



## **TESIS DOCTORAL**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología

**TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO (MÉDICO VS. LEGRADO):  
EXPERIENCIA EN UN AÑO EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA**

MARTA CAMACHO CARO

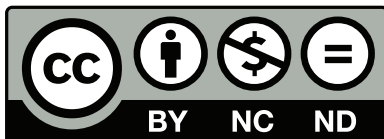
2011



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Marta Camacho Caro

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:  
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
FACULTAD DE MEDICINA

Dr. D. Luis Miguel Córdor Muñoz, Profesor Titular de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria,

**Certifica:**

Que la Tesis Doctoral que presenta D<sup>a</sup> Marta Camacho Caro sobre el tema “TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO (MÉDICO VS. LEGRADO): EXPERIENCIA EN UN AÑO EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA”, ha sido realizada bajo mi co-dirección en condiciones que la hacen acreedora del título de Doctora en Medicina y Cirugía.

**Fdo. Prof. D. L. M. Córdor Muñoz**

Málaga, Diciembre del 2010.



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
FACULTAD DE MEDICINA

Dra. D<sup>a</sup> Josefa Quesada Hurtado, Profesora Asociada de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Facultativa Especialista de Área del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria,

**Certifica:**

Que la Tesis Doctoral que presenta D<sup>a</sup> Marta Camacho Caro sobre el tema "TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO (MÉDICO VS. LEGRADO): EXPERIENCIA EN UN AÑO EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA", ha sido realizada bajo mi co-dirección en condiciones que la hacen acreedora del título de Doctora en Medicina y Cirugía.

**Fdo. D<sup>a</sup>. J. Quesada Hurtado**

Málaga, Diciembre del 2010.



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
FACULTAD DE MEDICINA

Dra. D<sup>a</sup> Francisca Rius Díaz, Profesora Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,

**Certifica:**

Que la Tesis Doctoral que presenta D<sup>a</sup> Marta Camacho Caro sobre el tema “TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO (MÉDICO VS. LEGRADO): EXPERIENCIA EN UN AÑO EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA”, ha sido realizada bajo mi co-dirección en condiciones que la hacen acreedora del título de Doctora en Medicina y Cirugía.

**Fdo. Prof. D<sup>a</sup>. F. Rius Díaz**

Málaga, Diciembre del 2010.

***Dedicatoria:***

*A mis padres, ejemplo para mi vida y a los que tanto quiero...*

### **Agradecimientos:**

*Al Dr. Córdor, por confiar en mí para este proyecto, y por su ánimo constante y buen consejo, imprescindibles en su realización.*

*A la Dra. Quesada, por transmitirme su espíritu de trabajo, minuciosidad y autoexigencia; por su inestimable colaboración, aportándome tantas ideas ingeniosas y acertadas.*

*A la Dra. Rius, porque sin ella no habría sido posible el análisis estadístico de esta tesis, por la simpatía y ánimo que me ha aportado en su desarrollo, y porque, entre otras cosas, me ha enseñado a que se puede aprovechar hasta el minuto más insospechado para sacar trabajo adelante.*

*A mi familia, pilar donde me sustento, porque gracias a su infinito cariño y aliento es como estoy consiguiendo los grandes retos de mi vida, entre ellos, esta tesis doctoral.*

*A mi Juanjo, por ayudarme con tanta ternura y paciencia en el broche final de este trabajo, su presentación, y por constituir la gran ilusión que me ha dinamizado a terminar esta tesis, para poder embarcarme de pleno en los nuevos proyectos que tenemos juntos y que tanto deseo.*

*A todos mis compañeros/as de guardias, porque a pesar de la gran presión asistencial de nuestro Servicio de Urgencias, siempre han tenido un momento para mí, recogiendo datos para este estudio. ¡Sin vosotros no habría sido posible esta tesis!.*

*Al Servicio de Sistemas de Información del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, en especial a Fernando, Isabel y Joaquín, por facilitarme tanto el trabajo informatizando la base de datos, y lo que es más importante y valioso para mí, por regalarme vuestra amistad.*

*A todo el personal de enfermería y auxiliar de enfermería del Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, por su buena predisposición y ejemplar colaboración, que tanto han facilitado la puesta en marcha del protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo.*

*A todos/as aquellos/as que inconscientemente esté omitiendo y que de una forma u otra han colaborado en este trabajo.*

# ÍNDICE

---

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
1. ABORTO.....	2
1.1. Definición.....	2
1.2. Epidemiología.....	3
1.3. Morbi-mortalidad materna.....	16
1.4. Factores etiopatogénicos.....	17
1.4.1. Causas ovulares.....	18
1.4.1.1. Anomalías cromosómicas.....	18
1.4.1.1.1 Anomalías numéricas de los cromosomas.....	19
1.4.1.1.2 Anomalías estructurales de los cromosomas.....	25
1.4.1.2. Anomalías genéticas.....	28
1.4.1.3. Alteraciones del desarrollo del embrión y la placenta...	28
1.4.2. Causas maternas.....	29
1.4.2.1. Causas uterinas.....	30
1.4.2.2. Causas inmunológicas.....	42
1.4.2.3. Trombofilias.....	47
1.4.2.4. Causas endocrinas.....	50
1.4.2.5. Infecciones.....	54
1.4.2.6. Traumatismos.....	55
1.4.2.7. Otros factores.....	55
1.5. Clasificación. Clínica. Diagnóstico.....	56
1.5.1. Amenaza de aborto.....	57
1.5.2. Aborto en curso.....	80
1.5.3. Aborto incompleto.....	83
1.5.4. Aborto completo.....	86
1.5.5. Aborto diferido.....	86
1.5.6. Aborto tardío.....	95
1.5.7. Aborto de repetición.....	97
1.5.8. Otras formas de aborto.....	106
1.5.8.1. Aborto provocado.....	106
1.5.8.2. Aborto criminal.....	109
1.5.8.3. Aborto febril.....	110
1.5.8.4. Aborto séptico.....	113
2. REFERENCIA HISTÓRICA / HISTORIA NATURAL DEL ABORTO.....	116
2.1. Prehistoria al siglo V.....	116
2.2. Del siglo V al siglo XVI.....	118
2.3. Del siglo XVII al presente.....	120
2.4. Desarrollo de los métodos contemporáneos.....	120
3. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO.....	121
3.1. Tratamiento quirúrgico: Legrado obstétrico.....	121
3.1.1. Técnica quirúrgica.....	121
3.1.2. Complicaciones.....	127
3.2. Tratamiento médico: Misoprostol.....	129
3.2.1. Farmacocinética.....	133
	135

3.2.2. Teratogenicidad.....	136
3.2.3. Aborto médico.....	140
3.2.4. Maduración cervical antes del aborto quirúrgico.....	142
3.2.5. Tratamiento médico del aborto espontáneo.....	144
3.2.6. Tratamiento médico del aborto incompleto.....	146
3.2.7. Muerte fetal intraútero.....	147
3.2.8. Inducción del trabajo de parto con un feto vivo.....	148
3.2.9. Prevención de la hemorragia post-parto.....	149
3.2.10. Tratamiento de la hemorragia post-parto.....	150
3.2.11. Maduración cervical antes de otros procedimientos.....	150
3.2.12. “Uso compasivo del misoprostol”.....	153
4. MOTIVO DE LA TESIS Y UTILIDAD PRÁCTICA.....	157
<b>II. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>157</b>
1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO.....	157
1.1. Tipo de estudio.....	157
1.2. Objetivos.....	158
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	158
2.1. Población objetivo.....	158
2.2. Población del ensayo.....	158
2.2.1. Criterios de inclusión para el tratamiento médico.....	158
2.2.2. Criterios de exclusión para el tratamiento médico.....	160
3. MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO.....	160
3.1. Muestra.....	160
3.2. Muestreo.....	160
3.3. Marco del estudio.....	160
3.4. Fase de selección.....	160
3.4.1. Diagnóstico de aborto espontáneo.....	161
3.4.2. Inclusión en el estudio.....	162
3.4.3. Técnica de administración del tratamiento.....	162
3.4.3.1. Grupo 1. Tratamiento médico.....	170
3.4.3.2. Grupo 2. Tratamiento quirúrgico.....	177
4. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	177
4.1. Variables dependientes.....	177
4.2. Variables independientes.....	182
5. DEFINICIONES OPERATIVAS TERMINOLÓGICAS.....	185
6. RECOGIDA DE DATOS.....	190
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	190
7.1. Estadística descriptiva.....	190
7.2. Estadística analítica o inferencial.....	191
8. PROTECCIÓN DE DATOS.....	193
<b>III. RESULTADOS.....</b>	<b>193</b>
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	193

1.1. Análisis descriptivo de los datos epidemiológicos.....	193
1.1.1. Edad.....	194
1.1.2. Nivel de estudios.....	195
1.2. Análisis descriptivo de los antecedentes personales.....	195
1.2.1. Grupo sanguíneo y RH.....	196
1.2.2. Administración de Gamma-globulina Anti-D.....	196
1.2.3. Antecedentes obstétricos.....	197
1.3. Análisis descriptivo de los datos clínicos.....	197
1.3.1. 1ª visita.....	200
1.3.2. Control entre visitas.....	203
1.3.3. 2ª visita.....	206
1.4. Análisis descriptivo de la conducta terapéutica.....	206
1.4.1. 1ª visita.....	208
1.4.2. Control entre visitas.....	210
1.4.3. 2ª visita.....	211
1.5. Análisis descriptivo de los efectos secundarios del misoprostol.....	211
1.5.1. Control entre visitas.....	213
1.5.2. 2ª visita.....	215
1.5.3. Control telefónico al mes.....	216
1.6. Análisis descriptivo de las complicaciones del legrado.....	216
1.6.1. 1ª visita.....	217
1.6.2. Control entre visitas.....	217
1.6.3. 2ª visita.....	218
1.6.4. Control telefónico al mes.....	
1.7. Análisis descriptivo del grado de aceptabilidad de la paciente sobre el tratamiento recibido en el control telefónico al mes.....	219
1.7.1. Análisis del grado de satisfacción.....	221
1.7.2. ¿Repetiría el mismo tratamiento?.....	222
1.7.3. ¿Aconsejaría el tratamiento?.....	
	224
2. ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE.....	224
2.1. Análisis en función del éxito del tratamiento médico.....	224
2.1.1. Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos.....	226
2.1.2. Nº de embarazos.....	227
2.1.3. Partos previos.....	228
2.1.4. Abortos previos.....	229
2.1.5. Legrados previos.....	230
2.1.6. Cesáreas previas.....	231
2.1.7. Nivel de estudios.....	232
2.1.8. Grupo sanguíneo y Rh.....	233
2.1.9. Hemoglobina y hematocrito.....	234
2.1.10. Diagnóstico ecográfico en 1ª visita.....	235
2.1.11. Morfología del saco gestacional en 1ª visita.....	236
2.1.12. Aspecto del endometrio en 1ª visita.....	237
2.1.13. Valor numérico del examen ecográfico en 1ª visita.....	238
2.1.14. Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita.....	239
2.1.15. Diagnóstico ecográfico en control entre visitas.....	240
2.1.16. Morfología del saco gestacional en control entre visitas.....	240
2.1.17. Aspecto del endometrio en control entre visitas.....	241
2.1.18. Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas.....	
2.1.19. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas.....	242
2.1.20. Diagnóstico ecográfico en 2ª visita.....	244
2.1.21. Aspecto del endometrio en 2ª visita.....	245

2.1.22. Volumen de sangrado vaginal en 2ª visita.....	246
2.1.23. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita...	
2.1.24. Efectos secundarios del misoprostol en control telefónico al mes.....	247
2.1.25. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes.....	248 249
2.1.26. Grado de satisfacción.....	250
2.1.27. ¿Repetiría el tratamiento?¿Lo aconsejaría?.....	
2.2. Análisis en función del grado de satisfacción de las pacientes en el control telefónico al mes.....	251 251
2.2.1. Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos.....	253
2.2.2. Nº de embarazos.....	254
2.2.3. Partos previos.....	255
2.2.4. Abortos y legrados previos.....	256
2.2.5. Cesáreas previas.....	257
2.2.6. Nivel de estudios.....	258
2.2.7. Hemoglobina y hematocrito.....	260
2.2.8. Diagnóstico ecográfico en 1ª visita.....	262
2.2.9. Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita.....	263
2.2.10. Tratamiento establecido en 1ª visita.....	264
2.2.11. Causa del legrado en 1ª visita.....	265
2.2.12. Complicaciones del legrado en 1ª visita.....	266
2.2.13. Diagnóstico ecográfico en control entre visitas.....	267
2.2.14. Morfología del saco gestacional en control entre visitas.....	268
2.2.15. Aspecto del endometrio en control entre visitas.....	269
2.2.16. Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas.....	271
2.2.17. Legrado en control entre visitas (interrupción del tto. médico)...	272
2.2.18. Diagnóstico ecográfico en 2ª visita.....	273
2.2.19. Aspecto del endometrio en 2ª visita.....	274
2.2.20. Volumen de sangrado vaginal en 2ª visita.....	275
2.2.21. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita...	276
2.2.22. Complicaciones del legrado en 2ª visita.....	
2.2.23. Efectos secundarios del misoprostol en control telefónico al mes.....	277
2.2.24. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes.....	278 279
2.2.25. Complicaciones del legrado en control telefónico al mes .....	281

#### IV. DISCUSIÓN.....

1. CONSIDERACIONES SOBRE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	281
2. CONSIDERACIONES SOBRE EL PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO CON MISOPROSTOL.....	285
3. CONSIDERACIONES SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO.....	291
4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MISOPROSTOL.....	294
5. CONSIDERACIONES SOBRE EL GRADO DE ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO.....	298

6. CONSIDERACIONES SOBRE LA RELACIÓN COSTE/BENEFICIO DEL MISOPROSTOL.....	300
7. CONSIDERACIONES SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA COMPARANDO TRATAMIENTOS.....	302
8. CONSIDERACIONES SOBRE LA UTILIDAD DEL MISOPROSTOL PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO EN PAÍSES CON POCOS RECURSOS.....	304
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>307</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>309</b>

# RELACIÓN DE FIGURAS

---

## VII. RESULTADOS.

### 3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

#### 3.1. Análisis descriptivo de los datos epidemiológicos.

- Figura 1. Nivel de estudios..... 194

#### 3.2. Análisis descriptivo de los antecedentes personales.

- Figura 2. Grupo sanguíneo y Rh..... 195
- Figura 3. Administración de Gamma..... 196

#### 3.3. Análisis descriptivo de los datos clínicos.

##### 3.3.1. 1ª visita.

- Figura 4. Volumen de sangrado 1ª visita..... 197
- Figura 5. Diagnóstico ecográfico en 1ª visita..... 198
- Figura 6. Aspecto del endometrio 1ª visita..... 198
- Figura 7. Morfología del saco gestacional 1ª visita..... 199

##### 3.3.2. Control entre visitas.

- Figura 8. Motivo de consulta en control entre visitas..... 200
- Figura 9. Volumen de sangrado en control entre visitas..... 201
- Figura 10. Diagnóstico ecográfico en control entre visitas..... 202

##### 3.3.3. 2ª visita.

- Figura 11. Volumen de sangrado en 2ª visita..... 203
- Figura 12. Diagnóstico ecográfico 2ª visita..... 203
- Figura 13. Aspecto del endometrio en control ecográfico 2ª visita..... 204

#### 3.4. Análisis descriptivo de la conducta terapéutica.

##### 3.4.1. 1ª visita.

- Figura 14. Tratamiento 1ª visita..... 206
- Figura 15. Causas de legrado 1ª visita..... 207

##### 3.4.2. Control entre visitas.

- Figura 16. ¿Continúa el tratamiento médico?..... 208

##### 3.4.3. 2ª visita.

- Figura 17. Eficacia del tratamiento médico..... 210

#### 3.5. Análisis descriptivo de los efectos secundarios del misoprostol.

3.5.1.	Control entre visitas.	
▪	Figura 18. Efectos secundarios del misoprostol en control entre visitas.....	211
3.5.2.	2ª visita.	
▪	Figura 19. Efectos secundarios del misoprostol 2ª visita.....	213
▪	Figura 20. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita.....	214
3.5.3.	Control telefónico al mes.	
▪	Figura 21. Efectos secundarios del misoprostol en control telefónico al mes.....	215
3.6.	Análisis descriptivo de las complicaciones del legrado.	
3.6.1.	1ª visita.	
▪	Figura 22. Complicaciones del legrado 1ª visita.....	216
3.6.2.	Control entre visitas	
3.6.3.	2ª visita.	
3.6.4.	Control telefónico al mes.	
3.7.	Análisis descriptivo del grado de aceptabilidad de la paciente sobre el tratamiento recibido en el control telefónico al mes.	
▪	Figura 23. Grado de satisfacción en control telefónico al mes.....	219
▪	Figura 24. Grado de satisfacción según el tratamiento recibido en 1ª visita.....	220
▪	Figura 25. ¿Repetiría el mismo tratamiento?.....	221
▪	Figura 26. ¿Repetiría el tratamiento? Análisis en función del tratamiento inicial.....	221
▪	Figura 27. ¿Aconsejaría el tratamiento?.....	222
▪	Figura 28. ¿Aconsejaría el tratamiento? Análisis en función del tratamiento inicial.....	223

# RELACIÓN DE TABLAS

---

## VIII. RESULTADOS

### 4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

a. Tabla 1. Parámetros descriptivos de la edad de las pacientes.....	193
b. Tabla 2. Parámetros descriptivos de los antecedentes obstétricos....	196
c. Tabla 3. Parámetros descriptivos de la edad gestacional.....	197
d. Tabla 4. Parámetros descriptivos del examen ecográfico en 1ª visita.....	199
e. Tabla 5. Parámetros descriptivos de los valores de hemoglobina y hematocrito 1ª visita.....	200
f. Tabla 6. Parámetros descriptivos del examen ecográfico en control entre visitas.....	202
g. Tabla 7. Parámetros descriptivos del examen ecográfico en 2ª visita.....	204
h. Tabla 8. Parámetros analíticos del laboratorio en la 2ª visita.....	205
i. Tabla 9. Frecuencias absolutas y relativas de las distintas causas de legrado en la 1ª visita.....	207
j. Tabla 10. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y la conducta terapéutica elegida.....	209
k. Tabla 11. tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y las causas del legrado.....	209
l. Tabla 12. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y el volumen de sangrado como efecto 2ª del misoprostol.....	212
m. Tabla 13. Parámetros descriptivos de la duración del sangrado como efecto 2ª del misoprostol en control entre visitas.....	212
n. Tabla 14. Parámetros descriptivos de la duración del sangrado vaginal ocasionado por el misoprostol referido por las pacientes en la 2ª visita.....	214
o. Tabla 15. Parámetros descriptivos de la duración del sangrado vaginal que refieren las pacientes asociado al tratamiento médico en el control telefónico al mes.....	215
p. Tabla 16. Tabla de contingencia entre la conducta terapéutica seguida en el control entre visitas y las complicaciones del legrado en el control entre visitas.....	217

q.	Tabla 17. Complicaciones del legrado en 2ª visita.....	217
r.	Tabla 18. Complicaciones del legrado en control telefónico al mes...	218
s.	Tabla 19. Análisis separado de las complicaciones tardías del legrado en el control telefónico al mes, según el tratamiento de la 1ª visita.....	218
t.	Tabla 20. Grado de satisfacción analizado según el tratamiento recibido en la 1ª visita.....	220
u.	Tabla 21. ¿Repetiría el mismo tratamiento? Análisis en función del tratamiento inicial.....	222
v.	Tabla 22. ¿Aconsejaría el tratamiento? Análisis en función del tratamiento recibido en la 1ª visita.....	223

## 5. ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE

### 5.1. Análisis en función del éxito del tratamiento médico.

w.	Tabla 23. Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos.....	224
x.	Tabla 24. Prueba T para la igualdad de medias.....	225
y.	Tabla 25. Número de embarazos.....	226
z.	Tabla 26. Existencia de partos previos.....	227
aa.	Tabla 27. Existencia de abortos previos.....	228
bb.	Tabla 28. Existencia de legrados previos.....	229
cc.	Tabla 29. Existencia de cesáreas previas.....	230
dd.	Tabla 30. Nivel de estudios.....	231
ee.	Tabla 31. Grupo sanguíneo-Rh.....	232
ff.	Tabla 32. Hemoglobina y hematocrito 1ª y 2ª visita.....	233
gg.	Tabla 33. Prueba T para la igualdad de las medias.....	233
hh.	Tabla 34. Diagnóstico ecográfico en 1ª visita.....	234
ii.	Tabla 35. Morfología del saco gestacional en 1ª visita.....	235
jj.	Tabla 36. Aspecto del endometrio en 1ª visita.....	236
kk.	Tabla 37. Valor numérico del examen ecográfico en 1ª visita.....	237
ll.	Tabla 38. Prueba T para la igualdad de las medias.....	237
mm.	Tabla 39. Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita.....	238
nn.	Tabla 40. Diagnóstico ecográfico en control entre visitas.....	239
oo.	Tabla 41. Morfología del saco gestacional en control entre visitas.....	240
pp.	Tabla 42. Aspecto del endometrio en control entre visitas.....	240
qq.	Tabla 43. Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas.....	241
rr.	Tabla 44. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas.....	241

ss. Tabla 45. Diagnóstico ecográfico en 2ª visita.....	242
tt. Tabla 46. Aspecto del endometrio en 2ª visita.....	243
uu. Tabla 47. Volumen de sangrado vaginal en 2ª visita.....	244
vv. Tabla 48. Tipo de sangrado como efecto 2ª del misoprostol en 2ª visita.....	245
ww. Tabla 49. Efectos 2º del misoprostol en control telefónico al mes.....	246
xx. Tabla 50. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes.....	247
yy. Tabla 51. Grado de satisfacción.....	248
zz. Tabla 52. ¿Repetiría el tratamiento médico?.....	249
aaa. Tabla 53. ¿Lo aconsejaría?.....	250
5.2. Análisis en función del grado de satisfacción de las pacientes	251
bbb. Tabla 54. Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos.....	252
ccc. Tabla 55. Análisis de varianzas ANOVA.....	253
ddd. Tabla 56. Número de embarazos.....	254
eee. Tabla 57. Existencia de partos.....	255
fff. Tabla 58. Existencia de abortos.....	256
ggg. Tabla 59. Existencia de legrados.....	257
hhh. Tabla 60. Existencia de cesáreas.....	258
iii. Tabla 61. Nivel de estudios.....	259
jjj. Tabla 62. Hemoglobina y hematocrito 1ª y 2ª visita.....	260
kkk. Tabla 63. Análisis de varianzas ANOVA.....	261
lll. Tabla 64. Diagnóstico ecográfico en 1ª visita.....	261
mmm. Tabla 65. Morfología del saco gestacional en 1ª visita.....	262
nnn. Tabla 66. Aspecto del endometrio en 1ª visita.....	263
ooo. Tabla 67. Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita.....	264
ppp. Tabla 68. Tratamiento establecido en 1ª visita.....	265
qqq. Tabla 69. Causas del legrado en 1ª	266
	267
	268
	269
	270

visita.....	271
rrr. Tabla 70. Complicaciones del legrado en 1ª visita.....	272
sss. Tabla 71. Diagnóstico ecográfico en control entre visitas.....	273
ttt. Tabla 72. Morfología del saco gestacional en control entre visitas.....	274
uuu. Tabla 73. Aspecto del endometrio en control entre visitas.....	275
vvv. Tabla 74. Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas.....	276
www. Tabla 75. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas.....	277
xxx. Tabla 76. Complicaciones del legrado en control entre visitas.....	278
yyy. Tabla 77. Diagnóstico ecográfico en 2ª visita.....	279
zzz. Tabla 78. Aspecto del endometrio en 2ª visita.....	
aaaa. Tabla 79. Volumen de sangrado vaginal en 2ª visita.....	
bbbb. Tabla 80. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita.....	
cccc. Tabla 81. Complicaciones del legrado en 2ª visita.....	
dddd. Tabla 82. Efectos 2º del misoprostol en control telefónico al mes.....	
eeee. Tabla 83. Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes.....	
ffff. Tabla 84. Complicaciones del legrado en control telefónico al mes...	

