosto 2016 - diciembre 2016.

### 3. Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de aborto retenido, que ingresaron al servicio de obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud Lima desde agosto 2016 hasta diciembre 2016.

### 4. Tamaño Muestral:

#### 4.1. Asignación de la muestra:

Se asignaron a todos los pacientes con diagnóstico ecográfico de aborto retenido que ingresaron al HNASS.

De acuerdo a la información estadística, en el periodo: agosto 2016- diciembre 2016, ingresaron al HNASS 159 pacientes con diagnóstico de aborto retenido (29). De éstos se excluyeron 20 pacientes por tener un subregistro en las historias clínicas (muerte experimental) y 6 pacientes más por no haber recibido dosis alguna de misoprostol y llegar a la expulsión completa con tan solo manejo expectante. Por tanto, se estima que el tamaño de la muestra(n) fue 133.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico ecográfico de aborto retenido.
- Pacientes que recibieron Misoprostol (400ug por vía vaginal con 400 ug por vía oral o 800ug por vía vaginal ), una vez establecido el diagnóstico de aborto retenido.
- Pacientes atendidas durante el periodo de estudio.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con infecciones pélvicas, endometriales, quiste ovárico.
- Pacientes con antecedentes de una o más cesáreas previas.
- Pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, trastornos de coagulación.
- Pacientes con subregistro en la historia clínica.

**4.2. Calculo del tamaño de la muestra**

La fórmula empleada para el cálculo de la muestra es:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

a: 1- $\alpha$ /2

ERROR ALFA	A	0.050
NIVEL DE CONFIANZA	1 – A	0.975
Z DE (1- $\alpha$ )	Z(1- $\alpha$ )	1.960
PREVALENCIA DE LA ENF/PROB	P	0.800
COMPLEMENTO DE p	Q	0.200
PRECISION	D	0.080
TAMAÑO DE LA MUESTRA	N	<b>96.04</b>

**5. Relación de Variables:**

Se analizó las siguientes relaciones: Edad gestacional con el Intervalo de tiempo y con la Refratariedad a 1° dosis de Misoprostol.

Adicionalmente se analizó las relaciones de: Intervalo de tiempo y Refratariedad a 1° dosis de Misoprostol con las distintas variables independientes

**6. Matriz de Operacionalizacion de las Variables:**

Véase anexo 1

## 7. **Procedimientos, Técnicas e Instrumentos:**

- Se llevó a cabo la aprobación del proyecto de tesis por el comité de evaluación de la Facultad de Medicina de UNC.
- La técnica que se utilizó para la obtención de los datos fue la revisión de historias clínicas, para lo cual se utilizó la ficha de recolección de datos que se muestra en el anexo 2.
- Se revisó los datos en la unidad de estadística e informática y en el libro de ingreso de pacientes en los servicios de obstetricia de la institución, de donde se extrajo el número de historia clínica de las pacientes ingresadas con diagnóstico de aborto retenido (aborto anembrionario y gestación no evolutiva) en el periodo entre agosto 2016 y diciembre 2016, de tal forma se procedió al registro de información relevante para la presente investigación.
- La recopilación de la información fue realizado por el investigador

## 8. **Análisis Estadísticos de Datos:**

Para el análisis estadístico un variado se utilizó las medidas de resumen de variables cualitativas y cuantitativas, se obtendrá las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, así como se evaluaron los supuestos de normalidad mediante el Histograma, Kurtosis, y la prueba de Shapiro Wilk, las medidas de tendencia central y dispersión en las variables numéricas.

Se realizó el análisis bivariado para las variables con criterios de normalidad adecuados.

Todas las variables (dependiente e independientes) con las que se ejecutó el análisis fueron categóricas (dicotómicas y politómica). Por tanto se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ) ( $p \leq 0.5$ ).

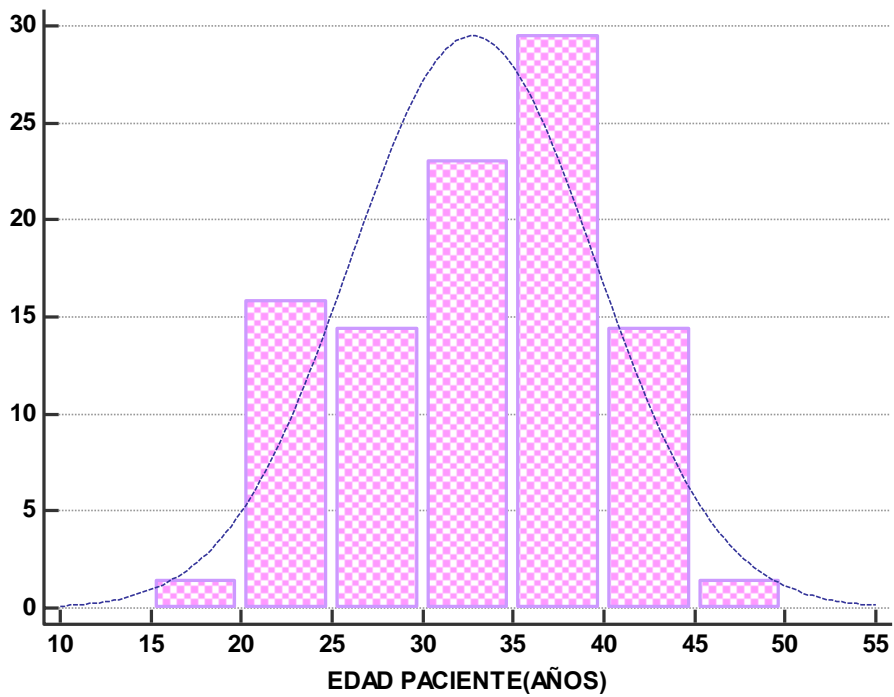


Los datos fueron registrados en una matriz de datos de un paquete estadístico, MedCalc Versión 17.2 (última actualización: 2017), tomando en cuenta todas las variables e indicadores. Con el mismo programa se realizó el análisis estadístico.

## CAPITULO V: RESULTADOS

Se realizó el estudio de eficacia del misoprostol en pacientes que ingresaron al servicio de emergencia-ginecoobstetricia con el diagnostico ecográfico de aborto retenido, se ingresaron al estudio 133 pacientes.

**Grafico N° 1: EDAD PROMEDIO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS  
AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016.**



**Tabla 1a: EDAD PROMEDIO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS DURANTE EL PERIODO AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

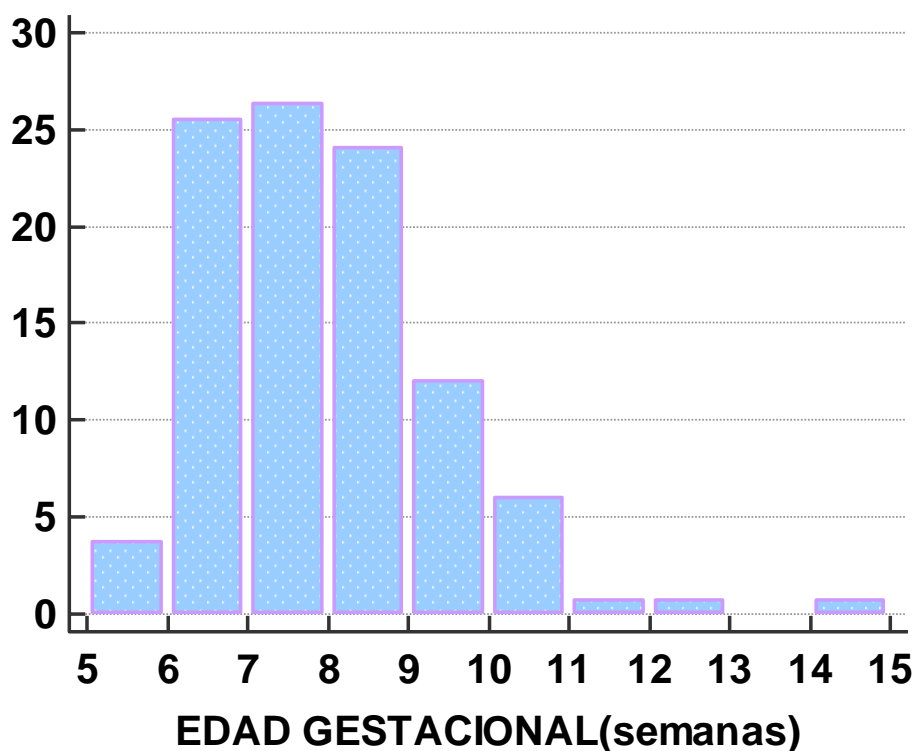
<b>EDAD DEL PACIENTE (años)</b>	<b>FRECUENCIA RELATIVA(%)</b>
<b>15-20</b>	<b>2</b>
<b>20-25</b>	<b>16</b>
<b>25-30</b>	<b>14</b>
<b>30-35</b>	<b>23</b>
<b>35-40</b>	<b>29</b>
<b>40-45</b>	<b>14</b>
<b>45-50</b>	<b>2</b>

**Tabla 1b: EDAD PROMEDIO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS DURANTE EL PERIODO AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

Tamaño de muestra	133
Edad mínima	17.0000
Edad máxima	45.0000
Media aritmética	32.5489
95% IC para la media	31.3876 to 33.7102
Mediana	33.0000
95% IC para la mediana	32.0000 to 35.0000
Varianza	45.8404
Desviación estándar	6.7706

La edad promedio fue 33 +/- 6,77 años; siendo la máxima edad 45 años y la mínima edad 17 años.(tablas 1a y 1b, gráfico 1).

**Grafico N° 2: EDAD GESTACIONAL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN EL HNASS; AGOSTO 2016 - DICIEMBRE 2016**



**Tabla 2a: EDAD GESTACIONAL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS DURANTE EL PERIODO AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

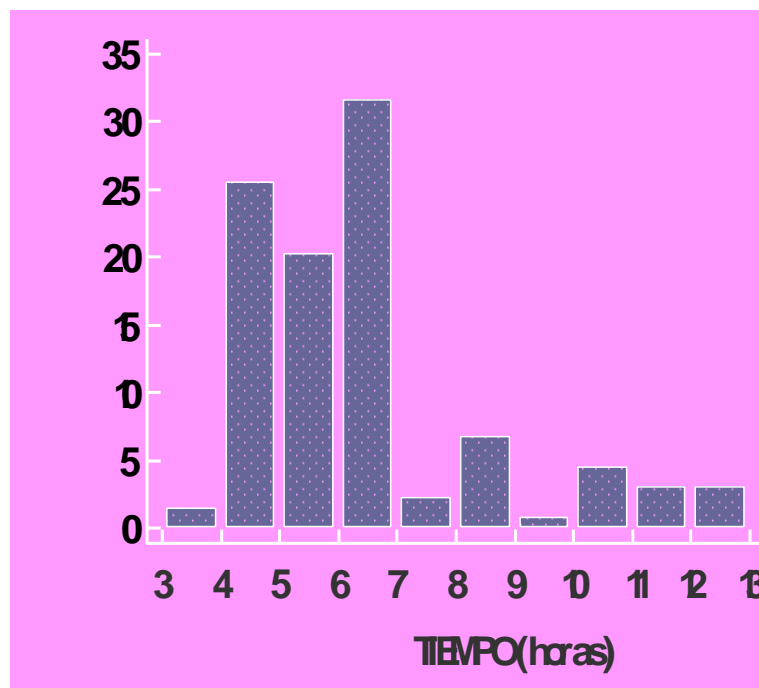
<b>EDAD DEL PACIENTE (años)</b>	<b>FRECUENCIA RELATIVA(%)</b>
<b>5-6</b>	<b>4</b>
<b>6-7</b>	<b>25.5</b>
<b>7-8</b>	<b>26</b>
<b>8-9</b>	<b>24</b>
<b>9-10</b>	<b>11.5</b>
<b>10-11</b>	<b>6</b>
<b>11-12</b>	<b>1</b>
<b>12-13</b>	<b>1</b>
<b>14-15</b>	<b>1</b>

**Tabla 2b: EDAD GESTACIONAL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS DURANTE EL PERIODO AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

Tamaño de muestra	133
Edad gestacional mínima	5.0000
Edad gestacional máxima	14.0000
Media aritmética	7.6361
95% IC para la media	7.3840 to 7.8882
Mediana	7.5000
95% IC para la mediana	7.0000 to 8.0000
Varianza	2.1602
Desviación estándar	1.4698

La edad gestacional promedio fue 7,5 semanas +/- 1,469, siendo la mínima 5 semanas y la máxima 14 semanas. (Tabla 2 y gráfico 2).