## **I. INTRODUCCIÓN:**

### **1. ABORTO**

#### **1.1. DEFINICIÓN:**

El Aborto se define como la interrupción del embarazo antes de la viabilidad fetal <sup>(1)</sup>.

En un principio el concepto resulta claro, sin embargo, la mayor dificultad reside en la definición de viabilidad fetal, dado que el pronóstico de supervivencia ha variado sensiblemente en los últimos años.

Clásicamente, el límite de la viabilidad se colocó en 28 semanas ó 1000 gr. de peso. En 1950, la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(2)</sup> sistematizó la clasificación de las pérdidas reproductoras o fetales con fines estadísticos comparativos en 4 grupos:

- 1.- Pérdida fetal precoz: antes de las 20 semanas ó 400 gr. de peso.
- 2.- Pérdida fetal intermedia: entre las 20 y 28 semanas ó 1000 gr. de peso.
- 3.- Pérdida fetal tardía: después de las 28 semanas,
- 4.- Pérdida fetal indeterminada.

Posteriormente también la OMS definió el aborto como la expulsión del concepto antes de las 20 semanas, distinguiendo entre aborto precoz, antes de las 12 semanas, y aborto tardío, entre las 12 y 20 semanas.

Sin embargo, el Comité de Aspectos Éticos de la Reproducción Humana y la Salud de las Mujeres de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en su reunión de Moscú de 1973, estableció el concepto de parto cuando naciese un feto pesando 500 gr. ó más (ó 22 semanas ó más, si no se conoce el peso), y consiguientemente, el aborto quedó definido por la expulsión de un feto que pesase menos de 500 gr. y/o antes de las 22 semanas cumplidas. <sup>(3)</sup>

La OMS en 1977 también lo definió así, aunque señala 20-22 semanas, y en gran parte de la literatura obstétrica se señala el límite cronológico de las 20 semanas. Antes de ese tiempo y peso fetal es excepcional la viabilidad extrauterina.

Por tanto, en conclusión, **actualmente se define el aborto** como la interrupción del embarazo o pérdida del concepto antes de alcanzar los 500 gr., o las 22 semanas de gestación (si no se conoce el peso fetal). <sup>(1,4,5)</sup> Sin embargo, no hay límites definidos para la catalogación como aborto precoz o tardío, y mientras unos señalan 12 semanas, otros se refieren a 14 semanas o a 3 meses de amenorrea.

Ahora el problema se plantea en el límite inferior, ya que hoy día sabemos de muchos embarazos que pasan inadvertidos, que no llegan siquiera a producir retraso menstrual, y cuya expulsión se confunde con la correspondiente menstruación.

En cualquier caso, y a efectos de contabilizar abortabilidad, (entendida como el porcentaje de abortos entre cada 100 embarazos), en general se considera aborto si clínicamente así se comporta. <sup>(1)</sup>

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia de interrupciones espontáneas del desarrollo del proceso reproductivo es muy alta, sobre todo cuando se considera desde las etapas más precoces. Se calcula que, teniendo en cuenta los fallos de la fecundación, de cada 100 “embarazos potenciales” tan sólo 31 llegan a término con un feto vivo <sup>(6)</sup>.

La frecuencia del “aborto”, considerando a éste como la “interrupción espontánea de la gestación antes de que el feto haya alcanzado una edad gestacional que lo haga viable”, depende por tanto del criterio que utilizemos para definir que el embarazo existe. Cuando tan sólo se tienen en cuenta los embarazos que llegan a la fase de implantación, la frecuencia de aborto es del 30% al 40%, alcanzado el diagnóstico clínico de embarazo, la frecuencia baja al 10%-15%, y si la gestación progresa y se observa un producto vivo, la probabilidad de aborto baja notablemente, hasta llegar a cifras comprendidas entre el 3% y el 4% <sup>(6)</sup>.

Estas frecuencias dependen del criterio que se utilice, y por ello, si no se especifica claramente, los datos que se muestran en las diversas publicaciones no son comparables.

La información de la frecuencia de interrupciones espontáneas (abortos) a lo largo de la primera mitad de la gestación o a lo largo de todo el embarazo tiene gran importancia para cuantificar el riesgo de pérdida después de la realización de técnicas invasivas (biopsia corial, amniocentesis, funiculocentesis). Este tipo de estudios también consigue evaluar la relevancia de algunos datos clínicos y epidemiológicos. Por ejemplo, no tiene la misma probabilidad de aborto una primigesta que una mujer que ya ha tenido un embarazo normal o las que tienen el

antecedente de uno, dos, tres o cuatro abortos. También la edad materna (superior a 35 ó 40 años) tiene un efecto negativo sobre la probabilidad de aborto. La presencia de circunstancias clínicas, como la hemorragia uterina (amenaza de aborto), supone de la misma forma un aumento del riesgo de aborto.

Cuando el embrión está vivo entre la octava y la 12ª semana, la tasa de aborto hasta la semana 20ª es de tan sólo el 2%. Sin embargo, Rempen (7) cuando encuentra latido cardiaco entre la quinta y la 13ª semana, comunica una tasa de abortos del 8.6%; cuando el latido cardiaco ha sido detectado antes de la novena semana, el grupo presenta una tasa de abortos superior, del 12.5%. Además, comprueba que si la mujer tiene más de 34 años, la frecuencia asciende al 15,5%, y si existe hemorragia vaginal, al 16.3%.

Levi y cols (8) encuentran una tasa de abortos del 24% cuando existe latido cardiaco positivo pero el embrión tiene una longitud coronilla-nalgas (CRL) menor de 5mm.

Pandya y cols. (9), en exploraciones realizadas entre la décima y la 13ª semana, observan un 2.8% de embarazos interrumpidos. El 52.5% correspondían a abortos diferidos, y el 37.5% a huevos vacíos (hueros). También hallan asociación significativa con la edad materna y el antecedente de hemorragia vaginal.

Por último, Goldstein y cols.(10) presentan sus datos con gran aplicabilidad clínica, ya que permiten conocer la probabilidad de aborto en función de los hallazgos ecográficos, como se muestra en la Tabla 1.

PROBABILIDAD DE ABORTO ESPONTÁNEO EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS	
Estructura visualizada	Probabilidad de aborto
Saco gestacional	11.5%
Vesícula vitelina	8.5%
Embrión CRL menor de 5mm	7.2%
Embrión CRL 6-10 mm	3.3%

Embrión CRL mayor de 10 mm	0.5%
----------------------------	------

Tabla 1. Probabilidad de aborto espontáneo en función de los hallazgos ecográficos

(10).

**FACTORES DE RIESGO:**

Basándose en estudios poblacionales se ha tratado de relacionar qué factores pueden influir negativamente sobre la gestación produciendo un incremento de la ya de por sí elevada incidencia de aborto espontáneo. Dentro de los factores estudiados destacan los siguientes:

Edad materna: En un estudio amplio se ha observado que el riesgo de presentar un aborto se incrementa a medida que aumenta la edad materna <sup>(11)</sup>; el riesgo de aborto para mujeres entre 12 y 19 años era del 13.3 %, frente al 51 % en mujeres entre 40 y 44 años. El factor que influye de manera más determinante en el incremento del riesgo es la calidad de los ovocitos, que empeora con la edad materna y condiciona un aumento de la frecuencia de alteraciones cromosómicas <sup>(12)</sup>.

Adicionalmente, dado que los fetos con defectos cromosómicos es más probable que mueran en el útero que los fetos normales, el riesgo disminuye con la gestación.

Durante la última década, con la introducción de la bioquímica del suero materno y el screening ecográfico de los defectos cromosómicos en diferentes etapas del embarazo, se ha hecho necesario establecer el riesgo específico para cada anomalía cromosómica según la edad materna y la edad gestacional.

Tales estimaciones se derivan, por ejemplo, de comparar la prevalencia de nacimiento de trisomía 21 con la prevalencia en mujeres a las que se les ha realizado amniocentesis en 2º trimestre o biopsia corial en 1º trimestre (Tabla 2) <sup>(13)</sup>

<b>1. Riesgo de Trisomía 21 en relación a edad y edad gestacional.</b>				
<i>Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 313-321.</i>				
<i>Edad materna</i>	<i>12 sg</i>	<i>16 sg</i>	<i>20sg</i>	<i>40 sg</i>
20	1/1068	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/946	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/626	1/703	1/759	1/895
31	1/543	1/610	1/658	1/776
32	1/461	1/518	1/559	1/659
33	1/383	1/430	1/464	1/547
34	1/312	1/350	1/378	1/446
35	1/249	1/280	1/302	1/356
36	1/196	1/220	1/238	1/280
37	1/152	1/171	1/185	1/218
38	1/117	1/131	1/142	1/167
39	1/89	1/100	1/108	1/128
40	1/68	1/76	1/82	1/97
41	1/51	1/57	1/62	1/73
42	1/38	1/43	1/46	1/55
43	1/29	1/32	1/35	1/41
44	1/21	1/24	1/26	1/30
45	1/16	1/18	1/19	1/23

Tabla 2. Riesgo de trisomía 21 en relación a edad materna y edad gestacional <sup>(13)</sup>.

En dicha tabla podemos observar cómo el riesgo de síndrome de Down se incrementa con la edad materna y decrece con la data de embarazo.

La tasa de muerte fetal en la trisomía 21 entre las 12 semanas (cuando se lleva a cabo el screening de translucencia nucal (NT) ) y el término es el 30 %, y entre las 16 semanas (cuando se lleva a cabo el estudio bioquímico del suero materno en el 2º trimestre o el screening ecográfico del 2º trimestre y el término), es del 20 %.

El riesgo de trisomía 18 y 13 también aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional. La tasa de mortalidad intrauterina entre la 12 y 40 semanas es de alrededor del 80 %. Tabla 3 <sup>(14)</sup>

2. Riesgo de T18 o T13 (1/numero de la tabla) en relación a la edad y edad gestacional. <i>Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 313-321.</i>				
Edad materna	12 sg	16 sg	20 sg	40 sg
20	1886	2709	4897	18013
25	1670	2399	4336	15951
30	1105	1587	2869	10554
31	959	1377	2490	9160
32	814	1169	2114	7775
33	676	971	1755	6458
34	550	790	1429	5256
35	440	632	1142	4202
36	346	497	899	3307
37	269	386	698	2569
38	207	297	537	1974
39	158	226	409	1505
40	119	171	310	1139
41	90	129	233	858
42	68	97	175	644

Tabla 3. Riesgo de T18 o T13 en relación a la relación a la edad materna y edad gestacional (14).

El síndrome de Turner es debido normalmente a la pérdida del cromosoma X paterno y, como consecuencia, la concepción de embriones 45, X, a diferencia de las trisomías, no está relacionada con la edad materna. La prevalencia es alrededor de 1 sobre 1500 a las 12 semanas, 1 en 3000 a las 20 semanas y 1 sobre 4000 a las 40 semanas.

Para las otras anomalías de los cromosomas sexuales (47, XXX, 47, XXY y 47 XYY), no hay cambios significativos con la edad materna y ya que la tasa de mortalidad intrauterina no es más alta que en fetos cromosómicamente normales, la prevalencia total (aproximadamente 1 de cada 500), no disminuye con la edad gestacional.

La poliploidía afecta sobre el 2 % de los embarazos reconocidos, pero es altamente letal y por ello raramente se observa en nacidos vivos. La prevalencia a las 12 y 20 semanas es de alrededor de 2 por cada 2000 y 1 por cada 250.000, respectivamente (14).

A principios de 1970, aproximadamente el 5% de las mujeres embarazadas tenían 35 años o más, y este grupo contenía sobre el 30% del número total de los fetos con trisomía 21. Por lo tanto, el screening basado sólo en la edad materna, con un punto de corte en 35 años para definir el grupo de alto riesgo, estaba asociado con una tasa de falsos positivos del 5%, (porque la gran mayoría de los fetos en este grupo son normales), y una tasa de detección del 30%. En los años siguientes, en los países desarrollados ha habido una tendencia generalizada de las mujeres a quedarse embarazadas con más edad, así que ahora, el 15%

de las mujeres embarazadas tienen 35 años o más, y este grupo contiene sobre el 50% del total de fetos con trisomía 21.

Pues bien, se ha visto que para el cálculo del riesgo específico individual de cada paciente es necesario tener en cuenta el riesgo de fondo (que depende de la edad materna y de la edad gestacional), pero no es suficiente, sino que dicho riesgo hay que multiplicarlo por una serie de factores, que a su vez dependen de resultados de hallazgos ecográficos y exámenes bioquímicos del suero materno llevados a cabo durante el curso del embarazo (15-21).

Cada vez que un test se lleva a cabo, el riesgo de base es multiplicado por el factor resultante de dicho test para calcular un nuevo riesgo, el cual se convierte en el riesgo de base para el siguiente test. Este proceso se llama screening secuencial (22).

Edad paterna: Varios estudios han mostrado un incremento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres con  $\geq 35$  años (23-25), pero es que si además se tiene en cuenta la edad paterna, se ha visto que si el hombre tiene  $\geq 40$  años, la edad materna comienza a tener un efecto negativo antes, desde los 30 años; y en el caso de que la mujer tenga ya 35 años o más, si el hombre tiene  $\geq 40$  años, el aumento del riesgo de interrupción espontánea de la gestación es mucho mayor (26,27). En definitiva, se ha encontrado un claro efecto negativo de la edad paterna después de los 40 años (28,29).

Mediante la investigación con técnicas fluorescentes de hibridación in-situ se ha sugerido que la probabilidad de producir embriones aneuploides es más alta para los padres mayores ( $\geq 50$  años) que para los más jóvenes ( $< 30$  años) (30). Un análisis reciente comparando hombres con una edad comprendida entre 23 y 39 años, con hombres de 59-74 años de edad, también concluyó que hay más frecuencia de aberraciones cromosómicas en los espermatozoides de los hombres mayores (31), especialmente aquellas ligadas a nuevas mutaciones dominantes (32,33).

Retraso en la concepción: Se ha observado que el riesgo de aborto espontáneo es más alto en parejas que tardan  $\geq 6$  meses en concebir (26). Varios estudios han documentado esta relación entre un largo tiempo requerido para conseguir embarazo y un riesgo más alto de fracaso de la gestación (34,35), relación que puede ser debida en parte a una asociación con abortos subclínicos que pueden constituir un factor importante en el tiempo de concepción declarado por la mujer.

Estrés: Clásicamente se ha relacionado el estrés en la mujer como factor que puede actuar negativamente en la gestación. En un estudio prospectivo sobre 336 mujeres en las cuales se

determinó el estrés mediante tres tests diferentes y la determinación de cortisol sanguíneo, no se observó que incrementara el riesgo de aborto espontáneo <sup>(36)</sup>.

Tabaco: Aunque existen estudios que habían relacionado el tabaco como un factor de riesgo de aborto, se ha discutido su metodología, y estudios recientes no confirman esta asociación, incluso en gestantes que fuman 20 cigarrillos o más <sup>(37,38,39)</sup>.

Alcohol: Existen indicios en estudios realizados sobre un número amplio de gestantes con embarazo único (24.679) que indican que un consumo de cinco o más bebidas alcohólicas por semana durante la gestación puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre <sup>(38,39,40,41)</sup>. Sin embargo, es común en este tipo de estudios que el consumo de alcohol pueda estar infraestimado porque la paciente no reconoce la cantidad consumida.

Armstrong y col. calcularon que el riesgo de abortos aumentaba un promedio de 1,3 por cada día en que se bebiera <sup>(42)</sup>. En cambio, Cavallo y col. en un trabajo prospectivo con 564 mujeres, comunicó que un bajo nivel de consumo durante el embarazo no se asociaba con riesgo significativo de aborto <sup>(43)</sup>.

Cafeína: En un estudio de casos y controles reciente realizado sobre 1.168 mujeres embarazadas, se observó que el consumo de 375 mg o más de cafeína por día durante la gestación se asociaba a un incremento, con significación estadística, del riesgo de aborto espontáneo <sup>(38)</sup>. Se ha podido comprobar además que es un factor de riesgo independiente de aborto no asociado a otros hábitos que con frecuencia se relacionan con el consumo de café, como el tabaco y el alcohol.

Anticonceptivos: No existe evidencia alguna que avale la noción de que los anticonceptivos orales (ACOs) o los agentes espermicidas utilizados en las cremas y jaleas anticonceptivas se asocien con un aumento de la incidencia de abortos.

Es más, se ha observado tasas más bajas de aborto espontáneo conforme aumenta el tiempo de uso de la píldora <sup>(44)</sup>. El punto de corte para este efecto positivo parece ser 9 años. El empleo de anticonceptivos orales durante 9 años se asocia con una tasa de aborto espontáneo de 11,3%, la cual constituye alrededor de la mitad de la tasa (23%) que se encuentra en parejas que nunca han usado la píldora. Sin embargo, el efecto de la toma de ACOs se relacionó con la edad de la mujer, y se vio que cuando la edad se examina como un factor independiente, la disminución de la tasa de fracaso espontáneo de la gestación es

estadísticamente significativa sólo en mujeres > 30 años, en las que dicha tasa se reduce de un 28% a un 7%.

Dado que la aneuploidía en humanos probablemente ocurre como un resultado directo o indirecto de la depleción de folículos, para explicar este efecto positivo se ha propuesto que el empleo a largo plazo de ACOs protege contra el aborto debido a la aneuploidía, por la preservación del número de folículos.

Por otro lado, los dispositivos intrauterinos (DIU) se asocian con un aumento de la incidencia de abortos sépticos después de un fracaso en la anticoncepción.

Toxinas ambientales: En algunos trabajos no se observó aumento de la tasa de abortos (45). Roland y col. (1995) comunicaron un aumento del riesgo de aborto espontáneo entre las asistentes de dentistas expuestas al óxido nitroso durante tres o más horas en consultorios sin equipo de ventilación, aunque esto no sucedía en consultorios que utilizaban este equipo.

En un metaanálisis (46) se llegó a la conclusión de que las mujeres que por su profesión se exponían a gases anestésicos tenían un aumento de riesgo de aborto espontáneo, aunque la información era de una época en que todavía no se empleaba ventilación.

En la mayor parte de los casos, existe poca información que acuse a algún agente ambiental específico; sin embargo, existe evidencia que involucra al arsénico, al plomo, al formaldehído, al benceno y al óxido de etileno como causas de abortos (47).

Las terminales de video y la exposición a los campos magnéticos acompañantes no aumentan el riesgo de aborto (48).

Las ondas cortas y el ultrasonido tampoco aumentan el riesgo (Taskinen y col., 1990).

Radiación: En dosis suficientes, la radiación es un reconocido abortivo. No se conoce la dosis precisa en los seres humanos.