**Grafico 3: TIEMPO PROMEDIO ENTRE PRIMERA DOSIS DE MISOPROSTOL Y EL LU EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN EL HNASS; AGOSTO2016- DICIEMBRE2016**



**Tabla 3: Intervalo de tiempo en pacientes con aborto retenido en el HNASS; agosto2016- diciembre2016**

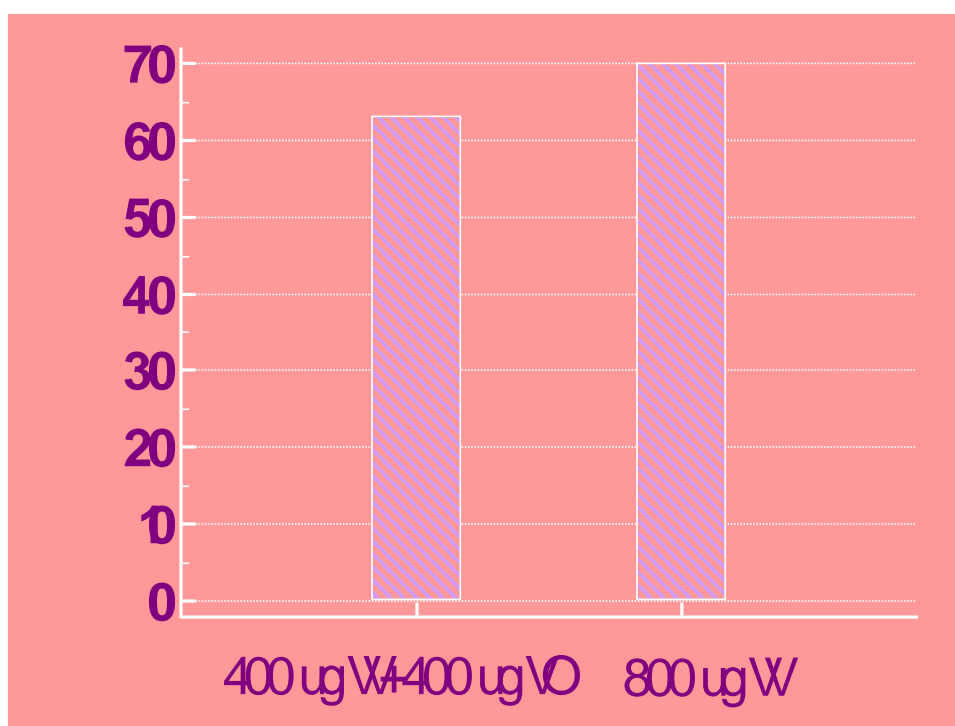
Tamaño de muestra	133
Tiempo mínimo	<u>3,0000</u>
Tiempo máximo	12,5000
Media aritmética	6,0038
95% IC para la media	5,6291 to 6,3784
Mediana	6,0000
95% IC para la mediana	5,0000 to 6,0000
Varianza	4,7708
Desviación estándar	2,1842

El intervalo de tiempo promedio fue 6 +/- 2.18 horas, siendo el tiempo mínimo 3 horas y el tiempo máximo 12,5 horas. (Tabla 3 y gráfico 3)

**Tabla 4: DOSIS DE MISOPROSTOL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

DOSIS DE MISOPROSTOL	NUMERO DE PACIENTES , QUE RECIBIERON PRIMERA DOSIS DE MISOPROSTOL	PORCENTAJE
400ug VV con 400 ug VO	63	47,4%
800ug VV	70	52,6%
Total	133	100%

**Grafico 4: DOSIS DE MISOPROSTOL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

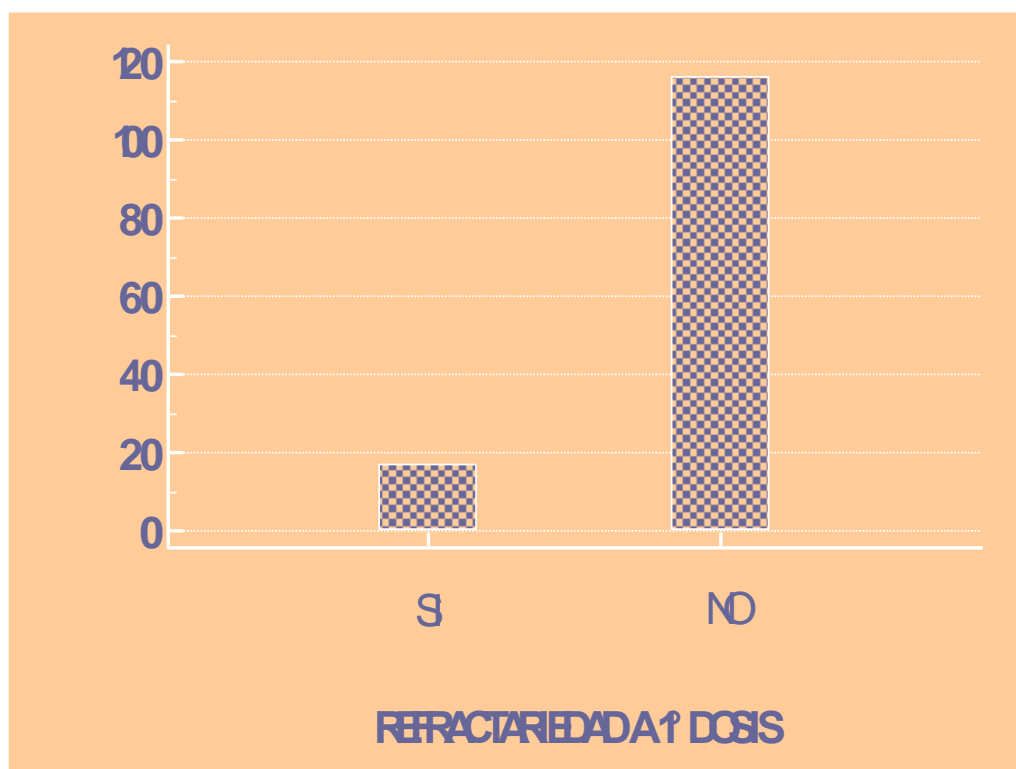


El 47,4%(n=63) de los pacientes, recibieron como dosis Misoprostol de inicio 400 ug vía vaginal más 400 ug vía oral; y el 52,6% (n=70) 800 ug vía vaginal. (Tabla 4 y Gráfico 4).

**Tabla 5: REFRACTARIEDAD A PRIMERA DOSIS MISOPROSTOL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

REFRACTARIEDAD A LA PRIMERA DOSIS MISOPROSTOL	PACIENTES CON ABORTO RETENIDO	PORCENTAJE
SI	17	12,8%
NO	116	87,2%
TOTAL	133	100.0%

**Grafico 5: REFRACTARIEDAD A PRIMERA DOSIS MISOPROSTOL EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**



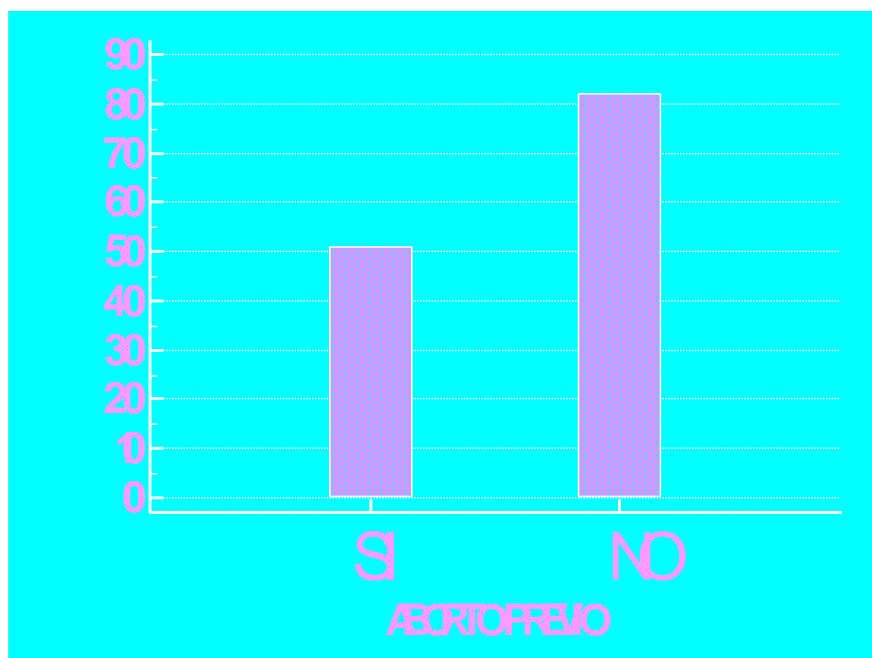
El 12,8 % (n=17) de pacientes con aborto retenido fueron refractarias a la primera dosis de Misoprostol. (Tabla 5 y Gráfico 5)



**Tabla 6: ANTECEDENTE DE ABORTO PREVIO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

ABORTO PREVIO	PACIENTES CON ABORTO RETENIDO	PORCENTAJES
SI	51	38,3%
NO	82	61,7%
Total	133	100.0%

**Grafico 6: ANTECEDENTE DE ABORTO PREVIO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO EN HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

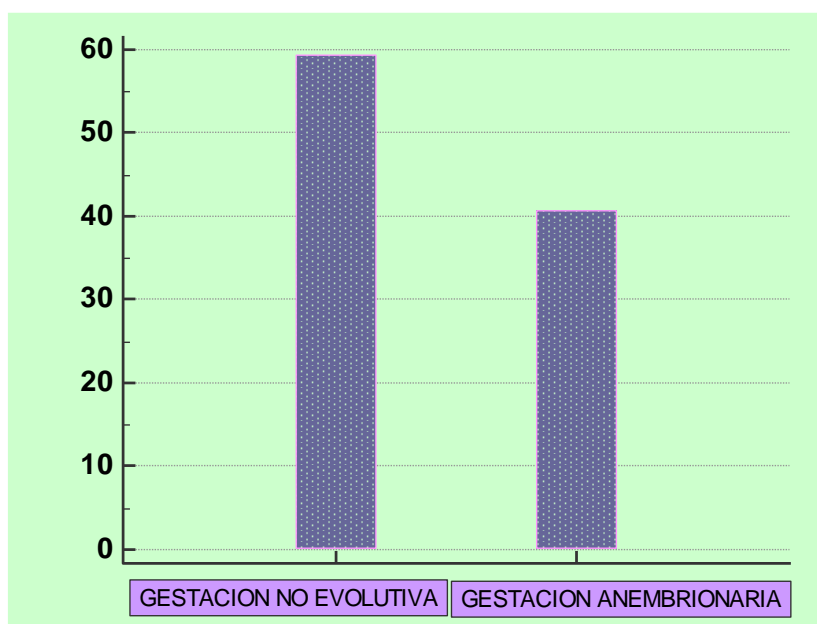


El 38,3%(n=51) de las pacientes consideradas en el estudio tuvieron como antecedente aborto previo, mientras que el 61,7%(n=82), según el cuestionario no tuvieron antecedente alguno. (Tabla 6 y gráfico 6).

**Tabla 7: TIPO DE ABORTO RETENIDO EN HNASS, AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

Tipo de aborto retenido	Pacientes con aborto retenido	Porcentaje
Gestación no evolutiva	79	59,4%
Gestación anembrionaria	54	40,6%
Total	133	100.0%

**Gráfico 7: TIPO DE ABORTO RETENIDO EN HNASS, AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**



De los 139 casos estudiados, el 59,4%(n=79) correspondieron a gestación no evolutiva y 40,6%(n=54) corresponden a gestación anembrionada. (Tabla7 y gráfico 7)

En el análisis bivariado se encontraron asociaciones significativas, como no significativas:

Se encontró asociación significativa ( $p= 0.0476$ ) entre la edad gestacional y tiempo entre primera dosis y expulsión del producto. (Tabla y gráfico 8)

**Tabla 8: EFICACIA DEL MISOPROTOL SEGÚN EDAD GESTACIONAL y EL INTERVALO DE TIEMPO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO DEL HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