Es interesante resaltar en este epígrafe que no debe indicarse el aborto terapéutico debido a la exposición fetal a un procedimiento de radiografía simple (49).

De acuerdo con el American Collage of Radiology (50), ningún procedimiento diagnóstico único produce una dosis de radiación bastante significativa como para amenazar el bienestar del embrión y del feto en desarrollo.

Aborto inducido previo: Series de casos descriptivos han sugerido una potente asociación entre aborto inducido y aborto espontáneo <sup>(49,50)</sup>. Esto también ha sido investigado en estudios epidemiológicos <sup>(53,54)</sup>, pero con resultados conflictivos.

Algunos estudios no muestran asociación <sup>(26)</sup>, pero otros <sup>(55,56)</sup> sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo después de uno inducido.

Se tienen en cuenta circunstancias como que los abortos inducidos pueden causar cambios endometriales que, de camino, pueden favorecer el fracaso espontáneo del embarazo; adicionalmente, las técnicas quirúrgicas empleadas para el aborto inducido pueden lesionar el cérvix.

La mayoría de los estudios epidemiológicos datan desde 1970 a principios de 1980, y lo cierto es que desde entonces, las técnicas usadas para interrumpir los embarazos han cambiado, y la proporción de abortos ilegales (generalmente llevados a cabo en condiciones inseguras) ha disminuido en casi todos los países.

Pues bien, basándonos en un amplio estudio de casos-controles llevado a cabo en Italia <sup>(57)</sup>, se ha visto que no existe una clara relación entre el aborto espontáneo y el aborto inducido. Igualmente, no se ha constatado asociación entre el tiempo transcurrido desde el último así como la edad en el momento del primer aborto inducido y el riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo previo cromosómicamente anormal: El riesgo de trisomía en mujeres que han tenido un feto previo o un niño con una trisomía, es más alto que el esperado en base a su edad solamente. En un estudio <sup>(58)</sup> de 2054 mujeres que tuvieron un embarazo previo con trisomía 21, se encontró que el riesgo de recurrencia en el embarazo siguiente fue 0.75% más alto que el riesgo de trisomía 21 relacionado con la edad materna y gestacional en el momento del examen.

Por lo tanto, para una mujer de 35 años que ha tenido un niño previo con trisomía 21, el riesgo a las 12 semanas de gestación aumenta de 1/249 (0.40%) - como ilustramos en la tabla 9- a 1/87 (1.15%), y para una mujer de 25 años, de 1/946 (0.106%) a 1/117 (0.856%).

En 750 mujeres que tuvieron un embarazo previo con trisomía 18, el riesgo de recurrencia de trisomía 18 en el embarazo siguiente fue también alrededor del 0.75% más alto que el riesgo de trisomía 18 relacionado con la edad materna y gestacional. El riesgo de trisomía 21 en esas mujeres no se incrementó; por lo tanto, el riesgo de recurrencia es específico de la anomalía cromosómica. En efecto, es improbable que la presencia de una clase determinada de anomalía cromosómica pudiera asociarse con un aumento del riesgo de otra clase distinta de anomalía, ya que están implicados en su producción distintos mecanismos (no-disyunción

para la trisomía, retraso de la anafase para la monosomía X, dispermia en la triploidía y fallo de la mitosis para la tetraploidía). (59,60)

Anticuerpos anticardiolipina: La asociación entre anticuerpo anticardiolipina (ACA) y síndrome de anticuerpos antifosfolípido es muy evidente. En los estudios sobre el papel de los fenómenos autoinmunes en la pérdida gestacional recurrente, los antifosfolípidos parecen ser los mejores marcadores de las pacientes en riesgo. Se estima que del 12 al 15% de las mujeres con abortos recurrentes tienen elevados valores de anticuerpo anticardiolipina y/o actividad anticoagulante lúpica (61,62).

Los mecanismos mediante los que los mayores valores de anticuerpo o actividad aumentan el riesgo de aborto espontáneo no están definitivamente demostrados. Sin embargo, se especula que la fijación del anticuerpo a los fosfolípidos reduce la producción de prostaciclina, provocando un exceso relativo de tromboxano y desembocando en la trombosis de las arterias espirales que brindan circulación a la placenta. De esta manera, el feto fallece por insuficiencia placentaria (las pérdidas fetales en las pacientes con anticuerpo anticardiolipina se producen a una edad gestacional mucho más tardía que en las que carecen de dicho anticuerpo).

El tratamiento con corticosteroides o heparina y/o aspirina produce una tasa de nacidos vivos del 80% en los embarazos posteriores. Aunque ningún estudio prospectivo, de distribución al azar haya demostrado que este tratamiento es superior al placebo, suele utilizarse.

Hiperhomocisteinemia: La homocisteína es un aminoácido esencial que proviene de la metionina de las proteínas dietéticas. Su aumento en sangre (hiperhomocisteinemia) produce alteraciones tromboticas y arterioscleróticas, considerándose un factor de riesgo independiente de infartos de miocardio, accidentes isquémicos cerebrales y tromboembolismos sistémicos.

La hiperhomocisteinemia se relaciona también con complicaciones obstétricas:

- En el primer trimestre: defectos del tubo neural, abortos de repetición (63,64).
- En el segundo y tercer trimestre: CIR, desprendimiento prematuro de placenta y preeclampsia.

En cuanto a la patogenia de estas alteraciones, se sabe que la hiperhomocisteinemia provoca alteraciones vasculares con procesos de trombosis y un efecto embriotóxico que provoca las malformaciones como la espina bífida.

Es importante conocer el ciclo metabólico de la homocisteína para entender cómo actúan otros metabolitos y cofactores que también están implicados en el desarrollo de las lesiones vasculares.

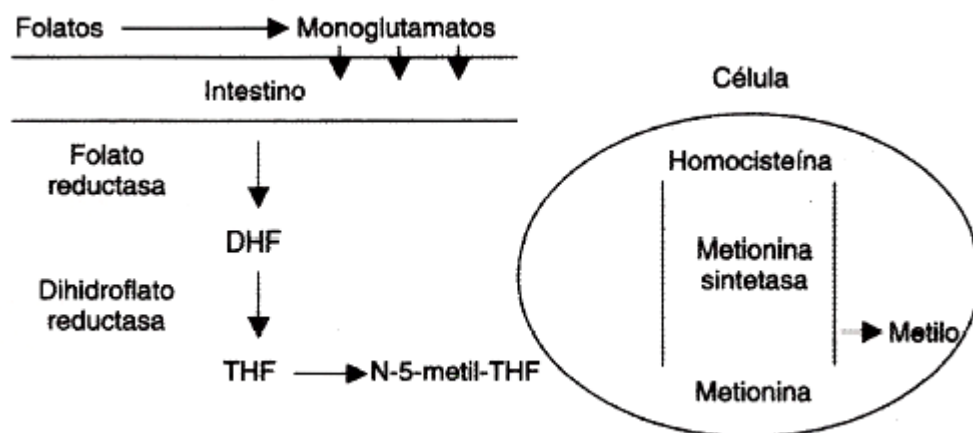


Fig. 1. Ciclo metabólico de la homocisteína.

Tras transformarse la metionina en homocisteína, ésta última se metaboliza de nuevo en metionina mediante la ruta de remetilación, donde actúan como cofactores B12 y ácido fólico. O bien, la homocisteína se transforma en cisteína a través de la ruta de transulfuración, donde participa como cofactor B6.

De esta manera, ante un déficit de alguna de las vitaminas B12, B6, ácido fólico o un defecto enzimático, la homocisteína no puede metabolizarse y se acumulará provocando hiperhomocisteinemia. De ahí la relación del ácido fólico con la hiperhomocisteinemia, dando lugar también, a través de este mecanismo, a todas las alteraciones obstétricas señaladas.

Función fibrinolítica alterada: Las anomalías de los activadores fibrinolíticos y sus inhibidores son muy prevalentes entre las abortadoras habituales. Con las pruebas de oclusión venosa (y posterior valoración del tiempo de lisis del coágulo euglobina postoclusión) se pueden identificar anomalías en un número importante de mujeres cuyas pruebas sanguíneas rutinarias son negativas <sup>(65)</sup>.

Pese a que los resultados de estos dos trabajos <sup>(63,65)</sup> indican que un cierto porcentaje de mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes padecen un error congénito del metabolismo que implica al metabolismo de la metionina-homocisteína o una función fibrinolítica alterada, deben realizarse estudios de investigación adicionales para confirmar estos hallazgos antes de

que se empleen las pruebas diagnósticas para identificar estas dos alteraciones en el marco clínico. Así mismo, también es prematuro utilizar ácido fólico o agentes fibrinolíticos como tratamiento de las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes.

Anticuerpos antitrofoblasto: Como ya se ha comentado anteriormente, las mujeres cuyos sueros contienen anticuerpos anticardiolipina (ACA) corren mayor riesgo de pérdida fetal, aunque muchas mujeres con ACA tienen embarazos normales. No se ha demostrado que el anticuerpo anticardiolipina sea un predictor independiente de la pérdida fetal. Factores distintos, o adicionales al ACA pueden contribuir a la muerte fetal. Así, se comprobó la hipótesis <sup>(66)</sup> según la cual los sueros de algunas pacientes con pérdida fetal asociada al anticuerpo anticardiolipina podrían contener anticuerpos reactivos con el trofoblasto potencialmente capaces de alterar las actividades relacionadas con el trofoblasto, como el establecimiento de la vascularización útero-placentaria y el mantenimiento de la fluidez de la sangre placentaria durante el embarazo, pudiendo ser ésta la causa de la muerte fetal precoz.

Se necesitan otros estudios para confirmar este hallazgo y determinar si estos anticuerpos se encuentran también en mujeres con aborto recurrente que no presenten valores elevados de anticuerpos anticardiolipina. Una mayor caracterización de los anticuerpos antitrofoblasto en las mujeres con aborto recurrente puede conducir a un tratamiento adicional eficaz de esta alteración.

Anticuerpos antitiroideos: La presencia de anticuerpos antitiroideos en la mujer eutiroides no embarazada con historia de aborto recurrente representa un marcador de riesgo de otra pérdida gestacional en el siguiente embarazo <sup>(67)</sup>. Dado que los autoanticuerpos específicos de órgano muestran un significado pronóstico similar al de los autoanticuerpos no específicos de órgano, es tentador especular que las anomalías de autoanticuerpos periféricos en las abortadoras habituales pueden reflejar un defecto subyacente del linfocito T que puede ser responsable de la pérdida gestacional <sup>(68)</sup>.

El hallazgo de estos anticuerpos no es específico de aborto en el siguiente embarazo, ya que alrededor de 1 de cada 5 mujeres que no abortaron en el siguiente embarazo también tuvo valores elevados de los mismos.

No hay pruebas de que el tratamiento de las mujeres que presentan estos anticuerpos con hormona tiroidea y/o corticosteroides mejorará el resultado gestacional. Por lo tanto, no se ha definido el valor de realizar determinaciones de este anticuerpo en las mujeres con aborto recurrente.

Antígenos de histocompatibilidad: Todavía no se ha determinado el papel del antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA) en la inmunología de la reproducción. No se ha demostrado si las parejas con los mismos antígenos HLA forman parte de un subgrupo etiológico distinto de parejas que experimentan aborto recurrente. Además, todavía se desconoce si compartir un antígeno tiene algún valor pronóstico para determinar el resultado del embarazo <sup>(69)</sup>.

Los resultados de la inmunoterapia leucocitaria paterna no han ofrecido beneficios en varios ensayos clínicos prospectivos de distribución al azar. La incidencia de embarazos viables tras la inmunoterapia en las parejas que comparten al menos un antígeno HLA-DR no es significativamente mejor que al administrar la inmunoterapia a las parejas que no compartían antígeno HLA-DR alguno. Por lo tanto, el compartir el antígeno leucocitario de histocompatibilidad no parece ser causa de aborto recurrente y/o constituir indicación para la inmunoterapia leucocitaria paterna.

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

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

De 1000 concepciones, aproximadamente 300 finalizarán antes de la llegada de la primera menstruación y pasarán totalmente desapercibidas por la mujer (aborto preclínico), unas 150 lo harán durante el período embrionario y alrededor de 50 durante el período fetal hasta las 22 semanas. Por lo tanto, del total de las concepciones tan sólo se lograrán 500 recién nacidos vivos <sup>(70)</sup>.

De esto se puede deducir que el aborto espontáneo es un proceso médico que se presenta con una alta frecuencia.

También hay aproximadamente 46 millones de abortos inducidos por todo el mundo cada año, una proporción de los cuales serán incompletos <sup>(71)</sup>

Adicionalmente, de esos 46 millones de abortos provocados, 27 millones suceden legalmente, y 19 millones fuera del marco de la ley (“inseguros”). (Sharing responsibility: women, society abortion worldwide. New Cork, The Alan Guttmacher Institute, 1999.) Los abortos provocados “inseguros” se asocian con una alta morbilidad y mortalidad, en gran parte, porque una proporción significativa no se realizan de forma completa <sup>(72)</sup>. Estos abortos “inseguros” conducen a 67.900 muertes maternas por año, y a la presencia frecuente de una

alta morbilidad <sup>(73)</sup>. El principal peligro del aborto incompleto no infectado es el shock hipovolémico, seguido de muerte en casos de hemorragias profusas.

Esto sucede porque estos abortos se producen con mayor frecuencia en aquellos lugares donde las leyes del aborto son más restrictivas o en sitios donde la falta de recursos lleva a las mujeres a autoinducírselos o a solicitar servicios de profesionales menos cualificados.

Los abortos “inseguros” ocurren desproporcionadamente en países con pocos recursos, y constituyen un importante problema de salud pública; de hecho, en países menos desarrollados, las muertes atribuibles al aborto pueden llegar a constituir entre el 22 y el 56% de todas las muertes maternas directas <sup>(74,75)</sup>.

En centros sanitarios de países desarrollados la tasa de mortalidad del aborto (incluyendo abortos espontáneos y abortos inducidos) es del 0,5/100.000 <sup>(76)</sup>, y tanto la morbilidad (complicaciones como la enfermedad inflamatoria pélvica, dolor pélvico crónico, trauma genital o a veces infertilidad) así como la mortalidad, aumentan con la edad gestacional <sup>(77)</sup> y lo invasivo del procedimiento <sup>(78)</sup>. Entre las causas de muerte se incluyen la infección, la hemorragia, el embolismo pulmonar, las complicaciones anestésicas y el embolismo de líquido amniótico <sup>(78)</sup>.

#### **1.4. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS:**

Los mecanismos exactos responsables del aborto no siempre son evidentes. Durante los primeros meses de embarazo, se observa cómo la expulsión espontánea del huevo casi siempre se produce después de la muerte del embrión o del feto; (entendemos por embrión el nuevo ser desde el día 20 al 50 post-fecundación y en el que tiene lugar la organogénesis; y por feto al mismo pero a partir de los 50 días, 8ª semana, caracterizándose fundamentalmente por la intensa actividad de crecimiento).

Conocer la etiología del aborto temprano, entendido como la pérdida del producto de la concepción antes de la 12 semana, no siempre es posible. Una vez superadas esas semanas, el feto no suele morir dentro del útero antes de su expulsión, y deben buscarse explicaciones para dicho suceso.

Las causas de aborto pueden ser divididas en dos grupos fundamentales:

- Causas ovulares.
- Causas maternas.

A su vez, en cada uno de estos grupos es posible identificar a diferentes factores involucrados

#### 1.4.1. Causas ovulares, huevos abortivos:

Se refieren a las anomalías que afectan al embrión y/o la placenta y que pueden influir negativamente en el desarrollo de la gestación. Es el factor que se asocia con más frecuencia al aborto espontáneo (76 % de los casos) <sup>(17)</sup>. Podemos diferenciar las siguientes alteraciones dentro de este apartado:

- Anomalías cromosómicas.
- Anomalías genéticas.
- Alteraciones del desarrollo del embrión y la placenta.

##### 1.4.1.1. Anomalías cromosómicas:

Se estima que entre el 40 y el 60 % de los abortos espontáneos presentan alteraciones cromosómicas incompatibles con la vida <sup>(18)</sup>, aunque no es fácil establecer este porcentaje con seguridad ya que es relativamente frecuente que entre los restos abortivos no se encuentre tejido embrionario. Se observa hasta un 50% <sup>(79,80)</sup> de alteraciones cromosómicas en las primeras semanas de gestación, sobre todo entre la octava y undécima semana.

La mayoría de las cromosomopatías se deben a errores durante la meiosis del ovocito, especialmente en la primera división meiótica, siendo las más comunes las trisomías con un 52 % de los casos <sup>(81)</sup> (tabla 4):

Alteración cromosómica	Frecuencia aproximada sobre el total de cromosomopatías (%)
Trisomías	52
Triploidías	20
XO	15
Tetraploidías	6

Translocaciones	4
Dobles trisomías	2
Mosaicos	1

Tabla 4. Anomalías cromosómicas más frecuentes <sup>(82)</sup>

#### 1.4.1.1.1 ANOMALÍAS NUMÉRICAS DE LOS CROMOSOMAS

Se dice que una célula es *EUPLOIDE* <sup>(83-88)</sup> cuando contiene en su núcleo un número de cromosomas múltiplo de 23 (del griego, eu = “bueno”, ploid = “conjunto”). Así, los gametos, que son las células sexuales y son haploides porque contienen la mitad del número de cromosomas, esto es, 23 en total; y las células somáticas, que son las células no sexuales y son diploides porque contienen 46 cromosomas, todas ellas son euploides.

##### POLIPLOIDÍA:

La POLIPLOIDÍA es la presencia de un grupo completo de cromosomas adicionales en una célula. Las entidades polipliodes que se han observado en el hombre son la TRIPLOIDÍA (69 cromosomas en el núcleo de cada célula) y la TETRAPLOIDÍA (92 cromosomas en cada núcleo celular) <sup>(89)</sup>.

Dado que el número de cromosomas presentes en cada una de estas poliploidías es múltiplo de 23, las células son euploides en cada uno de los casos. Sin embargo, los cromosomas adicionales codifican gran cantidad de producto génico excedente, produciendo numerosas alteraciones, como defectos cardíacos y del sistema nervioso central.

La triploidía sólo se observa en alrededor de 1/10.000 nacidos vivos, pero se estima que contribuye al 20 % de las anomalías cromosómicas que se producen durante la fecundación. De este modo, la gran mayoría de las fecundaciones triploides se abortan de forma espontánea.

En definitiva, el concepto que más nos interesa es que la mayoría de las fecundaciones polipliodes producen abortos espontáneos y todas son incompatibles con una supervivencia a largo plazo.

## ANEUPLOIDÍA AUTOSÓMICA:

Las células que no contienen un número de cromosomas múltiplo de 23 se denominan aneuploides y presentan ganancia o pérdida de cromosomas. Solo suele afectarse un cromosoma, pero es posible que se pierdan o dupliquen más de uno.

Desde el punto de vista clínico, las aneuploidías son una de las anomalías cromosómicas más importantes de los autosomas (entendiendo por autosoma cualquier cromosoma que no sea sexual. Los cromosomas del 1 al 22 son autosomas, y el par 23 corresponde a los cromosomas sexuales X e Y, también llamados heterocromosomas o gonosomas). Se trata fundamentalmente de monosomías (presencia de una sola copia de un cromosoma en una célula por lo demás diploide) y de trisomías (tres copias de un cromosoma).

Las monosomías de los autosomas casi siempre son incompatibles con la supervivencia a término, de modo que entre los individuos nacidos vivos solo se han observado unas pocas.

El hecho de que las trisomías tengan consecuencias menos graves que las monosomías ilustra un principio importante: el organismo puede tolerar con mayor facilidad el exceso de material genético que un déficit del mismo.<sup>(90)</sup>

La causa más frecuente de aneuploidía es la no-disyunción, es decir, la incapacidad de los cromosomas para separarse normalmente durante la meiosis. La no-disyunción puede producirse durante la meiosis I o durante la meiosis II. El gameto resultante carece de un cromosoma o posee dos copias del mismo, produciendo un cigoto monosómico o trisómico respectivamente.<sup>(91)</sup>

Dentro de las trisomías autosómicas, las más frecuentes son:

- Trisomía 21, que causa el síndrome de Down. Se observa en 1/800 nacidos vivos. Es la aneuploidía autosómica más frecuente entre los nacidos vivos. La madre aporta el cromosoma 21 adicional en el 90 % de los casos <sup>(92-94)</sup>.

- Trisomía 18. También se denomina síndrome de Edwards. Es la segunda causa más frecuente de trisomía autosómica, con una prevalencia aproximada de 1/6.000 nacidos vivos. Sin embargo, es más frecuente en la fecundación, siendo la anomalía más habitual en los recién nacidos muertos con malformaciones congénitas. Como sucede en la Trisomía 21, la edad materna ejerce un efecto significativo y también se

ha podido comprobar por análisis moleculares, que en alrededor del 90% de los casos, es la madre quien aporta el cromosoma adicional <sup>(94-97)</sup>.

- Trisomía 13, (47, XY, +13). Este trastorno también denominado síndrome de Patau, se observa en aproximadamente 1/10.000 nacimientos.

**Se estima que el 95 % o más de las fecundaciones con trisomías 13 y 18 se pierden de forma espontánea durante el embarazo.** Como sucede en la trisomía 21, la edad materna ejerce un efecto significativo y es la madre quien aporta el cromosoma adicional en casi el 90 % de los casos <sup>(95,96)</sup>.