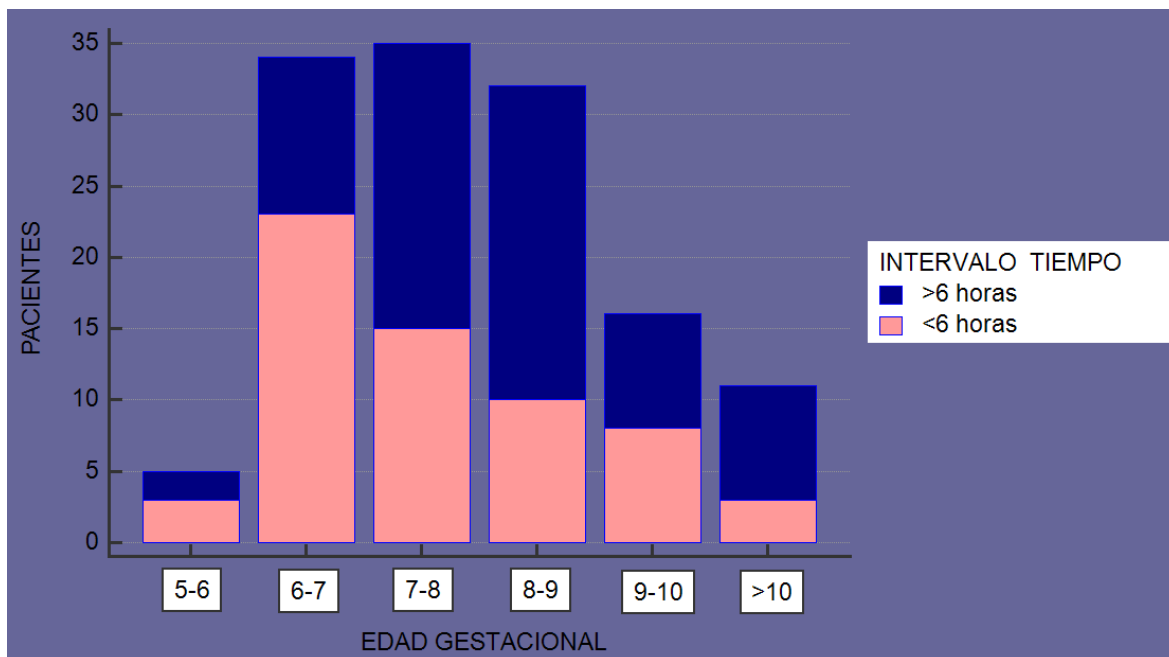
INTERVALO TIEMPO	EDAD GESTACIONAL ( semanas)						
	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	>10	
<6 horas	3	23	15	10	8	3	62 (46.6%)
	4.8%	37.1%	24.2%	16.1%	12.9%	4.8%	
	RT	RT	RT	RT	RT	RT	
	60.0%	67.6%	42.9%	31.2%	50.0%	27.3%	
	CT	CT	CT	CT	CT	CT	
	2.3%	17.3%	11.3%	7.5%	6.0%	2.3%	
>6 horas	2	11	20	22	8	8	71 (53.4%)
	2.8%	15.5%	28.2%	31.0%	11.3%	11.3%	
	RT	RT	RT	RT	RT	RT	
	40.0%	32.4%	57.1%	68.7%	50.0%	72.7%	
	CT	CT	CT	CT	CT	CT	
	1.5%	8.3%	15.0%	16.5%	6.0%	6.0%	
	5	34	35	32	16	11	133
	(3.8%)	(25.6%)	(26.3%)	(24.1%)	(12.0%)	(8.3%)	

Fuente: propia

RT: % Fila Total; CT: % of Columna Total; GT: % Total

En este cuadro evidenciamos que; en los grupos de pacientes de menor edad gestacional, el mayor porcentaje de ellas responden al Misoprostol con un intervalo de tiempo menor a 6 horas. El porcentaje de pacientes que responden con un intervalo < 6 horas decrece conforme aumenta la edad gestacional: 5-6ss( 60%), 6-7ss(67.6%), 7-8ss( 42.9%); 8-9 ss( 31.2% ), 9-10 ss(50%), >10ss ss(22.3%).[Tabla y gráfico 8]

**Gráfico 8: EFICACIA DEL MISOPROTOL SEGÚN EDAD GESTACIONAL y EL INTERVALO DE TIEMPO EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO DEL HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**



Fuente: propia.

Este gráfico nos muestra, al igual que la tabla anterior, que: en los grupos de intervalo con menor edad gestacional, el mayor número de pacientes responden al Misoprostol con un intervalo de tiempo menor a 6 horas.

No se encontró asociación significativa (0,968) entre refractariedad 1° dosis con edad gestacional. (Tabla y gráfico 9).

**Tabla 9: EFICACIA DEL MISOPROTOL SEGÚN EDAD GESTACIONAL Y REFRACTARIEDAD A PRIMERA DOSIS EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO DEL HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

REFRACTARIEDAD 1° DOSIS	EDAD GESTACIONAL( semanas)						
	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	
SI	0	5	5	4	2	1	17 (12.8%)
	0.0%	29.4%	29.4%	23.5%	11.8%	5.9%	
	RT	RT	RT	RT	RT	RT	
	0.0%	14.7%	14.3%	12.5%	12.5%	12.5%	
	CT	CT	CT	CT	CT	CT	
0.0%	3.8%	3.8%	3.0%	1.5%	0.8%		
GT	GT	GT	GT	GT	GT		
NO	5	29	30	28	14	10	116 (87.2%)
	4.3%	25.0%	25.9%	24.1%	12.1%	8.6%	
	RT	RT	RT	RT	RT	RT	
	100.0%	85.3%	85.7%	87.5%	87.5%	87.5%	
	CT	CT	CT	CT	CT	CT	
3.8%	21.8%	22.6%	21.1%	10.5%	8.3%		
GT	GT	GT	GT	GT	GT		
	5	34	35	32	16	11	133
	(3.8%)	(25.6%)	(26.3%)	(24.1%)	(12.0%)	(10.2%)	

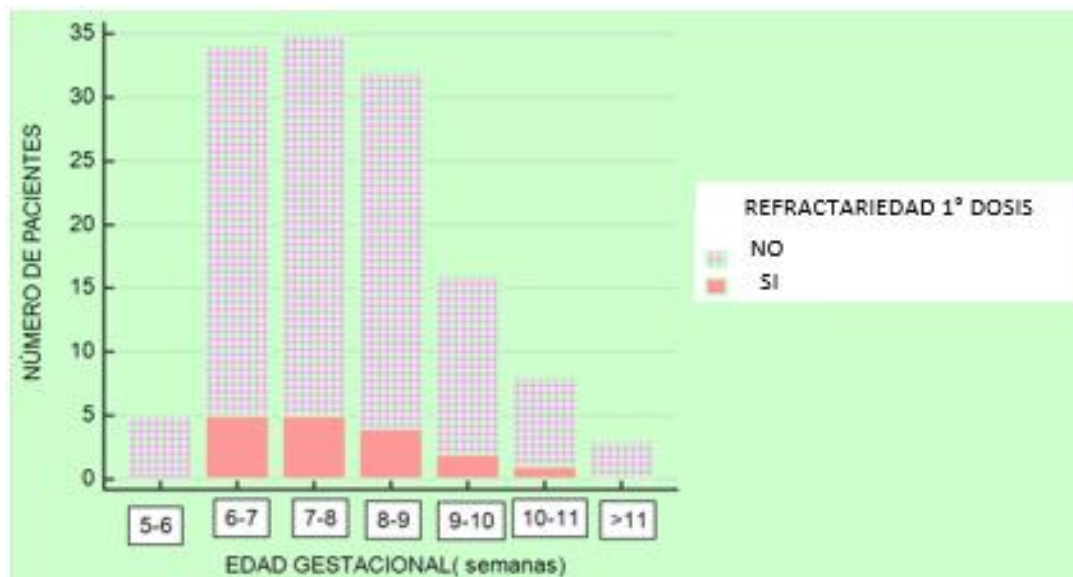
Fuente: propia

RT: % de Fila Total; CT: % de Columna Total; GT: % del Total

En esta tabla se evidencia que no existe una tendencia en cuanto a la refractariedad y la edad gestacional.

Teniendo el mayor porcentaje de refractariedad (29,4%); los grupos de pacientes pertenecientes a los intervalo 6-7 semanas y 7-8 semanas.

**Gráfico 9: EFICACIA DEL MISOPROTOL SEGÚN EDAD GESTACIONAL Y REFRACTARIEDAD A PRIMERA DOSIS EN PACIENTES CON ABORTO RETENIDO DEL HNASS; AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**



Fuente: propia

En este gráfico se observa, al igual que en la tabla anterior; que son escasos los pacientes refractarios a la primera dosis de Misoprotol, y es independientemente de la edad gestacional.

**Tabla 10: EFICACIA DEL MISOPROTOL SEGÚN TIPO DE ABORTO RETENIDO Y DOSIS DE MISOPROSTOL EN EL HNAS AGOSTO 2016- DICIEMBRE 2016**

V. INDEPENDIENTES V. DEPENDIENTES	TIPO ABORTO RETENIDO			DOSIS DE MISOPROSTOL		
	GESTACION NO EVOLUTIVA (n=79)	GESTACION ANEMBRIONADA (n=54)	P	400ugVV+400ugV V n=63	800ug VV n=70	P
INTERVALO DE TIEMPO <6 horas	40 63.5% RT 50.6% CT 30.1% GT	23 36.5% RT 42.6% CT 17.3% GT	0,363	27 42.9% RT 42.9% CT 20.3% GT	36 57.1% RT 51.4% CT 27.1% GT	0.324
	>6 horas	39 55.7% RT 49.4% CT 29.3% GT		31 44.3% RT 57.4% CT 23.3% GT	36 51.4% RT 57.1% CT 27.1% GT	
REFRACTARIEDAD 1º DOSIS SI	8 47.1% RT 10.1% CT 6.0% GT	9 52.9% RT 16.7% CT 6.8% GT	0.269	9 52.9% RT 14.3% CT 6.8% GT	8 47.1% RT 11.4% CT 6.0% GT	0.625
	NO	71 61.2% RT 89.9% CT 53.4% GT		45 38.8% RT 83.3% CT 33.8% GT	54 46.6% RT 85.7% CT 40.6% GT	

Fuente: propia

De esta tabla se deduce que:

- No existe asociación significativa entre el intervalo de tiempo con tipo de aborto retenido ni con dosis de Misoprostol.
- No existe asociación significativa entre refractariedad con tipo de aborto retenido ni con dosis de Misoprostol.

## CAPITULO VI: DISCUSION

El uso de Misoprostol en el manejo del aborto retenido es altamente eficaz por: ser de bajo costo; disminuir los días de estancia hospitalaria, pocos eventos de refractariedad a una primera dosis de Misoprostol, y muy pocos LU insuficientes.

Nuestro estudio corrobora la antes dicho, al encontrar asociaciones tales como:

Se encontró una asociación significativa ( $P= 0,046$ ) de edad gestacional e intervalo de tiempo. Se evidenció que; en los grupos de pacientes con menor edad gestacional, existe un mayor porcentaje de pacientes que logran iniciar la expulsión en menos de 6 horas de haber recibido la primera dosis de Misoprostol).

Si se puede decir que, mientras menor sea la edad gestacional existe una mayor probabilidad de tener una respuesta más rápida al Misoprostol; se infiere que, a menor edad gestacional es mejor la eficacia del Misoprostol.

Prasad et al en encontraron que la interrupción del embarazo usando 800 ug misoprostol vaginal fue 100% efectivo en mujeres con edad gestacional <42 días y 93,5% en mujeres con edad gestacional de 42-56 días (41). Zikopoulos et al tuvieron como hallazgo que en la terminación médica de la gestación con misoprostol vaginal solo fue 96% efectivo en mujeres con edad gestacional < 42 días y 86% efectivo en mujeres con edad gestacional de 42-56 días. Por lo tanto, utilizando misoprostol vaginal, una mejor eficacia se alcanza a la edad gestacional < 42 días. (42).

No se encontró asociación significativa ( $P= 0.324$ ) entre dosis Misoprostol con el intervalo de tiempo entre 1° dosis y expulsión del producto. Sin embargo, algunos estudios encuentran que la vía de administración del Misoprostol por vía vaginal; conlleva a un intervalo de tiempo menor entre primera dosis de Misoprostol y el inicio de expulsión



del producto, comparado con la administración por vía oral. (7, 13). Nuestro estudio no coincidió, probablemente por las limitaciones en el diseño metodológico.

La edad promedio fue 33 +/- 6,77 años; sin embargo, Micolta (9) considera un rango menor; el 31.62 % de su grupo de estudio perteneció al intervalo de 19-23 años.

De los 139 casos estudiados, el 59,4% (79) correspondieron a gestación no evolutiva y 40,6%(54) corresponden a gestación anembrionada. En el estudio de Ramón (7); con 230 casos estudiados; de los cuales 65.2% (150), fueron aborto frustrado y 34.8% (80), gestación anembrionada. Señalando una diferencia no significativa con nuestro estudio.

El tiempo promedio entre la primera dosis Misoprostol hasta expulsión del producto fue 6 +/- 2.18 horas en un 85%. ( gráfico 3). Micolta (14) en su estudio de 317 casos determina que, el tiempo de latencia fue de 5-8 horas en el 88.2 %; resultados similares mostrados en nuestro estudio.

Por otro lado; Ramón (7) en su estudio refiere que, el tiempo de acción en su mayoría es de 6 horas; tanto para las gestaciones anembrionarias (68,1%) como para las no evolutivas (66,7%). Esto corrobora nuevamente nuestros hallazgos.

Sin embargo; Von Hertzen y Col. (31) mencionan en su estudio que el intervalo de tiempo promedio para que se alcance la maduración plena del cérvix, y por consiguiente se inicie la expulsión del producto es de 3 horas.

El 38.3% (n=51) de las pacientes consideradas en el estudio tuvieron como antecedente aborto previo; resultado semejante al de Gippini I y Col(27); donde describe que el 30,3% de las pacientes con aborto retenido tuvieron el antecedente de algún otro aborto.

Nuestro estudio tiene como limitaciones: ser observacional retrospectivo , las dosis de Misoprostol no se encuentran protocolizadas(uso arbitrario); por lo que se sugiere posteriormente hacer un estudio prospectivo de cohorte para encontrar causalidad.