Características trisomía 21	Características trisomía 18	Características trisomía 13
Braquicefalia	Agenesia del cuerpo caloso	Defectos cardíacos
Clinodactilia	Defectos cardíacos	Higroma quístico
Atresia duodenal	Quiste del plexo coroideo	Foco ecogénico intracardíaco
Foco ecogénico intracardíaco	Manos en puño	Hendidura facial
Fascies plana	Pie zambo	Holoprosencefalia
Defectos cardíacos	Higroma quístico	Restricción del crecimiento intrauterino
Intestino hiperecoico	Hernia diafragmática	Microcefalia
Hipoplasia del 5º dedo	Restricción del crecimiento intrauterino	Defectos del tubo neural
Pliegue nuchal aumentado	Micrognatia	Anomalías oculares
Pielectasia	Defectos del tubo neural	Onfalocele
Dedo en espacio de sandalia	Translucencia nuchal	Riñones poliquísticos
Fémur y húmero cortos	Anomalías oculares	Polidactilia
Ventriculomegalia	Onfalocele	Ventriculomegalia
Ángulo ilíaco amplio	Polihidramnios	

	Anomalías en rayo radial	
	Pies en mecedora	
	Arteria umbilical única	
	Cráneo en forma de frutillas	

Tabla 5. Características de las trisomías 21, 13 y 18.

### Trisomía, no-disyunción y edad materna

En la figura 2 se muestra la prevalencia del síndrome de Down en madres de diferentes edades (98).



Fig.2. Prevalencia del síndrome de Down en los nacidos vivos en relación con la edad de la madre (98).

En las madres menores de 30 años, el riesgo es inferior a 1/1.000, aumentando a casi 1/400 en las de 35 años, a cerca de 1/100 en las de 40 años y a 1/50 o más después de los 45 años. En muchas otras trisomías, incluidas aquellas en las que el feto no sobrevive a término, también aumenta la prevalencia en la medida en que se incrementa la edad materna.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar este aumento, incluida la de que las mujeres de mayor edad tienen menor tendencia a abortar espontáneamente un embarazo trisómico. Sin embargo, los estudios directos sobre la frecuencia de

anomalías cromosómicas en los espermatozoides y en los óvulos indican que el patrón se debe a un incremento de la no-disyunción en las madres de mayor edad (91).

Recordemos que las ovogonias, (células reproductoras de la mujer), se multiplican por mitosis sucesivas hasta el 7º mes de vida intrauterina, momento en que alcanzan un número aproximado de 7 millones entre los dos ovarios. A partir de entonces comienza la maduración y se convierten en ovocitos I. Ésta es la máxima dotación de células germinales que va a tener en su vida; posteriormente gran parte degenerará y solamente unos cuantos se ovularán.

Los ovocitos I inician la primera mitosis de la meiosis, (mitosis atípica, que será una mitosis reduccional), y se detienen en la Profase Estadio Diploteno; quedan como hibernando, y solamente se reanuda esta mitosis cuando continúe la maduración en un ciclo ovárico.

En el momento de la ovulación se produce el ovocito II y el primer corpúsculo polar, y solamente si ese ovocito es fecundado, sufre la segunda división meiótica o mitosis típica y se forma el óvulo y el segundo corpúsculo polar, que degenera al igual que lo hace el primero.

Por lo tanto, el óvulo tendrá la edad de la mujer más dos meses, (que ya ha estado intraútero con inicio de la maduración pero detenida); esto es, un óvulo producido por una mujer de 45 años también tiene 45 años y dos meses. Este largo período de detención en profase I puede alterar la disyunción normal, aunque se desconoce la naturaleza exacta de este mecanismo.

Se han examinado muchos factores para determinar si pueden afectar la frecuencia de no-disyunción en las mujeres. Entre ellos se incluyen los niveles hormonales, el tabaquismo, la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, el consumo de alcohol y la radiación (éste último, cuando se administra a dosis elevadas a los animales de experimentación, incrementa realmente la tasa de no-disyunción). Ninguno de estos factores ha demostrado correlaciones compatibles con la no-disyunción en el ser humano, siendo la edad materna el único factor de correlación conocido.

Numerosos estudios, entre los que se incluye el análisis directo de los espermatozoides, han tratado de comprobar la hipótesis de que la edad paterna afecta a las trisomías. El consenso es que este efecto es mínimo, si es que existe, lo

cual puede reflejar el hecho de que los espermatozoides, a diferencia de los ovocitos, se generan durante toda la vida del individuo.

#### ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES <sup>(99,100)</sup>

Dentro de este grupo destacan:

- Monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner)<sup>(101,102)</sup>. Los estudios moleculares han demostrado que el 80% de los casos de monosomía X se deben a un error en la meiosis de las células del padre (la descendencia recibe un cromosoma X de la madre, pero no recibe cromosoma sexual del padre). El cariotipo 45,X es muy frecuente en la fecundación, aunque sólo constituye el 15-20% de las anomalías cromosómicas observadas en los abortos espontáneos. De este modo, la gran mayoría (> 99%) de las fecundaciones 45,X se pierden en el período prenatal.
- Síndrome de Klinefelter <sup>(103,104)</sup>. El cromosoma X deriva de la madre en el 50% de los casos y la incidencia de este síndrome aumenta con el incremento de la edad materna. A pesar de las características fenotípicas relativamente leves de este trastorno, se calcula que al menos la mitad de las fecundaciones 47,XXY son abortos espontáneos.

#### 1.4.1.1.2 ANOMALÍAS ESTRUCTURALES DE LOS CROMOSOMAS

Además de la pérdida o ganancia de cromosomas completos, durante la formación de los gametos se pueden perder o duplicar partes de cromosomas, y se puede alterar la disposición de las regiones cromosómicas <sup>(105,106)</sup>. Las anomalías cromosómicas estructurales pueden ser no balanceadas (el reordenamiento origina una ganancia o pérdida de material cromosómico) o balanceadas (el reordenamiento no produce ni ganancia ni pérdida de material) <sup>(107)</sup>.

A diferencia de la aneuploidía y la poliploidía, las anomalías estructurales balanceadas a menudo no tienen consecuencias importantes. Sin embargo, las anomalías estructurales de los cromosomas, especialmente las que no están balanceadas, pueden producir graves enfermedades en los individuos o en su descendencia, llegando incluso a ser letales <sup>(108-110)</sup>.

Una vez hecho un repaso a grandes rasgos de las distintas anomalías cromosómicas más importantes, veamos a continuación su relación con los abortos espontáneos, que es el tema que nos ocupa:

### ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y ABORTOS ESPONTÁNEOS

Durante mucho tiempo, fue difícil detectar con exactitud los estadios precoces del embarazo; por tanto, era posible que una mujer estuviera embarazada y perdiera el embrión antes de conocer su estado.

El empleo de análisis de orina muy sensibles para detectar los niveles de gonadotropina coriónica, que aumentan cuando se produce la implantación del embrión, ha permitido a los investigadores establecer de forma precisa la existencia de embarazo en estadios precoces. El seguimiento de las mujeres cuya implantación se había verificado así demostró que alrededor de un tercio de los embarazos se pierden tras la citada implantación (se desconoce el número de abortos que se producen antes de la misma). Por lo tanto, el aborto espontáneo es frecuente en el ser humano.

Como mencionábamos anteriormente, las anomalías cromosómicas son la principal causa conocida de los abortos. Se calcula que, como mínimo, el 10-15% de las fecundaciones presentan anomalías cromosómicas y que al menos el 95% de las mismas se pierden antes de llegar a término. Los estudios de cariotipo de los abortos espontáneos indican que alrededor del 50% de las anomalías cromosómicas son trisomías, el 20% monosomías, el 15% triploidías y el resto tetraploidías y anomalías estructurales (111-114). Ciertas anomalías cromosómicas, frecuentes en la fecundación, rara vez o nunca llegan a término. Por ejemplo, se cree que la trisomía 16 es la más frecuente en la fecundación, pero nunca se ha podido observar en nacidos vivos.

Las anomalías cromosómicas pueden estudiarse directamente en los espermatozoides y en los óvulos. Los ovocitos se obtienen por lo general a partir de material no utilizado en los estudios de fecundación in vitro. Los cariotipos de estas células indican que el 20-25% de los ovocitos presentan pérdida o ganancia de cromosomas (cifra que puede estar infravalorada porque los cromosomas de los ovocitos son difíciles de visualizar y contar). Los espermatozoides humanos pueden estudiarse tras ser fusionados con ovocitos del hámster, de forma que su DNA inicie la mitosis y se condense, permitiendo una visualización más fácil. La frecuencia de aneuploidía en estos espermatozoides se aproxima al 3-4%. Se observan anomalías

estructurales en cerca del 5% de los espermatozoides y en el 1% de los ovocitos (hay que destacar que las anomalías estructurales se incrementan con el aumento de la edad paterna).

No hay duda de que esta elevada tasa de anomalías cromosómicas contribuye significativamente a la aparición de ulteriores abortos.

Estos enfoques, aunque informativos, pueden conllevar a un cierto sesgo. Por ejemplo, las madres sometidas a fecundación in vitro no constituyen una muestra representativa de la población y, además, sus ovocitos han sido estimulados artificialmente, estudiándose sólo los que no han podido ser fertilizados por las células espermáticas, por tanto los ovocitos no constituyen una muestra representativa.

Los espermatozoides estudiados en híbridos hámster-humano sólo representan los que son capaces de penetrar en el ovocito del hámster, con lo que es posible que tampoco sean una muestra representativa.

La FISH (Técnica de hibridación in situ fluorescente) se ha utilizado recientemente para detectar pérdida o ganancia de cromosomas en los espermatozoides. Este enfoque permite evaluar miles de células con bastante rapidez, proporcionando una importante ventaja sobre la técnica de híbridos hámster-humano. Por lo general, los resultados de las técnicas de FISH han arrojado resultados similares a los de los estudios de híbridos de hámster-humano. Estos estudios también han confirmado la tendencia a una elevada frecuencia de no-disyunción de los cromosomas sexuales y del cromosoma 21 en los espermatozoides.

En definitiva, el aborto es frecuente en el ser humano, en alrededor de un tercio de los embarazos perdidos tras la implantación embrionaria. Las anomalías cromosómicas que se han estudiado en los espermatozoides, en los óvulos, en los abortos espontáneos y en los nacidos muertos, constituyen una causa importante de pérdida gestacional.

#### 1.4.1.2. Anomalías genéticas:

La mutación de uno (monogénicas) o varios (poligénicas) genes con integridad de los cromosomas es otra causa que puede explicar entre el 54 y el 76% de los abortos espontáneos <sup>(115)</sup>.

La alteración de uno o varios genes puede dar lugar a alteraciones enzimáticas que interfieran en el metabolismo normal del embrión, provocando su muerte y, como consecuencia, la interrupción de la gestación.

Los genes codifican proteínas que actúan a todos los niveles y no sólo sobre el embrión; así, recientemente se ha observado que la mutación del gen que codifica el factor inhibidor de la leucemia puede influir en la implantación del embrión, y de este modo se ha comprobado en mujeres sometidas a fecundación in vitro con abortos de repetición <sup>(116)</sup>.

#### 1.4.1.3. Alteraciones del desarrollo del embrión y la placenta

La gran mayoría de estas alteraciones del embrión, del feto y la placenta tienen su explicación en alteraciones cromosómicas y genéticas comentadas anteriormente.

Poland y col. <sup>(117)</sup> identificaron desorganización morfológica del crecimiento en el 40% de los abortos expulsados espontáneamente antes de las 20 semanas. Entre los embriones de menos de 30 mm de longitud céfalo-nalga, la frecuencia de alteraciones morfológicas en el desarrollo era del 70%. En los embriones en los que se realizó un cultivo de tejidos y un análisis cromosómico, se observó que el 60% presentaba anomalías cromosómicas. Entre los fetos que medían entre 30 y 180 mm de longitud céfalo-nalga, la frecuencia de malformaciones cromosómicas era del 25% <sup>(3)</sup>.

También es relativamente habitual detectar gestaciones en las cuales no se observa embrión (huevo huero) o esté degenerado, hasta en el 50% de los abortos espontáneos <sup>(118)</sup>.

Las alteraciones de la placenta son también frecuentes; algunas se deben a la propia muerte embrionaria que da lugar a una hipovascularización, hipocelularidad, y necrosis isquémica de la placenta. En otras ocasiones, al igual que en el embrión, son secundarias a cromosopatías; el ejemplo más claro es la mola hidatidiforme asociada hasta en un 70% a una triploidía, que da lugar a una degeneración hidrópica de las vellosidades lo que conlleva a un desarrollo anormal de la placenta y el consiguiente aborto.

En el caso de la mola parcial, los cambios hidatiformes son focales y menos avanzados que en la mola completa y puede existir algo de tejido fetal, por lo general, como mínimo, un saco amniótico, circunstancia que no sucede en la mola completa. Existe una inflamación hidatiforme de progresión lenta en algunas vellosidades, generalmente avasculares, mientras hay otras escasas vellosidades vascularizadas junto con una circulación feto-placentaria funcionando. La hiperplasia trofoblástica es focal, en lugar de generalizada.

Pues bien, aparte de por la morfología e histopatología, la mola parcial se distingue de la mola completa por el patrón cromosómico <sup>(119)</sup>. Así, mientras que la mayoría de las molas completas son diploides (alguna vez, tetraploides), pero con sólo DNA genético paterno, la mayoría de las molas parciales, como ya hemos comentado, son triploides, y además, retienen parte de la contribución genética materna. Casi todas resultan de la fertilización de un óvulo aparentemente normal por dos espermatozoides, originando un concepto 69XXY, 69XYY ó 69XXX, con doble número de cromosomas de origen paterno (diandria). Otros, son el resultado de la fertilización del óvulo por un espermatozoide diploide como consecuencia de errores en la primera o segunda división meiótica. Un 5-7% de las molas parciales también pueden ser tetraploides y alguna diploide.

#### **1.4.2. Causas maternas:**

Son las que se han estudiado más intensamente, ya que, a diferencia de las ovulares, en las que no podemos realizar ninguna acción para prevenirlas, si se detectan previamente, podemos actuar para disminuir el riesgo de que el aborto espontáneo se presente o se repita. Podemos clasificarlas en:

- Causas uterinas: malformaciones, malposiciones, incompetencia cervical, miomas.
- Causas inmunológicas: factores autoinmunes, factores aloinmunes.
- Trombofilias.
- Causas endocrinas: hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia de la fase lútea, síndrome de ovario poliquístico, hiperprolactinemia.
- Infecciones.
- Traumatismos.
- Otros factores: amniocentesis, enfermedades crónicas debilitantes, cirugía, factores psicógenos.

#### 1.4.2.1. Causas uterinas:

##### 1) Malformaciones:

Se deben a defectos congénitos en la formación de los conductos de Müller o en la fusión de éstos; ocurren de forma espontánea, aunque también pueden ser producidas por la exposición intrauterina a dietilestilbestrol <sup>(120,121)</sup>.

*Durante aproximadamente un cuarto de siglo, hasta principios de la década de 1970, el dietilestilbestrol (DES), un estrógeno sintético no esteroide, fue prescrito en los Estados Unidos a alrededor de 3 millones de embarazadas. Los primeros informes no controlados proclamaron la utilidad de la droga para tratar el aborto, la preeclampsia, la diabetes y el trabajo de parto pretérmino.*

*Aparte de su falta de eficacia, el primer problema serio relacionado con su uso fue la detección de adenocarcinomas vaginales de células claras en algunas hijas que estuvieron expuestas in útero <sup>(122-124)</sup>. También se han comunicado varias anomalías no neoplásicas de la vagina y el cérvix. Las más frecuentes son la adenosis vaginal y el ectropión cervical. Asimismo se han documentado anomalías estructurales mayores de la vagina, el cérvix, el útero y las trompas de Falopio, que están asociadas con una mayor incidencia de malos resultados reproductivos <sup>(121, 125-128)</sup> (fig.3)*

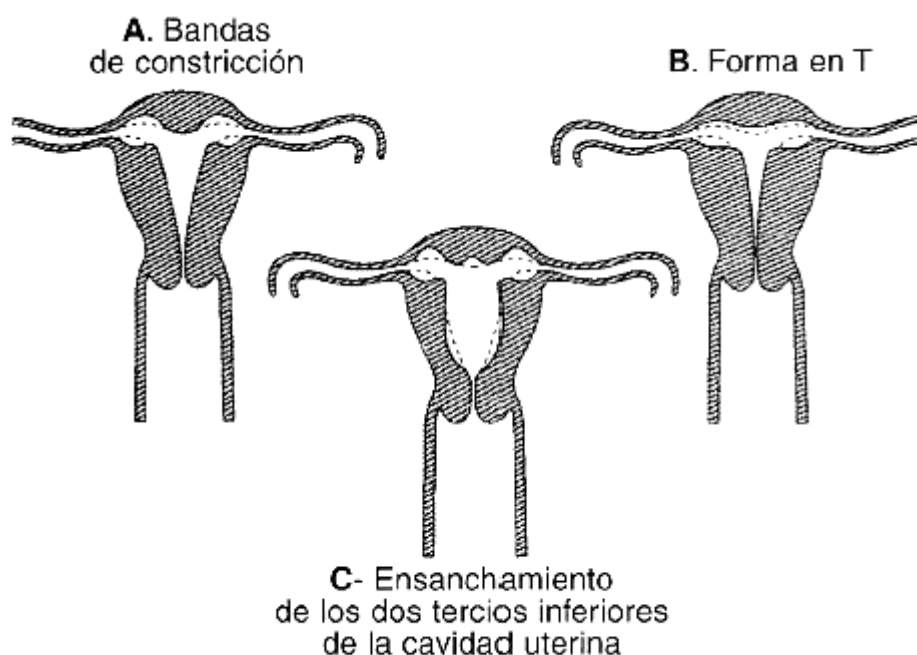


Fig. 3. Anomalías por DES, que incluyen úteros con alteraciones luminales, como las bandas de constricción en la cavidad uterina, con espolones en las paredes internas laterales del útero y anomalías arqueadas internas en el fondo arqueado (A), cavidad en forma de T (B) y ensanchamiento de los dos tercios inferiores de la cavidad uterina (C). (Modificado de Buttram y Gibbons, 1979)<sup>(129)</sup>

En cuanto a la repercusión reproductiva del DES, decir que en las mujeres expuestas in útero las tasas de concepción son más bajas <sup>(126,128)</sup>. Entre las mujeres que conciben, hay mayor cantidad de abortos espontáneos, embarazos ectópicos y nacimientos pretérmino <sup>(120,125,130,131)</sup>. El riesgo es máximo en las mujeres con anomalías estructurales demostradas.

Se ha comunicado que el manejo quirúrgico de las anomalías estructurales mejora los resultados reproductivos <sup>(132-134)</sup>.

La clasificación de las malformaciones uterinas propuesta por la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) en 1988 <sup>(135)</sup> es la más aceptada y continúa vigente (Fig 4).

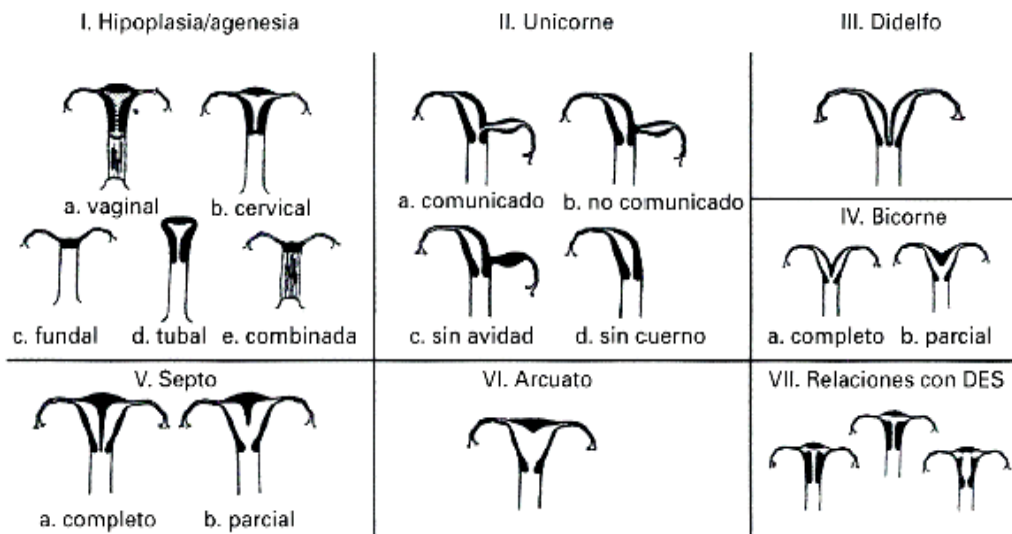


Fig. 4. Clasificación de las malformaciones uterinas según AFS <sup>(135)</sup>

Se cree que la incidencia de dichas malformaciones en la población general es aproximadamente del 5%. En un estudio realizado en mujeres fértiles <sup>(136)</sup> encontramos una incidencia de anomalías uterinas del 3.8%. En una revisión de 5 estudios, que incluyen aproximadamente 3000 mujeres, se halló una incidencia del 4.3% <sup>(137)</sup>.

La incidencia de cada una de las anomalías uterinas también varía según los diferentes autores <sup>(138)</sup>, pero se estima que el útero septo representa aproximadamente el 35% de los casos, seguido por el útero didelfo (25%) y el arcuato (20%), siendo los otros tipos menos comunes.