## CONCLUSIONES

1. El Misoprostol es más eficaz, en pacientes con aborto retenido, que tienen menor edad gestacional; comparado con las de mayor edad gestacional.
2. Se encontró una asociación significativa entre el intervalo de tiempo, desde la primera dosis hasta la expulsión del producto, y la edad gestacional. Se identificó que existe una respuesta más rápida a una primera dosis de Misoprostol, mientras menor sea la edad gestacional.
3. No se encontró asociación significativa entre la refractariedad a una primera dosis de Misoprostol y la edad gestacional.
4. La edad promedio en las pacientes con aborto retenido fue de fue  $33 \pm 6,77$  años .
5. La edad gestacional promedio en las pacientes con aborto retenido fue  $7,5 \pm 1,469$  semanas.
6. No existe asociación significativa entre el intervalo de tiempo con tipo de aborto retenido ni con dosis de Misoprostol.
7. No existe asociación significativa entre refractariedad con tipo de aborto retenido ni con dosis de Misoprostol.

## **RECOMENDACIONES:**

Se sugiere el uso de Misoprostol combinado: 400 ug por vía intravaginal y 400 ug por vía oral, ya que resulta ser un agente altamente eficaz en la inducción para la maduración cervical, resultados muy similares a la administración única de 800 ug por vía vaginal, por lo que se debe continuar incorporándose en la práctica obstétrica diaria, de acuerdo al protocolo.

Para corroborar los resultados obtenidos y obtener una verdadera causalidad de la asociación con significancia estadística encontrada( intervalo de tiempo entre primera dosis Misoprostol y expulsión del producto con edad gestacional ), debería ampliarse el tamaño de muestra y realizarse en el futuro un estudio prospectivo comparativo, donde se pueda tener un mayor tamaño muestral, un mayor control de variables confusoras y un balance adecuado entre los grupos de estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stabile I, et al. Spontaneous abortion: diagnosis and treatment. London: SpringerVerlag, 1992.p. 19-20
2. Nautiyal, D., Mukherjee, K., Perhar, I., & Banerjee, N. (2015). Comparative Study of Misoprostol in First and Second Trimester Abortions by Oral, Sublingual, and Vaginal Routes. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 65(4), 246-250.
3. Von Hertzen, H., Piaggio, G., Huong, N. T. M., Arustamyan, K., Cabezas, E., Gomez, M., & Erdenetungalag, R. (2007). Efficacy of two intervals and two routes of administration of Misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalence trial. *The lancet*, 369(9577), 1938-1946.
4. Adiego, B. El empleo de Misoprostol en obstetricia. Área de Gineco-obstetricia Hospital Alcorcón, Madrid.España,2003 (citado 19 de octubre del 2016).Disponible en: <http://www.e-archivos.org/e-AGO200301/Misoprostol%20en%20Obstetricia.pdf>
5. Beizaga B. Eficacia de Misoprostol: Estudio comparativo entre uso vía vaginal- oral, vaginal- sublingual en aborto frustrado y gestación no evolutiva en el HNPNP (Enero-Diciembre 2005). Tesis para obtener el título de especialista en Gineco-obstetricia. Lima: UNMSM; 2009.
6. Enciso Q. Efectividad del tratamiento Médico con Misoprostol en pacientes con aborto incompleto que acudieron al Hospital Nacional Dos de Mayo (Enero-Diciembre 2012) .Tesis para obtener el título de especialista en Gineco-Obstetricia. UNMSM. Lima; 2013.
7. Ramón S. Eficacia del Misoprostol en Aborto Frustrado y Gestación No Evolutiva según vía de administración. Tesis para optar el título de especialidad de Ginecología y Obstetricia. USMP. Lima; 2012.
8. Callupe, N. Estudio comparativo entre 400 y 800 mcg de Misoprostol vaginal para la preparación cervical antes de la aspiración endouterina .Tesis para optar el título de especialista de Ginecología y Obstetricia. USMP. Lima; 2013.

9. Pacheco, D. y Deza, H. Eficacia y seguridad de dos dosis comparadas de Misoprostol en manejo de gestación no evolutiva. *Revista Médica Orreguiana Hampi Runa* 11(2) 2011. Facultad de Medicina Humana de la universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú; 2011.
10. Estrada, M. Eficacia de Misoprostol en embarazo Anembriónico. Tesis para obtener el grado de maestría en ciencias médicas especialidad de Ginecología y obstetricia. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala; 2015.
11. Errázuriz, J; et al. Efectividad del tratamiento médico con misoprostol según dosis administrada en aborto retenido menor de 12 semanas. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2014 [citado 2016 Oct 24]; 79(2): 76-80. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071775262014000200002&Ing=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262014000200002&Ing=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000200002>.
12. Arreaza, M y Rodríguez, J. Eficacia y seguridad del Misoprostol frente a Metotrexato más Misoprostol para el manejo médico del aborto en Bogotá (Colombia): estudio clínico aleatorizado. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol* [Internet]. 2010 Dic [citado 2016 Oct 14]; 61(4): 295-302. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003474342010000400002&Ing=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474342010000400002&Ing=es).
13. Illescas, R. Misoprostol oral vs vaginal para la maduración cervical en pacientes con diagnóstico de aborto diferido en el Departamento de Ginecología del Hospital Vicente Corral Moscoso - Cuenca. Tesis para obtener el título de especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Cuenca, Ecuador; 2010.
14. Micolta, S. "Eficacia y Seguridad del Misoprostol intravaginal previo al legrado instrumental en el aborto diferido e incompleto en el Hospital Provincial Docente de Riobamba". Tesis para obtener el título de Médico general. Riobamba-Ecuador; 2010.
15. Shwartz, Fescina, Duberges. *Obstetricia*. Sexta edición 2005. Editorial El Ateneo. Buenos Aires Argentina.2005.

16. J. Schaffer. Ginecología de William. Primera Edición. Edit. Mc Graw hill. Texas EE.UU. 2009.
17. Perez S. Ginecología. Tercera edición. Editorial Mediterraneo, Argentina 2007.
18. Macas, M. Frecuencia de factores asociados al aborto incompleto en pacientes atendidas en Hospital Materno Infantil Doctora Matilde Hidalgo de Procel en el lapso de septiembre 2012 a febrero 2013. Tesis para optar el título de obstetra.: Universidad de Guayaquil, Ecuador 2013.
19. Guías de práctica clínica de obstetricia. Dirección Regional del Callao. Hospital San José. 2013
20. Farquharson, R. G., Jauniaux, E., Exalto, N., & ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP. (2005). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Human Reproduction*, 20(11), 3008-3011.
21. OMS. Aborto sin riesgos: Guía teórica y de políticas para sistemas de salud. Organización Mundial de Salud. 2da edición. Ginebra, Suiza 2012.
22. Galimberti, D. Guía para el mejoramiento de la atención Post- Aborto. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2010.
23. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK. (2012). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage.
24. Becerro, A. Embarazo Ectópico. Sesiones clínicas de Ginecología 2005 MIR, 41.
25. Goldstein, S. R. (1992). Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstetrics & Gynecology*, 80(4), 670-672.
26. FLASOG. Uso de Misoprostol en obstetricia y Ginecología. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Manual Tercera Edición. Panamá 2013.
27. Gippini R. Nuevo abordaje en el manejo del aborto diferido. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2012 para obtener el título de Ginecólogo Obstetra.