La incidencia de alteraciones müllerianas en la población estéril es semejante a la de la población fértil <sup>(139)</sup>. En un estudio realizado en mujeres estériles <sup>(136)</sup>, se vio que la incidencia de malformaciones uterinas era del 2.4%, cercana a la de la población general. Estudios adicionales mostraron que la causa principal de la esterilidad no era la malformación mülleriana, ya que en el 80% de ellas la esterilidad se debía a otro factor. Otros autores también afirman que es poco probable que la causa fundamental de esterilidad sea una malformación mülleriana diagnosticada incidentalmente <sup>(139-142)</sup>, por lo que se recomienda que el estudio de la pareja estéril se realice en su totalidad aun después de encontrar una anomalía uterina.

En el grupo de pacientes con abortos de repetición es más frecuente el diagnóstico de malformaciones uterinas. Se ha encontrado en ellas una incidencia del 6.3%, casi el doble de la encontrada en la población de mujeres fértiles <sup>(136)</sup>. Por otro lado, en mujeres

con septos uterinos, el 25% de los abortos son tempranos ( $\leq 13$  semanas) <sup>(136)</sup>, de donde se deduce que no sólo son los abortos tardíos y partos pretérmino los que se asocian a malformaciones uterinas <sup>(137)</sup>.

Las mujeres con alteraciones müllerianas tienen en su historial obstétrico una mayor frecuencia de abortos que las mujeres sanas <sup>(137,143,144)</sup>. Esto refuerza aún más la idea de que la presencia de anomalías uterinas no diagnosticadas y no tratadas influye en el resultado del embarazo <sup>(138)</sup>.

Dentro de las malformaciones uterinas que con más frecuencia se relacionan con el aborto espontáneo tenemos el útero septo y subsepto, el útero bicorne y la hipoplasia uterina. Existe desacuerdo a la hora de definir cuál de estas malformaciones predomina en las mujeres que presentan abortos recurrentes: mientras que para algunos autores predomina el útero septo <sup>(145)</sup>, para otros es el útero bicorne <sup>(146)</sup>.

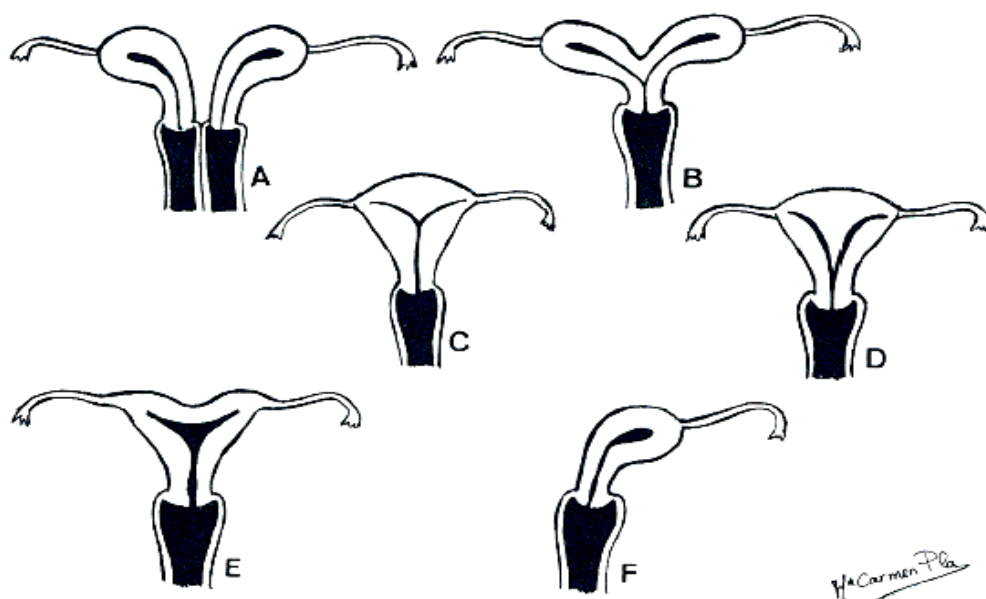


Fig. 5. A) Útero didelfo. B) Útero bicorne unicollis: El cuello uterino es común, las porciones superiores o cuerpo son independientes. La vagina puede ser única o doble. C) Útero subsepto: Es igual que el útero septo, pero el tabique de separación es más corto y la división, por ello, es incompleta. D) Útero septo: La forma externa del útero es normal, pero existe un tabique que divide la cavidad uterina en dos espacios semejantes. E) Útero arqueado. F) Útero unicornio <sup>(147)</sup>.

Repercusión reproductiva del útero septo o subsepto y del útero bicorne: En ambas clases de anomalías uterinas existe un aumento notable de los abortos espontáneos. Esto se debe posiblemente a la abundancia de tejido muscular en el tabique <sup>(148)</sup>. Buttram y Gibbons <sup>(129)</sup> comprobaron que, en las primeras 20 semanas, la cifra de embarazos

perdidos era 70% para los úteros bicornes y 88% para los uteros tabicados. Es posible que esta pérdida de embarazos extraordinariamente elevada se deba a la implantación parcial o completa en un gran tabique avascular<sup>(149,150)</sup>.

En general, se puede utilizar sólo el histerosalpingograma para diferenciar los úteros tabicados y los bicornes, pero la histeroecografía transvaginal mejora mucho la precisión diagnóstica<sup>(151)</sup>. También se ha informado que la ecografía tridimensional mejora la precisión diagnóstica, pero al igual que la histeroecografía no es totalmente precisa<sup>(152)</sup>. Otros autores enfatizaron la necesidad de la laparoscopia para establecer la presencia de una división uterina externa<sup>(153)</sup>. En la actualidad, se puede confirmar este diagnóstico de forma no invasora con técnicas de resonancia magnética<sup>(154)</sup>.

Las mujeres con anomalías tabicadas o bicornes y antecedentes reproductivos adversos pueden beneficiarse con la reparación uterina<sup>(155-159)</sup>.

La reparación de un útero bicorne se practica mediante metroplastia transabdominal, que incluye la resección del tabique y la recombinación de los fondos uterinos<sup>(160-162)</sup>. Después de la reparación, la actividad uterina es normal, siempre que los cuernos uterinos hayan sido conectados en forma anatómicamente simétrica<sup>(163)</sup>.

La reparación de un útero tabicado se practica mejor mediante la resección histeroscópica del tabique<sup>(164-169)</sup>. La resección del tabique por láser parece agregar sólo tiempo y costos al procedimiento<sup>(170)</sup>. La inserción de dispositivos intrauterinos y el tratamiento hormonal postoperatorios no son necesarios para prevenir la fusión septal<sup>(171)</sup>.

Se observa una disminución significativa de las tasas de aborto y partos prematuros<sup>(172-174)</sup>, lo que confirma que la corrección histeroscópica del septo mejora el pronóstico reproductor de las mujeres con úteros septos o arcuatos.

Repercusión reproductiva de la hipoplasia o la agenesia uterinas: La hipoplasia o la agenesia vaginales hacen que el embarazo sea prácticamente imposible, y aun en los casos raros en los que un útero con endometrio funcional ha sido reinjertado en una neovagina por medios quirúrgicos, muy pocas veces el embarazo tiene una evolución buena debido a la alta frecuencia de complicaciones; de hecho, por dichas complicaciones, la mayoría de los autores recomiendan la realización de una histerectomía en el momento de la creación de la neovagina<sup>(175,176)</sup>.

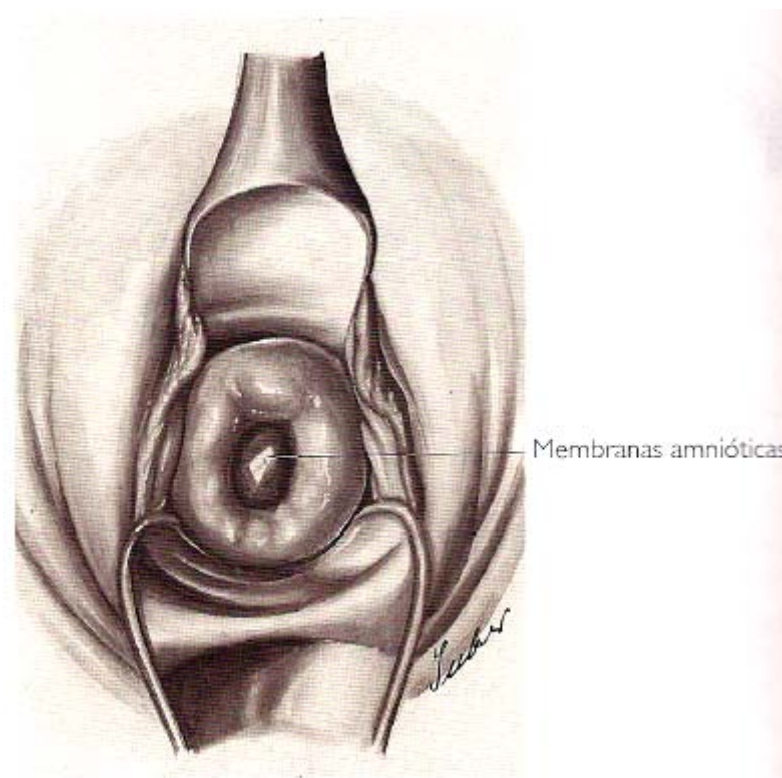
2) Malposiciones:

Aunque clásicamente se había relacionado la retroversión uterina con un mayor riesgo de aborto, no ha podido probarse en estudios prospectivos. De hecho, en la actualidad se considera la retroversión uterina como una variante de la normalidad (hasta en un 10% de las mujeres). Lo que sí es cierto es que, en ocasiones, esta situación puede ser producida o favorecida por patología que sí puede repercutir en la fertilidad de la mujer, como la endometriosis, que puede afectar a los ligamentos úterosacos o los ovarios y el útero, fijándolo al Douglas.

3) Incompetencia cervical:

Se define esta entidad como la dilatación cervical indolora durante el segundo trimestre o, quizás, a comienzos del tercer trimestre, que da lugar a abortos tardíos.

Hay diversos estudios que relacionan la insuficiencia cervical con el aborto, especialmente cuando éste ocurre de forma repetida <sup>(134,177)</sup>. El mecanismo por el cual se produce el aborto es que el cérvix no es capaz de mantener el producto de la gestación y, al ofrecer una menor resistencia, las membranas se prolapsan a través del orificio cervical llegando a contactar con la vagina, lo que favorece su infección y su rotura y, como consecuencia, el aborto, cuya causa última suele ser una infección amniótica (fig. 6).



*Fig.6. Incompetencia cervical con protusión de las membranas amnióticas* (178)

Es difícil establecer la frecuencia real de abortos provocados por una insuficiencia cervical, pero se considera que aproximadamente el 20% de los abortos que ocurren en el segundo trimestre tienen su origen en una incompetencia cervical (aunque puede haber otros factores asociados) (179).

Se describieron numerosos métodos para realizar el diagnóstico en las mujeres no embarazadas, por lo general, por la verificación de una dilatación del orificio cervical interno más amplia que lo normal. Los métodos utilizados incluyen histerografía, técnicas de tracción de balones de catéteres inflados y la entrada sin resistencia en el orificio cervical interno de tallos de Hegar para la dilatación cervical de tamaños específicos (180).

Durante el embarazo se realizaron intentos de predecir una dilatación cervical prematura mediante técnicas ecográficas con éxito moderado (181).

Iams y col. (182) realizaron un trabajo de corte transversal sobre la longitud cervical medida por medio de ecografía transvaginal en mujeres con parto prematuro, en aquellas con incompetencia cervical y en controles normales que habían dado a luz a término. La edad gestacional en la que ocurrió el primer parto prematuro se relacionaba de forma significativa con la longitud cervical durante el embarazo evaluada a cada edad gestacional entre las 20 y las 30 semanas.

Andrews y col. (183), en un trabajo con 53 mujeres evaluadas con ecografía antes de las 20 semanas, comunicaron asociación entre la menor longitud cervical o la formación de embudos en el orificio cervical interno y los partos prematuros espontáneos tempranos.

Varios autores comunicaron el uso de la presión transfúndica durante la ecografía transvaginal del cérvix para ayudar en la detección de la incompetencia cervical asintomática (184-186).

En un trabajo en el que se comparaba el cerclaje programado, de emergencia o urgente, se llegó a la conclusión de que la ecografía era útil para identificar a las mujeres con cambios sutiles en el cérvix y que se beneficiarían con un cerclaje urgente (187). También se utilizó la ecografía para demostrar un incremento en la longitud cervical después del cerclaje profiláctico o terapéutico (188,189).

Hace poco tiempo, se planteó también el uso de la Resonancia Magnética para el diagnóstico de la incompetencia cervical (190).

Existen pocas dudas acerca de que la ecografía, en especial la transvaginal, es un elemento útil para el diagnóstico del acortamiento o de la formación de embudos en el orificio cervical interno y para la detección precoz de la incompetencia cervical. Sin embargo, el diagnóstico aún es difícil en la mayor parte de las mujeres y continúa basándose en el examen clínico y en los antecedentes.

Etiología: Aunque la causa de la incompetencia cervical todavía no se conoce, los antecedentes de traumatismos cervicales, en especial, durante la dilatación y el legrado, la conización, la cauterización o la amputación, parecen relacionarse con varios casos. En otros casos, el desarrollo anormal del cérvix (congénita), incluso el debido a la exposición al dietiestilbestrol en el útero, cumple alguna función,

Tratamiento: El tratamiento de la incompetencia cervical es quirúrgico y consiste en el refuerzo del cérvix débil por medio de una sutura en forma de monedero. Existen diversas técnicas <sup>(178)</sup>: la técnica de MacDonal, Shirodkar o Hefner. En algunos casos se recomendaba el cerclaje transabdominal, pero es una técnica ya en desuso <sup>(191-194)</sup>. La operación no está indicada si hay sangrado, contracciones uterinas o ruptura de membranas.

Evaluación preoperatoria: El cerclaje suele aplazarse hasta después de las 14 semanas para que se produzcan los abortos tempranos debidos a otros factores. No existe consenso acerca de cuánto tiempo puede demorarse el embarazo antes de hacer el procedimiento. Cuanto más avanzado esté el embarazo, tanto más probable es que la intervención quirúrgica estimule el trabajo de parto prematuro o la ruptura de las membranas. Debido a esto, algunos médicos prefieren el reposo en cama al cerclaje algún tiempo después de la mitad del embarazo.

En una revisión <sup>(195)</sup> de los cerclajes en el segundo trimestre, a menudo conocidos como cerclajes de emergencia, se llegó a la conclusión de que el cerclaje de emergencia podía ser beneficioso en algunas mujeres, aunque la incidencia de complicaciones es elevada, en especial, de infecciones.

El prolapso de membranas se asocia con un significativo aumento de las tasas de fracaso <sup>(196)</sup>.

Carusso y col. comunicaron su experiencia con cerclajes de emergencia en 23 mujeres con cérvix dilatado y membranas sobresalientes (edades gestacionales entre 17 y 27 semanas). Se obtuvieron 11 recién nacidos vivos; llegaron a la conclusión de que el éxito del procedimiento era impredecible <sup>(197)</sup>.

En una revisión <sup>(198)</sup> de 10 años con 75 cerclajes de emergencia, se comunicó que el 65% de las mujeres dieron a luz a las 28 semanas o más tarde y la mitad lo hizo a las 37 semanas o más tarde. Sólo el 44% de aquellas con membranas sobresalientes en el momento del cerclaje alcanzaron las 28 semanas. La amniorreducción en el momento del cerclaje de emergencia puede mejorar la prolongación del embarazo <sup>(199)</sup>.

Antes del cerclaje debe realizarse una ecografía para confirmar que el feto esté vivo y para descartar malformaciones fetales importantes. Las infecciones cervicales evidentes deben tratarse; se recomienda realizar cultivos para gonorrea, clamidia y estreptococo grupo B. No deben mantenerse relaciones sexuales durante, por lo menos, una semana antes y después de la operación.

Si existen dudas acerca de la realización del cerclaje, debe indicarse a la mujer que reduzca la actividad física. Es esencial que se prohíban las relaciones sexuales; deberían efectuarse exámenes cervicales frecuentes para evaluar el borramiento y la dilatación cervical. La vigilancia ecográfica semanal del segmento uterino inferior entre las 14 y las 27 semanas puede probar su utilidad en algunas mujeres <sup>(200,201)</sup>.

Por desgracia, incluso a pesar de estas precauciones, puede haber borramiento y dilatación rápidos <sup>(202)</sup>.

**Complicaciones:** Se comprobó que las complicaciones, en especial las infecciones, eran bastantes menos frecuentes cuando el cerclaje se realizaba antes de las 18 semanas <sup>(203)</sup>. Cuando se realizaba mucho después de las 20 semanas, se observaba una incidencia elevada de rotura de membranas, de corioamnionitis y de infección intrauterina. Si hay infección clínica, debe cortarse la sutura e inducirse el trabajo de parto.

No existen evidencias que hagan pensar que los antibióticos profilácticos eviten la infección o que los agentes progestacionales o los fármacos B-miméticos tengan algún valor adicional <sup>(204)</sup>.

En el caso de que fracase la operación y aparezcan signos de aborto o parto inminente, la sutura debe liberarse urgentemente; el fracaso de esta operación puede resultar en graves secuelas. Las contracciones uterinas vigorosas pueden producir la rotura del útero o del cérvix si la ligadura aún está en su lugar.

Algunos consideran que la rotura de membranas durante la colocación de la sutura o antes de que pasen las primeras 48 horas después de la intervención, sería un indicador de la necesidad de quitar el cerclaje. Y es que se comunicó que cuando las membranas se rompen sin trabajo de parto, aumenta de forma apreciable la probabilidad

de grave infección materna o fetal si se deja la sutura in situ y se demora el trabajo de parto <sup>(205)</sup>. Aun así, las opciones de manejo varían desde la observación hasta la remoción del cerclaje y la inducción del trabajo de parto <sup>(206)</sup>.

No existen datos suficientes que fundamenten alguna recomendación rotunda; el manejo óptimo de estas pacientes aún continúa siendo un tema polémico <sup>(207)</sup>.

#### 4) Mioma:

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos más frecuentes; además, son muy variables en cuanto a su clínica, número y tamaño. Aunque tradicionalmente se les atribuía una gran influencia en la reproducción, en la actualidad se duda de su papel en las pacientes infértiles y en las que presentan abortos recurrentes. Si bien los miomas afectan al 25-30% de todas las mujeres mayores de 30 años <sup>(208)</sup>, el 89% de ellas ha gestado al menos un feto a término <sup>(209)</sup>; por otro lado, más del 70% de los miomas son asintomáticos <sup>(210)</sup>. Tampoco se ha demostrado que los miomas, por sí solos, sean capaces de aumentar el riesgo de aborto, incluso cuando son múltiples y de gran tamaño <sup>(209)</sup>; en los casos de miomas asociados con abortos e infertilidad, su localización es más importante que su tamaño <sup>(210)</sup>, siendo los submucosos, y también los intramurales, los que con más frecuencia pueden dificultar la implantación del embrión y su crecimiento, así, hay miomas submucosos que no teniendo más de 4 ó 5 cm. dificultan lograr un embarazo por la distorsión anatómica que ocasionan comprometiendo la fertilidad, mientras que existen algunos subserosos que no alteran la función de los órganos reproductivos aunque sean más grandes. (Fig. 7)

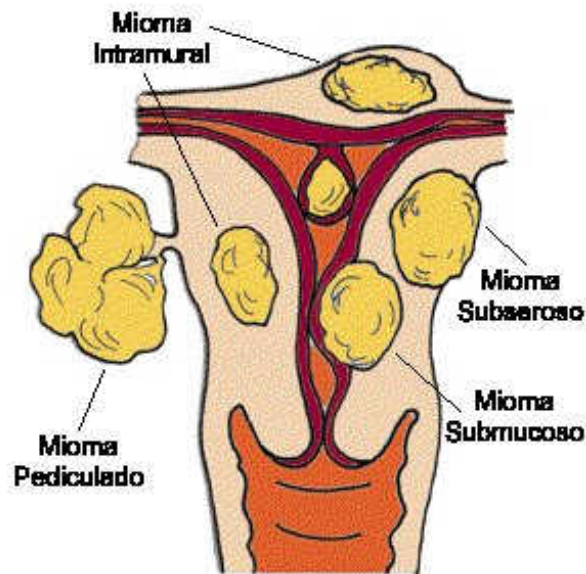


Figura 7. Miomas uterinos según localización.

En la bibliografía médica observamos diversos estudios realizados sobre mujeres infértiles, las cuales, después de la miomectomía y con independencia del método empleado (laparotómico, laparoscópico o histeroscópico), quedan gestantes en un porcentaje que oscila entre el 33 y el 70%, dependiendo de si hay otros factores asociados <sup>(211,212, 213, 214)</sup>, y de ellas el 75% lo hacen a lo largo del primer año <sup>(215)</sup>. A pesar de esto, no todos los estudios observan un claro beneficio de la fertilidad tras una miomectomía <sup>(216)</sup>.

##### 5) Sinequias uterinas:

Son adherencias fibrosas que se producen en el interior de la cavidad uterina, generalmente entre la cara anterior y posterior del útero, debidas a lesiones endometriales por legrados repetidos o muy agresivos que las favorecen.

Se ha observado una mayor frecuencia de abortos en pacientes que presentan estas adherencias <sup>(217,218)</sup>, también denominadas síndrome de Asherman.

La causa de estos abortos es, por un lado, la deficiente capacidad del endometrio lesionado para albergar al embrión, y por otro, la dificultad en la distensión de la cavidad uterina que se produce al desarrollarse el embrión.

El diagnóstico puede realizarse por histerosalpingografía, que muestra múltiples y característicos defectos de llenado, pero el diagnóstico más preciso y directo se realiza por medio de histeroscopia (219). Romer (220) informó que la incidencia de adherencias intrauterinas diagnosticadas por histeroscopia era bastante similar después del primer aborto incompleto o feto muerto y retenido (20%), pero era más elevada de forma significativa en las mujeres con abortos recurrentes (alrededor del 50%).

El tratamiento recomendado es la lisis de las adherencias mediante histeroscopia y la colocación de un dispositivo anticonceptivo intrauterino para evitar las recurrencias. Algunos médicos también recomiendan tratamientos continuos con altas dosis de estrógeno durante 60 a 90 días, consiguiéndose una disminución de los abortos del 80 al 15% (221).

#### 1.4.2.2. Causas inmunológicas:

Se ha prestado mucha importancia al sistema inmunitario como causa importante de abortos recurrentes. Los dos modelos fisiopatológicos principales que evolucionaron son la teoría autoinmune (inmunidad contra uno mismo) y la teoría aloinmune (inmunidad contra otra persona).

##### 1) Factores autoinmunes:

Varios estudios reunidos lograron determinar que alrededor del 15% de más de 1.000 pacientes con pérdidas recurrentes de embarazos poseían factores autoinmunitarios (222).

Los anticuerpos más significativos poseen especificidad contra los fosfolípidos cargados negativamente; se encuentran con mayor frecuencia al evaluar el anticoagulante lúpico (ACL) y el anticuerpo anticardiolipina (AAC). Las mujeres con antecedentes de pérdidas fetales tempranas y con altos niveles de anticuerpos pueden tener un riesgo del 70% de recurrencia de abortos (223).

Los trabajos reunidos, que abarcaban a 1.500 mujeres con abortos recurrentes, calcularon una incidencia promedio del 17% para el anticuerpo anticardiolipina y del 7% para el anticoagulante lúpico. En cambio, las pacientes obstétricas normales presentan algunos de estos anticuerpos apenas en el 1 al 3% de los casos (224,225).

En un trabajo prospectivo <sup>(226)</sup> con 860 mujeres evaluadas en busca del anticuerpo anticardiolipina durante el primer trimestre, se detectó que el 7% eran positivas; se produjeron abortos espontáneos en el 25% de los casos del grupo de anticuerpos positivos, en comparación con el 10% en el grupo negativo. Sin embargo, en otro trabajo posterior <sup>(227)</sup>, no hallaron asociación alguna entre el aborto temprano y la presencia de anticuerpos anticardiolipina o de anticoagulante lúpico. A pesar de estas discrepancias sobre el aborto temprano, existe consenso con respecto al aumento de los abortos durante el segundo trimestre y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos <sup>(227-229)</sup>.

Es importante aclarar que el anticoagulante lúpico se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes que no reúnen los criterios diagnósticos del lupus.

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina (Ig G, Ig M o ambas) que impide realizar una o más pruebas in vitro de coagulación dependientes de los fosfolípidos. El término es inadecuado, ya que desde el punto de vista clínico se asocia con un aumento importante de los eventos tromboembólicos.

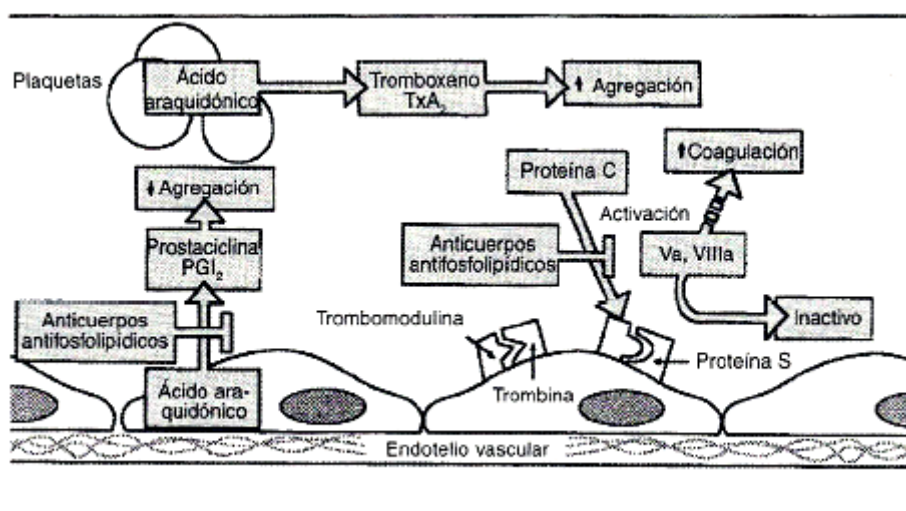


Fig.8. Posibles mecanismos de la trombosis inducida por los anticuerpos antifosfolípidos.

Se muestran tres mecanismos potenciales:

- A) En condiciones normales, las células endoteliales convierten el ácido araquidónico de la membrana plasmática en prostaciclina, que se libera a la circulación e impide la agregación plaquetaria. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden predisponer la trombosis por medio de la inhibición de las células endoteliales para producir prostaciclina,

- B) *En condiciones normales, las plaquetas convierten el ácido araquidónico de la membrana plasmática en tromboxano, que se libera e induce la agregación plaquetaria. Los anticuerpos antifosfolipídicos podrían aumentar la trombosis por medio de un incremento de la liberación de tromboxano.*
- C) *Durante la coagulación, la trombina forma un complejo en la superficie de la célula endotelial con su receptor, la trombomodulina. El complejo trombina/trombomodulina es activo desde el punto de vista enzimático y puede activar la proteína C circulante. La proteína C activada se liga a la proteína S sobre la superficie de las células endoteliales (y de las plaquetas). El complejo proteína C/proteína S degrada los componentes circulantes activados de la cascada de la circulación, los factores Va y VIIIa. Si los factores Va y VIIIa pudieran permanecer en la circulación, aumentarían la actividad coaguladora de la sangre <sup>(230)</sup>.*

Los anticuerpos antifosfolipídicos son anticuerpos adquiridos dirigidos contra un fosfolípido. Pueden corresponder a isótipos IgG, IgA o IgM. Se cree que el mecanismo de aborto en estas mujeres involucraría trombosis e infartos placentarios.

Los investigadores propusieron varios tratamientos para el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, entre los que incluyeron la aspirina en dosis bajas, la prednisona, la heparina y la inmunoglobulina intravenosa <sup>(231)</sup>. Se cree que estos tratamientos contrarrestarían la acción adversa de los anticuerpos por medio de la modificación tanto del sistema inmune como del de coagulación.

Cowchock y col. <sup>(232)</sup> realizaron un trabajo aleatorizado en el que se compararon la prednisona con las dosis bajas de heparina en 20 mujeres con anticuerpos y abortos recurrentes. Las tasas de recién nacidos vivos fueron idénticas (75%) en ambos grupos; sin embargo, aquellas mujeres que recibieron un glucocorticoide demostraron aumento significativo de la incidencia de morbilidad materna y fetal.

Kutteh <sup>(233)</sup> describió a 50 mujeres de este tipo tratadas con heparina y con dosis bajas de aspirina o con aspirina sola. Al principio, se administraron 5.000 unidades de heparina dos veces por día por vía subcutánea una vez que se obtuvo una prueba de embarazo positiva y se tituló de acuerdo con el tiempo de tromboplastina parcial y con el recuento de plaquetas. Aunque el 76% de las mujeres en el grupo de heparina más aspirina tuvieron hijos viables, apenas el 44% de las tratadas sólo con aspirina tuvieron un hijo vivo. Las complicaciones maternas y obstétricas fueron bajas en ambos grupos.

Existen datos recientes que indican que los anticuerpos se unen de forma directa a la heparina in vitro y funcionan de una manera similar in vivo, por lo que provocaría una disminución de los efectos adversos de los anticuerpos <sup>(234)</sup>.

Branch y col. <sup>(235)</sup> efectuaron un trabajo piloto controlado con placebo sobre la inmunoglobulina en el tratamiento del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos durante el embarazo y hallaron que la inmunoglobulina intravenosa no mejora la evolución de los embarazos en comparación con lo logrado por la heparina y la aspirina en dosis bajas.

## 2) Factores aloinmunes:

Si bien un proceso autoinmunitario hace referencia a una reacción inmunitaria contra “lo propio”, un proceso aloinmune define una reacción inmunitaria contra “lo no propio”. De este modo, los trastornos aloinmunes que son causa de aborto vendrían originados por el rechazo, por parte de la madre, de los antígenos de origen paterno expresados por el feto, fundamentalmente a nivel endometrial, en la interfase materno fetal. Para que esto no suceda, en condiciones fisiológicas se desarrollan una serie de mecanismos de “tolerancia inmunitaria”. Cuando éstos fallan, se puede producir un rechazo que lleve a la pérdida embrionaria o fetal.

A este mecanismo se le ha relacionado con el aborto de repetición a través de procesos como:

- La ruptura del normal predominio gestacional de las citocinas producidas por los linfocitos T colaboradores <sup>(236)</sup> (Th2) o “progestacionales” sobre las generadas por los Th1 o “antigestacionales”, que llevarían en condiciones normales a un enmascaramiento de los antígenos fetales trofoblásticos para evitar una respuesta inmunológica materna anómala <sup>(237,238)</sup>.
- La interferencia de los linfocitos citocidas naturales (NK del inglés *natural killer*) uterinos, anormalmente elevados en cantidad y actividad citotóxica, en la invasión del trofoblasto extraveloso <sup>(239)</sup>.
- La compatibilidad paterna de determinados antígenos humanos leucocitarios (HLA) <sup>(240)</sup>.
- La variación alélica en la región -2 de las isoformas HLA-G <sup>(241)</sup>, etc. Se diagnosticaron varios casos de mujeres con abortos recurrentes debidos a una causa aloinmune. Ellas habían recibido varios tratamientos orientados a la

estimulación de la tolerancia inmunitaria materna del material fetal. El diagnóstico del factor aloinmune se realiza por medio de varias pruebas:

- Comparación entre HLA materno y el paterno.
- Evaluación del suero materno en busca de la presencia de anticuerpos citotóxicos contra los leucocitos paternos.
- Evaluación del suero materno en busca de factores bloqueantes de las reacciones linfocitarias mixtas de ambos progenitores.

*Los factores bloqueantes son anticuerpos maternos de baja toxicidad que bloquean los antígenos expuestos por la placenta, enmascarando de este modo su expresión y evitando la atracción de los linfocitos sensibilizados maternos.*

En esencia, se considera que las parejas con significativa homología del HLA o aquellas mujeres con una mínima cantidad de anticuerpos antipaternos, presentarían un trastorno aloinmunitario.

Aún es dudosa la validez de este modelo. Por ejemplo, la similitud del HLA humano no implica con claridad que los embarazos serán exitosos <sup>(242)</sup>.

Lo más importante es que otros trabajos que compararon las similitudes del HLA en las parejas con abortos recurrentes y en aquellas con éxitos reproductivos, no hallaron diferencias entre ambas <sup>(243,244,245)</sup>.

Aunque algunos investigadores hallaron que la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos y de inhibidores del cultivo de linfocitos mixtos estaría asociada con mujeres que habían tenido embarazos exitosos, Coulam <sup>(246)</sup> demostró de forma concluyente que esto se relacionaba con la duración y con el número de embarazos más que con la razón del aborto. Más aún, se comprobó que los resultados de estas tres pruebas no tenían valor predictivo para evaluar los riesgos de la evolución de un embarazo posterior en una población de mujeres con abortos recurrentes <sup>(247)</sup>.

Pues bien, aunque parece haber base científica en el origen aloinmune de algunos abortos de repetición, sobre todo en las mujeres con múltiples abortos, por el momento no se ha concretado del todo el mecanismo de acción y, lo que es más importante, la terapia adecuada.

Partiendo de este posible origen, en las mujeres con abortos idiopáticos se han intentado diferentes tratamientos, como la administración de gammaglobulina intravenosa (IVIG), la infusión de membrana trofoblástica o la inmunización materna con leucocitos paternos.

De los estudios aleatorizados randomizados sobre inmunización con leucocitos paternos, si bien alguno aislado ha hablado de un efecto beneficioso, la mayoría han descartado su utilidad, resaltando sus importantes riesgos y costes e incluso mostrando mayores tasas de aborto que en el grupo placebo (236,248,249).

En cuanto a las IVIG, de forma idéntica, la mayoría de los estudios randomizados y dos metaanálisis muestran resultados negativos (250,251).

La infusión de membrana trofoblástica carece también de utilidad (252). Una reciente revisión de la base Cochrane (253) no encuentra efectos beneficiosos en ninguno de estos tratamientos para la prevención de nuevos abortos.

#### 1.4.2.3. Trombofilias:

Un importante número de proteínas regulatorias inhibe la coagulación. Existen proteínas antitrombóticas fisiológicas que actúan como inhibidores en ciertos sitios estratégicos de la cascada de la coagulación, para mantener el flujo sanguíneo bajo circunstancias normales. Los ejemplos incluyen antitrombina III y proteína C, y su cofactor la proteína S. Las deficiencias hereditarias de estas proteínas inhibitorias son producidas por mutaciones en los genes que tienen influencias sobre su control. Como pueden estar asociadas con tromboembolismo recurrente, se denominan, en su conjunto, trombofilias. Otras coagulopatías hereditarias se originan de las mutaciones que incluyen la resistencia a la proteína C activada, de las mutaciones de un gen del factor V, la más común la mutación del factor V de Leiden. También existe una mutación que aumenta la función en el gen de la protrombina (G20210A) y también la hiperhomocisteinemia.

Tomadas en conjunto, estas mutaciones son comunes. Para cada síndrome, existen muchas mutaciones puntuales diferentes de un gen, que pueden ser las responsables. La prevalencia total de los seis coagulantes mencionados con anterioridad es aproximadamente el 20%. Su herencia, por lo general, se asocia con mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, trombosis del seno longitudinal y trombosis de la vena porta en pacientes no embarazadas. En algunos de estos pacientes, los estímulos ambientales, como la cirugía o los anticonceptivos orales, aumentan la probabilidad de tromboembolismo.

El embarazo también es un factor que estimula muchas de esas trombofilias (254). Las complicaciones relacionadas con la gestación incluyen, además del

tromboembolismo, mayor riesgo de preeclampsia severa de inicio temprano, infarto y desprendimiento de placenta, retraso en el crecimiento del feto y mortinatos. En la siguiente tabla (tabla 6) podemos ver algunas de las complicaciones maternas y fetales asociadas con trombofilias <sup>(255)</sup>.

<b>Trombofilia</b>	<b>Aborto</b>	<b>Muerte fetal</b>	<b>Preeclampsia</b>
Deficiencia de antitrombina III	Posible	Definido	Posible
Deficiencia de proteína C	Posible	Definido	Posible
Deficiencia de proteína S	Posible	Definido	Posible
Mutación del factor V de Leiden	Definido	Definido	Definido
Hiperhomocisteinemia	Posible	Posible	Posible

*Tabla 6. Complicaciones materno-fetales asociadas a trombofilias.*

En efecto, varios informes asociaron los abortos espontáneos con las trombofilias hereditarias <sup>(255-260)</sup>.

En un trabajo con 78 mujeres con dos o más abortos consecutivos durante el primero o el segundo trimestre, Younis y col. <sup>(260)</sup> comunicaron que el 38 frente al 8% de los controles presentaron resistencia a la proteína C activada y que el 19 frente al 6% de los controles presentaron una mutación en el factor V de Leiden.

Nelen y col. <sup>(261)</sup> comunicaron que los niveles elevados de homocisteína sérica también eran un factor de riesgo.

El tratamiento óptimo de las distintas trombofilias durante el embarazo no está claro. El tratamiento fundamental en el embarazo es la heparina, probablemente desde el inicio del mismo, ya que en patologías como el factor V de Leiden se ha propuesto un mecanismo de alteración en la invasión trofoblástica similar al del síndrome antifosfolípido <sup>(262)</sup>.

Se ha descrito también el uso de anticoagulantes orales, no deseable en el embarazo sobre todo en el primer trimestre por el riesgo de malformaciones <sup>(255)</sup>, y

después de las 36 semanas por el riesgo de hemorragias, y de AAS (ácido acetil-salicílico), aunque, por el origen fundamentalmente venoso de las trombosis generadas por las trombofilias hereditarias <sup>(263)</sup>, no parece ser necesario. Sólo el síndrome antifosfolípido y la hiperhomocisteinemia pueden originar trombosis arteriales <sup>(263,264)</sup>, por lo que el AAS estaría inicialmente indicado sólo en estas dos patologías. Sin embargo, la hiperhomocisteinemia, únicamente con niveles séricos muy elevados, se ha relacionado de forma potente con la trombosis, siendo sólo entonces tributaria de anticoagulación. En la mayoría de las ocasiones, con niveles de homocisteína plasmática de 16-100 mol/L (hiperhomocisteinemia leve o moderada), se considera que la administración de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico sería suficiente para suplir el defecto, tanto si su origen fuera un déficit dietético, como si se debiera a una mutación homocigota en el gen C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que interviene en la vía de metilación de la homocisteína <sup>(265,266,267)</sup>. La hiperhomocisteinemia parece favorecer el aborto recurrente precoz al interferir el desarrollo embrionario mediante la vascularización deficiente de las vellosidades coriales <sup>(268)</sup> o por un posible efecto embriotóxico <sup>(267)</sup>.

En la tabla 7 se resumen las trombofilias congénitas que se han relacionado con el aborto de repetición, separadas por probables y poco probables, e indicando su incidencia, origen y posible modificación por la gestación. La información de esta tabla surge de una combinación de los trabajos y revisiones más relevantes sobre trombofilia y pérdida recurrente del embarazo <sup>(236,265,267,269-271)</sup>, pero no representa una opinión unánime en la literatura actual.

Relación con AR	Tipo	Incidencia en población sana (%)	Herencia	Mutación/es	Nivel en gestación
Alta	Déficit de antitrombina III	0.04-0.15	AD	>80	=
	Déficit de proteína C	0.15-0.8	AD	>160	=
	Déficit de proteína S	0.1-0.3	AD	>69	↓
	Factor V de Leiden —en homocigosis	3-7* 0.05*	AD	G→A en posición 1691 del gen que codifica el factor V (Cr 1)	↑ APCR
	Mutación del gen G20210A del factor II —en homocigosis Déficit combinados	2-3*	AD	G→A en posición 20210 de la región 3'- no traducida del gen del factor II (Cr 2)	=
Escasa	Factor V de Leiden —en heterocigosis	3-6*	AD	G→A en posición 1691 del gen que codifica el factor V (Cr 1)	↑ APCR
	Mutación del gen G20210A del factor II —en heterocigosis	1.4-2.6*	AD	G→A en posición 20210 de la región 3'- no traducida del gen del factor II (Cr 2)	=
	Mutación del gen C677T de la MTHFR en homocigosis	5-18*	AR	G→T en posición 677 del gen que codifica la MTHFR	↓ homocisteína sérica en 30-50%

\* Incidencia en raza caucásica; AR: aborto recurrente; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; Cr: cromosoma; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; APCR: resistencia a la proteína C activada; factor II: protrombina.

Tabla 7. Trombofilias hereditarias y aborto recurrente

#### 1.4.2.4. Causas endocrinas:

##### 1) Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo multiplica por dos el riesgo de aborto (272); en la bibliografía médica existe acuerdo sobre que el hipotiroidismo adecuadamente tratado no incrementa el riesgo de aborto (248,264,273). En un estudio realizado sobre mujeres infértiles, en las cuales se descartaron previamente otras causas de infertilidad, se encontró que el aborto se asoció con una hormona tirotrópica (TSH) más elevada, lo cual puede ir a favor de que un tratamiento no adecuado del hipotiroidismo leve latente podría favorecer el aborto, aunque este riesgo no está cuantificado (274).

Se piensa que el mecanismo por el que el hipotiroidismo aumenta el riesgo de de interrupción espontánea del embarazo se basa en que el aumento de la TRH que se produce en respuesta a los bajos niveles de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, condiciona un aumento de prolactina (PRL) que a su vez promueve la degeneración del cuerpo lúteo antes de las 6-7 semanas de gestación, momento en que la placenta empieza a producir progesterona de forma independiente, y recordemos que la progesterona es necesaria para la implantación y mantenimiento de la gestación una vez implantada.

Por otro lado, se observan estudios que relacionan el aborto con mujeres que presentan anticuerpos antitiroideos circulantes en los cuales se concluye que la tiroiditis autoinmune sí incrementa el riesgo de presentar un aborto <sup>(275)</sup>, aunque hay datos de otros autores que no corroboran esta asociación <sup>(276)</sup>.

Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que el hipotiroidismo desempeña un pequeño papel cuantitativamente en la producción del aborto.

## 2) Diabetes:

Existen diversos trabajos que han comprobado un incremento de los malos resultados perinatales en mujeres que padecen una diabetes mellitus dependiente de insulina, destacando el riesgo de aborto y el de aparición de malformaciones congénitas <sup>(277,278)</sup>.