28. Dorland. Diccionario médico de bolsillo. 27° Edición .Editorial Graw Interamericana. España 2010.
29. HNASS EsSalud. Callao. Libro de ingresos y estadística de pacientes en el servicio de Hospitalización de Obstetricia y unidad de estadística.
30. Cunningham, F. G. Obstetricia de Williams. 23 Edic. .Edit. Graw Interamericana Mexico. 2011
31. Von Hertzen, H., Piaggio, G., Huong, N. T. M., Arustamyan, K., Cabezas, E., Gomez, M., & Erdenetungalag, R. (2007). Efficacy of two intervals and two routes of administration of Misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalence trial. *The lancet*, 369(9577), 1938-1946.
32. Nápoles Méndez, D. (2005). Misoprostol: la prostaglandina más usada y aceptada en obstetricia. *MEDISAN*, 9(2), 5-6.
33. Bourne, T., & Bottomley, C. (2012). When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage?. *Fertility and sterility*, 98(5), 1091-1096.
34. Lane, B. F., Wong-You-Cheong, J. J., Javitt, M. C., Glanc, P., Brown, D. L., Dubinsky, T. & Pandharipande, P. V. (2013). ACR Appropriateness Criteria® first trimester bleeding. *Ultrasound quarterly*, 29(2), 91-96.
35. Abdallah, Y., Daemen, A., Kirk, E., Pexsters, A., Naji, O., Stalder, C. & Bottomley, C. (2011). Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38(5), 497-502.
36. Jurkovic, D., Overton, C., & Bender-Atik, R. (2013). Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*, 346, f3676.
37. Guías de práctica clínica para la atención de emergencias obstétricas según nivel de capacidad resolutiva. Ministerio de Salud Lima-Perú. 2007.



38. Jeve, Y., Rana, R., Bhide, A., & Thangaratinam, S. (2011). Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38(5), 489-496.
39. Graziosi, G. C. M., Mol, B. W. J., Reuwer, P. J. H., Drogdrop, A., & Bruinse, H. W. (2004). Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial. *Human reproduction*, 19(8), 1894-1899.
40. Sotiriadis, A., Papatheodorou, S., & Makrydimas, G. (2004). Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ: British Medical Journal*, 329(7458), 152.
41. Prasad, S., Kumar, A., & Divya, A. (2009). Early termination of pregnancy by single-dose 800 µg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertility and sterility*, 91(1), 28-31.
42. Zikopoulos, K. A., Papanikolaou, E. G., Kalantaridou, S. N., Tsanadis, G. D., Plachouras, N. I., Dalkalitsis, N. A., & Paraskevoidis, E. A. (2002). Early pregnancy termination with vaginal misoprostol before and after 42 days gestation. *Human Reproduction*, 17(12), 3079-3083.
43. Kulier, R., Kapp, N., Gülmezoglu, A. M., Hofmeyr, G. J., Cheng, L., & Campana, A. (2004). Medical methods for first trimester abortion. *The Cochrane Library*.

**ANEXOS**

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	ESCALA
	Intervalo de tiempo	Es el intervalo de tiempo entre la administración de la primera dosis Misoprostol y el inicio de la expulsión del producto( sangrado vaginal con coágulos y restos del producto)	La diferencia de tiempo entre el momento que se administra la primera dosis de Misoprostol y el momento en que se inicia la expulsión del producto.	Intervalo de tiempo menor o mayor a 6 horas	<6 horas  >6 horas	Cualitativa dicotómica
	Refractariedad a la primera dosis de Misoprostol	Paciente necesita una segunda dosis, por no haber respuesta favorable (inicio de la expulsión del producto) a la primera dosis administrada( 800 ug VV o 400 ug VV + 400ug VO).	Necesidad de una segunda dosis de Misoprostol,	Respuesta y no respuesta favorable hasta las 6 horas de haber administrado la primera dosis	Si No	Cualitativa-dicotómica
INDEPENDIENTE	Dosis de Misoprostol	Cantidad y forma de administración de la primera dosis de misoprostol , inmediatamente luego de haber establecido el diagnóstico ecográficamente.	Aplicación de dosis vía oral y/o vaginal	vía de administración (oral y/o vaginal) y dosis del Misoprostol en ug	800 ug vía vaginal  400 ug vía vaginal + 400 ug vía oral	Cualitativa dicotómica
	Edad gestacional	La edad de la concepción, a partir del momento de la fertilización.	Tiempo de duración de la gestación, según ecografía	Intervalo de tiempo en semanas	5-6 ss 6-7ss 7-8ss 8-9ss 9-10ss >10	Cualitativa politómica
	Tipo de Aborto retenido	Retención de un embrión en útero < 20 sem de edad gestacional. Clasificado como gestacion anembrionada y gestacion no evolutiva	Presencia de gestacion anembrionado o gestacion no evolutiva.	Tipo de aborto retenido según el diagnóstico ecográfico	Gestación no evolutiva Gestación no embrionada	Cualitativa-dicotómica



ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFICACIA DE MISOPROSTOL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ABORTO RETENIDO SEGÚN EDAD GESTACIONAL EN EL HOSPITAL NACIONAL "ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN" ESSALUD LIMA, PERIODO ENERO 2013 – DICIEMBRE 2015.

1. DATOS DE LA PACIENTE

Nombre:.....Nº HCL:.....

Edad:.....Grado de Instrucción:.....

Paridad:.....Edad gestacional:.....Por FUR.....Por Ecog.....

2. DIAGNOSTICO DE LA PACIENTE:

.....

3. PROCEDIMIENTO DE LA TÉCNICA

Dosis de Misoprostol:.....

Vía: Vaginal ( ) Oral ( )

Refractariedad a primera dosis Misoprostol Si ( ) No ( )

Tiempo desde la primera dosis Misoprostol hasta inicio de la expulsión del producto:

.....

4. ESTADO DE LA PACIENTE:

**Ingresó con Sangrado Vaginal:**

Si ( ) No ( )

**Expulsión total del producto luego del LU:** Si ( ) No ( )

5. TIPO DE ABORTO RETENIDO POR ECOGRAFIA:

: .....

6. AL TERMINO DE TRATAMIENTO:

Modificación del cérvix : Duro ( ) Blando ( )

EBA+LU : Si ( ) No ( )

Perforación uterina por LU : Si ( ) No ( )