El riesgo de aborto se ha explicado por el efecto que tienen las altas concentraciones de glucosa produciendo la apoptosis en células del blastocisto, como se ha podido observar en modelos animales, y que dan lugar a un efecto deletéreo sobre la gestación <sup>(279)</sup>. Esto explica que, aunque también puede ocurrir en mujeres que desarrollan diabetes gestacional, el riesgo de presentar un aborto se concentra casi exclusivamente en las mujeres diabéticas dependientes de insulina previamente a la gestación, y en especial en aquellas que no tienen un buen control metabólico de su glucemia en el período periconcepcional.

Este hecho ha sido corroborado por otros trabajos, los cuales han comprobado que un control estricto de la glucemia periconcepcional en mujeres diabéticas dependientes de insulina se asocia a una tasa de abortos espontáneos muy semejante a un grupo control de mujeres no diabéticas <sup>(280)</sup>.

## 3) Insuficiencia de la fase lútea:

La progesterona ovárica producida por el cuerpo lúteo desempeña un papel clave para la preparación del endometrio, la implantación del embrión y el mantenimiento de la gestación una vez implantada durante la primeras 7 u 8 semanas del embarazo. Que el cuerpo lúteo es necesario para mantener la gestación se observó en trabajos clásicos en la década de 1970, en los cuales, tras realizar una ooforectomía en fases iniciales del embarazo, se objetivó que se producía un aborto <sup>(281)</sup>. Por lo tanto, una producción insuficiente de progesterona por el cuerpo lúteo puede dar lugar a un aborto precoz que

en ocasiones se detecta sólo por los niveles elevados de hormona Gonadotropina Coriónica subunidad  $\beta$  ( $\beta$ HCG) en suero.

La insuficiencia lútea es una situación relativamente frecuente en mujeres que presentan abortos de repetición (10-20%) <sup>(146)</sup>. Sin embargo, es difícil de determinar en estas mujeres, y en la población en general, el papel que desempeña este defecto en la secreción de progesterona como causante principal del aborto.

Aunque valores de  $\geq 7$  ng/ml se consideran de normalidad para la progesterona <sup>(281)</sup>, esto no es fácil de comprobar, entre otras cosas porque el efecto de la hormona no depende sólo de los valores circulantes, sino también de los receptores para la progesterona, y cualquier alteración puede modificar su efecto. De ahí que para determinar el defecto de la fase lútea se realicen biopsias de endometrio en la segunda fase del ciclo para asegurar que su efecto local es el adecuado. En estudios sobre pacientes infértiles a las cuales se les practicó una biopsia endometrial entre los días 6 y 8 postovulatorios, se observó que en el 25% los cambios en el endometrio no correspondían con el día del ciclo <sup>(282)</sup>.

Por último, destacar que en la bibliografía no existen trabajos controlados y aleatorios que hayan probado que el tratamiento con progesterona puede prevenir el riesgo de aborto en la población general, es más, su uso es controvertido incluso en pacientes con historia de abortos de repetición <sup>(283)</sup>; pero se sabe que la administración de progesterona no produce ninguna complicación materna o fetal, que puede tener cierto efecto inmunomodulador en casos de aloinmunidad aún desconocida y que, desde luego, tiene efecto placebo. Por todo ello, a criterio del facultativo y fundamentalmente como placebo, se administra a menudo a las mujeres con abortos.

#### 4) Síndrome de ovario poliquístico (SOP):

Se ha descrito una mayor incidencia de aborto de repetición en relación a este síndrome, sin embargo, conforme se ha ido disecionando, sus componentes han ido perdiendo fuerza como origen de este problema. Así, Clifford y cols. <sup>(284)</sup> demostraron que ni la hipersecreción de la hormona luteinizante (LH) ni el aumento de testosterona sérica se relacionaban con el aborto recurrente.

Rai y cols. <sup>(285)</sup> no encontraron asociación entre el patrón ovárico poliquístico ecográfico y el aborto. Wang y cols <sup>(286)</sup> observaron que eran las mujeres obesas con SOP las que más abortaban, y no las que presentaban un índice de masa corporal (IMC) normal. De ello se desprende que no es el SOP en sí, sino algún factor asociado a él,

que incluso puede presentarse solo o asociado a otras patologías, el posible responsable del aborto de repetición. El candidato más probable en la actualidad es la resistencia a la insulina, la cual se ha asociado a una mayor tasa de aborto en mujeres con SOP sometidas a inducción de la ovulación, en comparación con las no insulinoresistentes (287).

Además, en un reciente estudio prospectivo (288), la resistencia a la insulina resultó ser significativamente más frecuente en mujeres con abortos de repetición de origen desconocido que en controles fértiles. Diversos trabajos retrospectivos han mostrado una reducción significativa en la tasa de aborto en mujeres con SOP sometidas a tratamiento con metformina (289). Posiblemente, su evaluación se incluirá próximamente en el protocolo de aborto de repetición cuando finalicen los estudios prospectivos y randomizados que hay en curso.

#### 5) Hiperprolactinemia:

No hay evidencia de su asociación con el aborto recurrente (290).

#### 1.4.2.5. Infecciones:

Aunque la placenta actúa como una barrera de protección para el embrión y el feto, se ha podido comprobar que algunos gérmenes son capaces de atravesarla cuando existe una bacteriemia o viremia como, por ejemplo, sífilis, listeriosis, citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola o parotiditis.

Existen evidencias suficientes para excluir estas infecciones como causa de abortos de repetición, excepto en el caso de la sífilis no tratada.

En efecto, el riesgo de de aborto tras producirse algunas de las infecciones mencionadas anteriormente es bajo, ya que debe producirse de forma precoz (preferiblemente durante el primer trimestre) y tratarse de una primoinfección; de otro modo, los gérmenes serán interceptados antes de poder pasar la barrera placentaria, en la mayoría de los casos, excepto en el caso de la sífilis. Incluso en esta situación poco probable la afectación fetal no se producirá en todos los casos, y cuando se produzca, el grado de afectación puede ser muy variable, desde una malformación fetal hasta un parto prematuro.

No se ha encontrado asociación en los seres humanos entre *Listeria monocytogenes* o *Chlamydia trachomatis* y abortos (291-293).

También se ha comunicado que el aborto espontáneo se asocia de forma independiente con los anticuerpos maternos contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) y con la serorreactividad contra la sífilis materna (294). Igualmente, se han aportado evidencias a favor del papel de *Mycoplasma hominis* y de *Ureaplasma urealyticum* en los abortos (295). Es interesante lo que se publicó acerca del tratamiento con eritromicina en las mujeres con cultivos positivos para micoplasma en el líquido amniótico sometidas a amniocentesis genética; presentaron una disminución significativa de los abortos durante el segundo trimestre (11 frente al 44%) (296).

Existen estudios contradictorios en la bibliografía respecto a si la vaginosis bacteriana incrementa el riesgo de aborto, aunque parece que, si existe, es bajo (297,298).

Lo que es un hecho innegable es que una infección puede ser una causa de aborto. Además, se ha observado que cuando éste se produce de forma tardía se relaciona con la infección por el estreptococo del grupo B (299).

#### 1.4.2.6. Traumatismos:

Una de las causas más frecuentes de traumatismo en las mujeres gestantes son los accidentes de tráfico. Es difícil que durante la primera mitad de la gestación un traumatismo pueda afectar al feto debido a la protección que suponen la pelvis y el útero. En estudios sobre gestantes que sufrieron un traumatismo secundario a un accidente de tráfico no se pudo correlacionar la gravedad de las lesiones maternas con la muerte fetal (300).

#### 1.4.2.7. Otros factores:

##### 1) Amniocentesis:

Los procedimientos médicos que pueden influir de manera más directa incrementando el riesgo de aborto son las técnicas encaminadas al diagnóstico prenatal: amniocentesis, biopsia corial y cordocentesis. Probablemente disponemos de más información sobre la amniocentesis realizada en el segundo trimestre, pues de las tres es la que se aplica de manera más generalizada; es la que menor riesgo de aborto

presenta, y se ha calculado que el riesgo de aborto se incrementa un 1% después de una amniocentesis, aunque existen factores que pueden incrementar la probabilidad de que se produzca un aborto, como la edad materna y el antecedente de abortos previos.

2) Enfermedades crónicas debilitantes:

Durante el embarazo temprano, las enfermedades crónicas que desgastan a la paciente, como la tuberculosis o la carcinomatosis, no se asocian con frecuencia con abortos. La hipertensión se asocia raramente con los abortos previos a las 20 semanas, pero, en cambio, puede causar la muerte del feto y el parto prematuro. Se ha comunicado que la enfermedad celíaca podría causar esterilidad, tanto en hombres como en mujeres, y abortos recurrentes <sup>(301)</sup>.

3) Cirugía:

La cirugía supone un riesgo no despreciable de aborto, sobre todo cuando es abdominal y especialmente cuando afecta a los órganos pélvicos. Entre las intervenciones más frecuentes destacamos la apendicectomía y la cirugía ovárica por la presencia de quistes. En relación con la apendicetomía durante la gestación, se estima que la tasa de pérdida fetal asociada es del 2.6%, tasa que se incrementa a un 10.9 % si también hay peritonitis <sup>(302)</sup>.

4) Factores psicógenos:

Las fuertes emociones pueden precipitar el aborto en una mujer predispuesta, pero no hay demostración irrefutable. En la actualidad, algunos investigadores están intentando relacionar la situación emocional de la paciente, fundamentalmente el estrés, con factores orgánicos que actuarían como mediadores, en especial desequilibrios inmunológicos <sup>(303)</sup>.

Igualmente, mujeres con cierta "labilidad endocrino-ovárica", con propensión al espasmo, a la fragilidad vascular, o a las reacciones emocionales acusadas, podrían abortar con más facilidad. El coito frecuente y mal tolerado, quizás por la acción prostaglandínica del semen, podría también favorecer el aborto en estas mujeres.

## 1.5. CLASIFICACIÓN. CLÍNICA. DIAGNÓSTICO:

Según la forma de presentación del aborto y el momento en que se realiza el diagnóstico, podemos diferenciar las siguientes formas clínicas:

- Amenaza de aborto.
- Aborto en curso.
- Aborto incompleto.
- Aborto completo.
- Aborto diferido.
- Aborto tardío.
- Aborto recurrente.

### 1.5.1 Amenaza de aborto

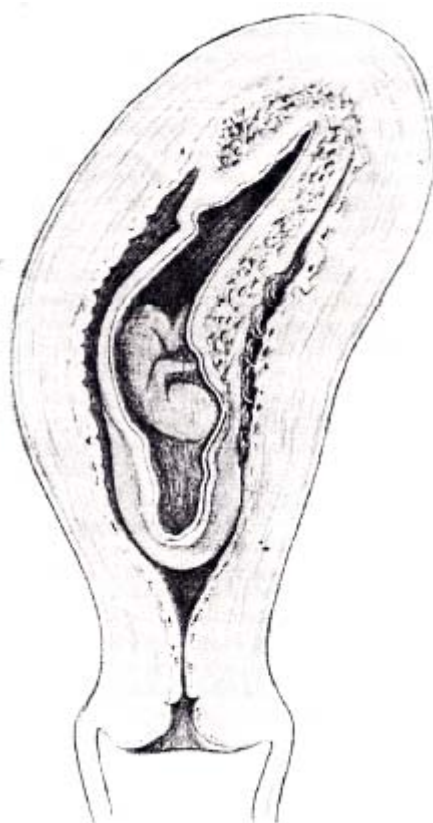
#### A) Concepto de amenaza de aborto:

Se sospecha el diagnóstico clínico de amenaza de aborto cuando aparece cualquier flujo vaginal hemático o sangrado durante la primera mitad del embarazo. Ocurre con una frecuencia muy elevada, una de cada cuatro o cinco mujeres presentan sangrado escaso por vía vaginal o uno más intenso durante el comienzo de la gestación <sup>(304)</sup>. Se trata de una situación que generalmente tiene un buen pronóstico; en el 90-96% de los casos la gestación sigue su curso <sup>(304)</sup>, aunque siempre es un signo de alarma, y en algunos casos se asocia a malos resultados perinatales (parto prematuro, feto pequeño para la edad gestacional y muerte perinatal) <sup>(305,306)</sup>.

Con frecuencia el sangrado se presenta de forma temporal y es autolimitado, y parece ser que se debe a la implantación del producto de la concepción en la decidua endometrial. Si se realiza una ecografía en estas pacientes, los resultados casi siempre son normales.

También puede darse un sangrado fisiológico en el momento aproximado de la menstruación esperada. Es probable que las lesiones cervicales puedan sangrar en el comienzo del embarazo, en especial después del coito. Los pólipos que se encuentran en el orificio cervical externo y las reacciones deciduales en el cérvix tienden a sangrar durante la gestación temprana. Un punto significativo en la clínica es que el sangrado debido a causas benignas no se acompaña de dolor en el hemiabdomen inferior ni de dolor persistente en la parte inferior de la espalda.

Como la mayor parte de los médicos consideran que cualquier sangrado en el comienzo del embarazo es señal de amenaza de aborto, cualquier tratamiento frente a una presunta amenaza de aborto tiene una considerable probabilidad de éxito. La mayor parte de las mujeres con la verdadera amenaza de aborto acabarán abortando, independientemente de lo que se haga. Sin embargo, si el sangrado puede atribuirse a alguna de las causas no relacionadas mencionadas antes, es probable que desaparezca, sin tener en cuenta el tratamiento.



*Fig. 9. Aborto amenazante. Pequeñas zonas de desprendimiento del huevo.  
Cuello cerrado (82).*

#### B) Clínica de la amenaza de aborto:

El síntoma fundamental es la existencia de un sangrado vaginal de moderada intensidad que, mediante la observación del cérvix uterino, a través del espéculo, se objetiva que proviene de la cavidad uterina. En ocasiones sólo se observan restos hemáticos en la vagina sin la evidencia de otra causa aparente.

Por lo general, el sangrado comienza primero y más tarde se producen calambres abdominales que se demorarán unas pocas horas y varios días. El dolor del aborto puede ser anterior y presentar un ritmo claro; tal vez corresponda a un dolor persistente en la parte inferior de la espalda, asociado con la sensación de presión en la pelvis o quizá sea una molestia sorda en la línea media suprapubiana. Cualquiera que sea la forma que tome el dolor, si aparece sangrado y dolor, el pronóstico de la continuación del embarazo es malo.

#### C) Diagnóstico de la amenaza de aborto:

Se basa en la clínica descrita anteriormente, pero además, es necesaria la objetivación de que la gestación sigue su curso para poder catalogarla como amenaza de aborto. Para ello se requieren pruebas complementarias, como la ecografía, mediante la cual podemos confirmar la presencia de un saco gestacional con un embrión, con frecuencia cardíaca positiva, lo que nos asegura sin lugar a dudas la evolución de la gestación. No obstante, si la gestación es precoz, es probable que no se observe la actividad cardíaca del embrión, con lo que no podemos asegurar que la gestación sigue su curso normal, (a partir de las 6 semanas de gestación se debe identificar en su interior la imagen del embrión con actividad cardíaca).

En el caso de que la actividad cardíaca se detecte ecográficamente, este hecho no sólo confirma un embrión vivo, sino que también se considera un hallazgo pronóstico favorable <sup>(307-310)</sup>. En general, si se encuentra actividad cardíaca en una mujer asintomática que se examina después de las 8 semanas de edad gestacional, el riesgo de pérdida es de sólo un 2 a un 3 % <sup>(311,312)</sup>. A pesar del optimismo asociado con la actividad cardíaca, sin embargo, se describieron numerosos factores de riesgo detectables ecográficamente que aumentan la posibilidad de muerte embrionaria-fetal ulterior, (es importante destacar que todas estas circunstancias no son las determinantes del proceso abortivo, sino que son hechos que acompañan y que tienen el mismo determinante que el aborto en sí mismo. Durante los días previos a la detención del desarrollo suelen observarse algunos de los fenómenos que describimos a continuación. No obstante, ninguno de ellos es suficientemente fiable como para emitir diagnósticos definitivos):

- 1) Edad gestacional.
- 2) Sangre intrauterina.
- 3) Frecuencia cardíaca.
- 4) Anomalías del saco gestacional.

- 5) Longitud cráneo-nalgas pequeña para la edad gestacional.
- 6) Evaluación del saco vitelino.
- 7) Evaluación del amnios.
- 8) Alteraciones del flujo Doppler.
- 9) Patrón de movimientos fetales.

1) Edad gestacional:

Hay una relación inversa entre la edad gestacional y un desenlace desfavorable. Cuando se examina una mujer asintomática antes de las 6,5 semanas de gestación, la incidencia de un fallecimiento ulterior oscila entre el 7 y el 24% <sup>(307,313,314)</sup>. Esta tasa de pérdida se reduce después de las 8 semanas a alrededor de un 2% <sup>(311,312)</sup>.

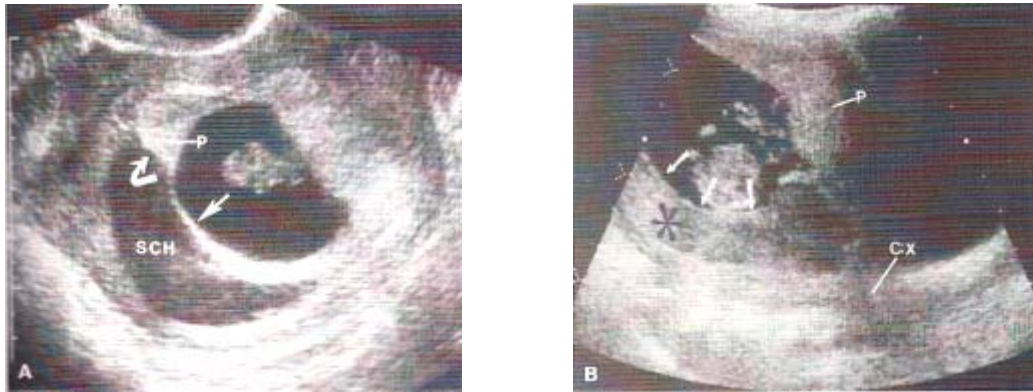
El aumento temprano en las pérdidas es probable que refleje un trasfondo muy bien reconocido en las tasas de deceso como resultado de mutaciones cromosómicas fatales durante esta etapa del embarazo.

2) Sangre intrauterina:

Las colecciones de sangre intrauterina se encuentran en algunas mujeres con amenaza de aborto en el primer trimestre como también en ciertas pacientes asintomáticas. Al inicio del embarazo, cuando se produce la implantación, el origen de estas colecciones es probable que se relacione con efectos erosivos del corion frondoso (contribución fetal a la placenta definitiva) cuando penetra en la decidua basal (contribución materna a la placenta definitiva).

Es factible que en etapas más tardías, sea debido a un sangrado venoso asociado con la separación o el despegamiento de los bordes placentarios o senos marginales <sup>(315)</sup>.

Para caracterizar estas hemorragias maternas se usó un amplio rango de palabras descriptivas, que incluyen intrauterinas, perigestacionales, de implantación, o subcoriónicas. En estos casos, la sangre con frecuencia se diseca a lo largo de vías de menor resistencia y por último puede localizarse en una variedad de posiciones en relación con el saco en desarrollo y la placenta.



*Fig. 10. Dos pacientes con sangre intrauterina en varias localizaciones. A. Un hematoma subcoriónico (SCH) se desarrolló como resultado de la disección por sangre del corion (flecha) y su unión con la decidua. Obsérvese que el corion permanece unido a la placenta (P) y que el borde de la placenta está separado de la pared uterina (flecha curva). B. En otra paciente el hematoma cubre al cuello uterino (CX) y eleva la membrana coriónica (flechas) de la pared uterina posterior. Debido a que la ecogenicidad de la sangre (asterisco) es similar al tejido placentario (P), puede ser difícil de distinguir una de otro.<sup>(272)</sup>*

Como la sangre en la placenta se dirige hacia delante y detrás, y se coloca lejos de la placenta, frecuentemente eleva la membrana coriónica unida (corion liso), disecando ésta y la decidua vera unida. De esa manera, ésta termina por rodear saco gestacional. Como la colección penetra en la cavidad endometrial adyacente, el sangrado se torna aparente desde el punto de vista clínico.

Dickey y cols. <sup>(316)</sup> demostraron con Doppler color que en el 37% de las exploraciones ecográficas en el primer trimestre existe hemorragia subcoriónica y que en el 47% de los casos se detecta líquido subcoriónico. El líquido y la hemorragia subcoriónica son hallazgos frecuentes en el embarazo precoz y no se asocian a muertes embrionarias a menos que se acompañen de hemorragia clínica.

Similar a los hematomas que se producen en el cuerpo, la ecogenicidad de estas colecciones depende del tiempo de evolución y la cantidad asociada de coágulo. En general, una hemorragia aguda es hiperecoica o isoecoica en relación con el tejido placentario. Durante su evolución, se produce licuefacción, y la colección se torna más anecoica aunque con frecuencia contiene ecos residuales de bajo nivel.

La literatura médica muestra hallazgos dispares en relación con la evolución del embarazo durante el primer trimestre en mujeres con sangrado vaginal. Varios estudios sugirieron un aumento de dos a tres veces en el riesgo de aborto espontáneo <sup>(310,317,318)</sup>, mientras que otros no informaron un incremento en la tasa de abortos a pesar de haber un hematoma visible intrauterino <sup>(319,320)</sup>. Una explicación a estas opiniones variadas puede relacionar a la localización en contraposición con el tamaño del hematoma. Por ejemplo,

un hematoma pequeño retrocoriónico o subplacentario tiene peor pronóstico que un hematoma subcoriónico, e igualmente, los hematomas en el cuerpo uterino o en el fondo, tienen peor pronóstico que los localizados cerca del cuello uterino <sup>(321)</sup>.



*Fig. 11. Hematoma retrocoriónico o subplacentario despegando trofoblasto. Son de mal pronóstico <sup>(6)</sup>.*



*Fig. 12. Hematoma subcoriónico. No tienen mal pronóstico. Obsérvese el trofoblasto respetado en la parte inferior <sup>(6)</sup>.*

Es infrecuente la visualización de hematomas retrocoriónicos o subplacentarios, especialmente si son moderados o grandes, probablemente porque condicionan con gran

rapidez un desprendimiento corial y el desencadenamiento del aborto espontáneo, con hemorragia y expulsión de restos.

Otras variables confusas también pueden desempeñar un papel en la determinación del desenlace del embarazo. En dos estudios bien diseñados, se encontró un aumento en el riesgo de aborto espontáneo con un hematoma progresivamente mayor, edad materna avanzada, y edad gestacional temprana <sup>(317,322)</sup>. Otro estudio evaluó de forma prospectiva a embarazos entre las 6 y 13 semanas de edad gestacional y observó que en mujeres tanto sintomáticas como asintomáticas podía afirmarse que su embarazo tenía una alta probabilidad de un desenlace favorable si la ecografía confirmaba actividad cardíaca fetal y los resultados de la exploración eran normales <sup>(309)</sup>.

Felizmente, a pesar del sangrado vaginal, la mayoría de las pacientes con esta complicación tendrá un buen pronóstico del embarazo.

### 3) Frecuencia cardíaca:

Cuando la actividad cardíaca embrionaria se detecta por primera vez entre las 5 y 6 semanas de edad gestacional, la frecuencia es relativamente baja.

<i>Edad gestacional (semanas)</i>	<i>Frecuencia cardíaca fetal promedio (latidos por minuto <math>\pm</math> 1 DE)</i>
5-5,95	101,2 $\pm$ 8,7
6-6,95	124,5 $\pm$ 12,1
7-7,95	128 $\pm$ 11,7
8-8,95	144,3 $\pm$ 19,5
9-9,95	138,7 $\pm$ 12,4
10-10,95	136,9 $\pm$ 10,9
11-11,95	139,8 $\pm$ 18,9
12-12,95	137,3 $\pm$ 12,9

Tabla 8. Frecuencia cardíaca fetal en el primer trimestre <sup>(323)</sup>.

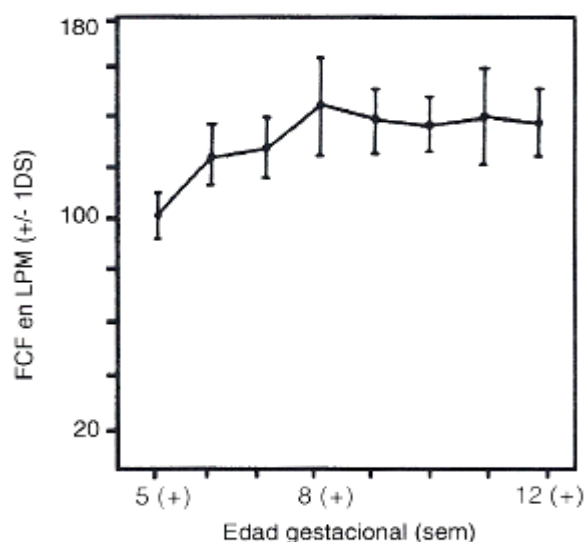


Fig. 13. Frecuencia cardiaca fetal promedio ( $\pm$  desvíos estándar) como una función de la edad gestacional <sup>(323)</sup>.

Aunque se informó una frecuencia cardiaca promedio de 82 latidos por minuto (LPM) a las 5 semanas de gestación y 96 LPM a las 6 semanas de edad gestacional <sup>(324)</sup>, muchos investigadores comunicaron un rango normal de 100 a 115 LPM entre las 5 y 6 semanas de edad gestacional <sup>(308,323,325)</sup>. La frecuencia cardiaca promedio aumenta a alrededor de 140 LPM a las 9 semanas de gestación <sup>(323)</sup>.

Debido a que hay un aumento del riesgo de aborto en fetos con frecuencias cardiacas bajas, definido por un grupo de investigadores como menor de 100 LPM antes de las 6,2 semanas de edad gestacional y menor que 120 LPM entre las 6,3 y 7 semanas <sup>(326)</sup>, debería considerarse para realizar un examen ecográfico de seguimiento si la frecuencia cardiaca embrionaria es menor que el límite más inferior del normal para una determinada edad gestacional.

En cualquier caso, ningún dato excepto la ausencia de latido cardiaco, es capaz de diagnosticar definitivamente la muerte embrionaria.

#### 4) Anomalías del saco gestacional:

Durante el primer trimestre, el volumen de líquido dentro del saco gestacional no se informa de rutina debido a que muchos sacos del primer trimestre contienen cantidades similares relativamente pequeñas de líquido. Sin embargo, en ocasiones, la cantidad de líquido en un saco del primer trimestre está disminuido en grado notable, y resulta en un saco que es pequeño para la edad.



*Fig. 14. En este saco es obvio un oligohidramnios del primer trimestre que contiene un embrión con vida con una frecuencia cardiaca normal. Sin embargo, un examen de seguimiento confirmó el deceso (272).*

En dos informes que evaluaron el desenlace del embarazo en presencia de oligohidramnios del primer trimestre, la incidencia de abortos espontáneos fue entre un 80 y un 94% a pesar de la actividad cardiaca normal (327,328). En estos estudios, el oligohidramnios se diagnosticó cuando la diferencia entre el diámetro medio del saco (DMS) y la longitud cráneo-nalgas (LCN) fue menor que 5 mm.



*Fig. 15. Diferencia entre embrión (LCN) y diámetro medio del saco gestacional de menos de 5 mm. Signo de mal pronóstico para el futuro de la gestación (6).*

Concretamente, Dickey comprobó que cuando la diferencia entre estas dos medidas era inferior a 5 mm se producía el aborto en el 80% de los casos; cuando la diferencia estaba comprendida entre 5 mm y 7,9 mm, se producía el aborto en el 26,5% de los casos, y cuando superaba los 8 mm, tan sólo en el 10,6% de los casos <sup>(327)</sup>.

Aunque un tamaño del saco pequeño es relativamente infrecuente <sup>(327)</sup>, esta observación puede usarse para asesorar a una mujer que presenta este hallazgo y tiene un embrión vivo.

Con respecto a las características morfológicas del saco, son bien conocidos los criterios clásicos que se consideran como de riesgo de aborto. Junto con un saco pequeño para el tamaño del embrión, mayor de 25 mm de diámetro medio del saco (DMS) sin embrión o mayor de 20 mm sin vesícula vitelina, deben tenerse en cuenta otros datos que están considerados como “criterios menores”. Éstos son la existencia de una reacción decidual muy delgada (igual o de menos de 2 mm), la existencia de un contorno irregular, la ausencia de un doble saco decidual y la implantación baja del saco gestacional. Todos ellos tienen mucho de subjetivo y, aunque cuando se presentan varios de ellos se ensombrece el pronóstico, no tienen valor diagnóstico definitivo para “gestación interrumpida”.



Fig. 16. Contorno irregular del saco gestacional. Gestación interrumpida <sup>(6)</sup>.

##### 5) Longitud cráneo-nalgas pequeña para la edad gestacional.

Normalmente, cuando se observa un LCN con latido cardíaco positivo inferior al esperado para la edad gestacional calculada a partir de la fecha de la última menstruación

(FUM), el criterio que debe aplicarse es considerar la gestación de menos tiempo. Este dato es frecuente en mujeres con ciclos largos o con ciclos irregulares. Sin embargo, también se observa con cierta frecuencia en mujeres con ciclos regulares.

De entrada debe corregirse la fecha de concepción, pero existen datos que nos permiten asociar esta información con un mayor riesgo de mal resultado del embarazo.

En ocasiones, el embrión vivo visualizado es de un tamaño menor que el esperado sobre la base de una fecha segura o un examen ecográfico previo. Dos estudios sugirieron que una medición de la longitud cráneo-nalgas (LCN) menor que la esperada en el primer trimestre está asociada con bajo peso al nacer, bajo percentil de peso al nacer y parto pretérmino <sup>(329,330)</sup>.

Se propusieron varias hipótesis para explicar estos hallazgos. Una sugiere que un ambiente subóptimo en el primer trimestre limita el crecimiento fetal temprano y continúa ejerciendo efectos negativos durante el resto del embarazo. Otra indica que la restricción del crecimiento se debe a una disfunción placentaria temprana, lo que provoca desnutrición fetal crónica.

Por otro lado, algunos de estos fetos pueden ser normales pero fisiológicamente pequeños a lo largo del embarazo <sup>(330)</sup>.

Leelapatana y cols. <sup>(331)</sup> comunicaron que un LCN pequeño en comparación con el esperado durante el primer trimestre de la gestación podía asociarse a triploidías, pero no a las trisomías 18 y 21. Con posterioridad, Bessho y cols. <sup>(332)</sup> comunicaron que los fetos que acabaron abortando tenían un cociente LCN medido/ LCN esperado de 0,74 en comparación con el 0,98 observado en los fetos que no abortaron. Estos autores no encuentran diferencias en el cociente entre los fetos cromosómicamente normales y los anormales. La información ha sido ratificada también en los datos de Coulam y cols. <sup>(333)</sup>, que no observan diferencias en la frecuencia de “sacos vacíos” y LCN pequeños para la edad gestacional entre los fetos cromosómicamente normales y anormales.

En cualquier caso, para hacer alguna predicción correcta del desenlace fetal sobre la base del tamaño embrionario, debe presumirse que la fecha de la concepción se conoce <sup>(329)</sup>.

#### 6) Evaluación del saco vitelino:

Tanto el tamaño como la apariencia del saco vitelino deberían considerarse en un embarazo temprano, aunque cuando se documenta la actividad cardiaca, el saco vitelino queda relegado a un segundo plano.

Se trata de una estructura con importantes variaciones en cuanto a su tamaño y con dimensiones normalmente crecientes, pero que posteriormente se estabilizan y luego desaparecen. Además, su visualización no es absolutamente segura, aún en gestaciones de curso normal.

Las alteraciones de la vesícula vitelina suelen ser tardías y son consecuencia del proceso que determina el aborto, pero nunca son su causa. La existencia de alteraciones notorias no suele aparecer de forma aislada, sino en un contexto que en su conjunto suele permitir emitir un pronóstico desfavorable. Sin embargo, múltiples publicaciones se han ocupado de su medida, de la valoración de sus características y del análisis epidemiológico de su asociación con un mal resultado del embarazo.

Un saco vitelino normal tiene un diámetro máximo de 5 a 6 mm a las 10 semanas de gestación aproximadamente. Aunque los diámetros anormales del saco vitelino se comunican en general asociados con fallo ulterior del embarazo <sup>(334,335,336)</sup>, un estudio de 14 casos con diámetros de saco vitelino mayores que el percentil 95 para una edad gestacional determinada, informaron un desenlace normal <sup>(337)</sup>.



Fig. 17. Vesícula vitelina grande para la edad gestacional <sup>(6)</sup>.



Fig. 18. Vesícula vitelina grande para la edad gestacional. Se observa la desproporción con el embrión y el saco (6).

Un saco vitelino de apariencia anormal también se asocia con falla temprano del embarazo. Casos esporádicos comunicados sugieren que sacos vitelinos que se presentan con formas anormales, calcificados, ecogénicos o dobles (quistes del conducto vitelino) están asociados tanto con antecedentes o ulterior deceso embrionario (338,339).

Szabó y cols.(340) estudiaron la refringencia de la vesícula vitelina y comunicaron que la existencia de una vesícula vitelina hiperecogénica asociada a pliegue nucal mayor de 3 mm entre la novena y la 11ª semana supone un riesgo de aneuploidía muy alto.



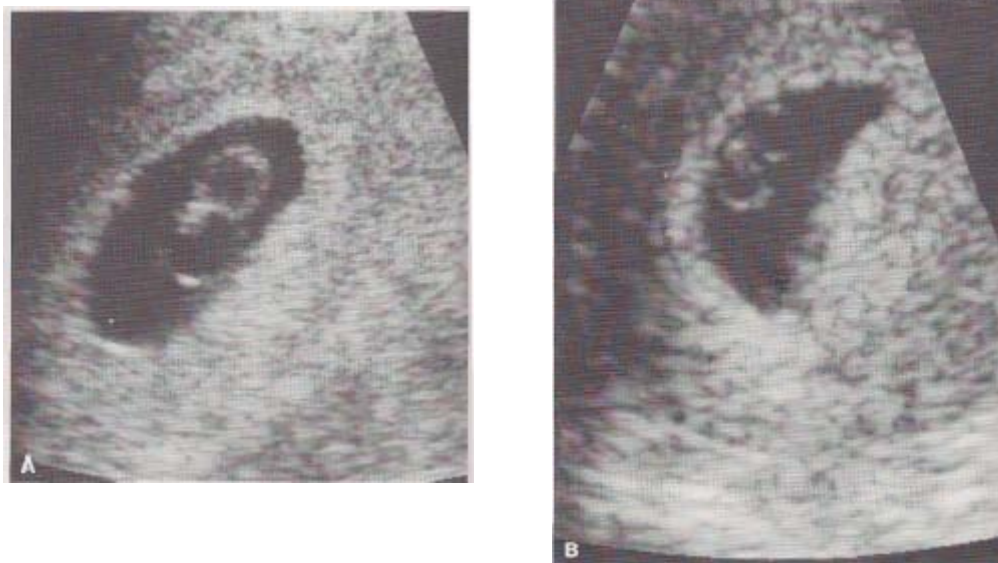
Fig. 19. Vesícula vitelina refringente. Mal pronóstico para viabilidad embrionaria (6).

A pesar de la apariencia anormal del saco vitelino, siempre que esté presente actividad cardiaca, se recomienda el seguimiento ecográfico debido a que, en casos raros y excepcionales, el embarazo puede continuar hasta el término.

#### 7) Evaluación del amnios:

Debido a que éste es semejante a una membrana delgada, el amnios normal puede ser difícil o imposible de percibir con ecografía, incluso con una aproximación transvaginal. Cabe recordar que el amnios se visualiza al inicio y de forma transitoria entre las 5 y 7 semanas de edad gestacional como una parte del signo de la doble burbuja <sup>(341)</sup>.

Visualizar este signo no es común, y cuando sucede, con frecuencia se asocia con mala evolución del embarazo; y en algunos casos, representa dos sacos vitelinos contiguos asociados con gemelos monocigotos.



*Fig. 19. Dos pacientes diferentes con un signo prominente de la doble burbuja. A. Un examen de seguimiento mostró el fracaso del embarazo. B. Estas dos estructuras redondas estrechamente opuestas representaban dos sacos vitelinos asociados con un embarazo monocigoto <sup>(272)</sup>.*

Se sospecha desarrollo anormal del amnios cuando la membrana es fácil de visualizar o si su espesor o ecogenicidad se aproximan a la del saco vitelino. Otro dato preocupante es una cavidad amniótica agrandada en relación con la longitud cráneo-nalgas (LCN) <sup>(342)</sup>.



*Fig. 20. En este embarazo intrauterino de 6 semanas, el diámetro de la cavidad amniótica (AC) era mucho más grande en relación con la longitud cráneo-nalgas (LCN) (entre calipers). Además, el amnios se visualizaba con facilidad. Un examen ecográfico de seguimiento reveló el deceso (272).*

Debe recordarse que en un embarazo del primer trimestre normal, el diámetro promedio del saco es aproximadamente igual a la LCN. Pues bien, al igual que sucede con otros indicadores pronósticos desfavorables, las pacientes con un saco amniótico agrandado o de apariencia sospechosa deben ser tenidas en cuenta para someterlas a exámenes de seguimiento ecográfico.



*Fig. 21. En esta exploración transabdominal, el amnios se visualiza con facilidad y es discretamente irregular, y la cavidad amniótica no es esférica en su extensión. A pesar de estos hallazgos, un examen ecográfico de seguimiento reveló el feto que se desarrollaba con normalidad (272).*

Debido a que la imagen ecográfica normalmente detecta el embrión antes que el amnios, la visualización de esta membrana sin la detección de un embrión es un hallazgo que se informó como muy sugestivo de embarazo anormal <sup>(343)</sup>. En la mayoría de los casos con el signo del “amnios vacío” que también tienen un diámetro medio del saco (DMS) mayor que 16 mm, la confirmación de fracaso del embarazo debería realizarse con el nivel sérico de  $\beta$ - HCG y llevarse a cabo un seguimiento ecográfico.

Por otro lado, si un saco vacío contiene una estructura similar a una membrana visible con facilidad, puede ser difícil o imposible de realizar una distinción entre un amnios anormal versus un saco vitelino grande.



*Fig.22. Este examen transvaginal mostró un saco gestacional intrauterino de 9 mm de diámetro que contenía una estructura redondeada, única, y de fácil visualización con un diámetro promedio de 8 mm. La diferenciación entre un amnios normal y un gran saco vitelino no fue posible, pero sobre la base del tamaño y su apariencia, el aspecto sugiere fracaso del embarazo <sup>(272)</sup>.*

Sin embargo, se debería sospechar un desarrollo anormal y es muy sugestivo de una falla del embarazo, en cualquier caso que tenga la presencia de una estructura quística mayor de 6 mm de diámetro sin embrión vivo.

#### 8) Alteraciones del flujo Doppler:

El número de publicaciones realizadas a propósito del análisis de la velocimetría Doppler en los estadios iniciales de la gestación normal y patológica durante los últimos años es muy numeroso. Sin embargo, la especialización que requiere, el tiempo de dedicación y, además, la amplia gama de normalidad de las cifras obtenidas, determinan

que todavía no sea posible su introducción sistemática en la práctica clínica. Por otra parte, los datos que aportan los investigadores tienen un enorme interés en la medida en que amplían nuestro conocimiento sobre los fenómenos que existen en el proceso de placentación y de desarrollo del embrión desde sus primeros estadios. En este sentido, la publicación de Kurjak y Kurpesic <sup>(344)</sup> refiere que el proceso de invasión trofoblástica de la decidua es progresivo, mediado por la acción de enzimas proteolíticas que facilitan la penetración y erosión de los capilares maternos, y por la formación de lagunas.

Ello explica las variaciones de los flujos que pueden medirse en las arterias uterinas, retrocoriónicas e intervellosas a lo largo del primer trimestre de la gestación. Es por lo que los índices de pulsatilidad (IP) y los índices de resistencia (IR) altos en el primer trimestre no deben interpretarse como de mal pronóstico, como se haría en el segundo trimestre.

Estos autores explican que la circulación intervellosa no se establece totalmente hasta el final del primer trimestre.

En embarazos complicados, analizados precozmente, la circulación útero-placentaria es llamativamente diferente a la de las gestaciones normales. En estos embarazos anormales se incrementa el flujo intervelloso. La hipótesis que se establece es que el embrión de una gestación de curso normal favorece un ambiente con baja concentración de oxígeno tisular en el tejido placentario.

En general, la mayor parte de los autores no encuentran diferencias significativas en los valores de la velocimetría Doppler entre las gestaciones con evolución normal y las que acaban en aborto. Merecen mención Jauniaux y cols. <sup>(345)</sup> que compararon 30 abortos confirmados con 30 gestaciones normales, y observaron que el IP de la arteria uterina fue más alto en los abortos que en las gestaciones normales. No se observaron diferencias en IR y pico sistólico de la uterina ni en IP ni IR de espirales entre abortos y gestaciones evolutivas. Esos autores concluyen sugiriendo que la velocidad de flujo anormal encontrada en algunas gestaciones complicadas con muerte embrionaria se relacionaría con una deficiente placentación y “dislocación” de la pared trofoblástica, a la que sigue la muerte embrionaria. Según ellos, hay una coraza (shell) que establece una separación mediante tapones madre-hijo .



Fig. 23. Coraza (shell). Se para la señal al llegar el espacio intervilloso (6).



Fig. 24. Coraza (shell). Detención de la circulación al llegar al espacio intervilloso (6).

La prematura entrada de sangre materna al espacio intervilloso rompería la interfase materno-embionaria y sería la que probablemente determinaría el aborto.



Fig. 25. Rotura de la interfase maternoembrionaria. Rotura de la coraza (shell).  
Aborto (6).

También se ha medido el IP e IR a nivel del cuerpo lúteo, y se han observado valores más altos en las gestaciones con amenaza de aborto o que acabaron en aborto que las gestaciones normales. Sin embargo, no se encontraron diferencias al comparar datos de embarazos ectópicos, molas o gestaciones anembrionadas (346).

Es posible que en el futuro sea posible aplicar a la práctica clínica la velocimetría Doppler en el estudio del corion y del embrión. Por el momento, su utilidad en este sentido es limitada en la mayor parte de los centros en los que existen personas lo suficientemente formadas para su realización. En cualquier caso, el mapa de color del saco gestacional en estadios iniciales, así como la facilidad para verificar la actividad cardíaca ya en estadios precoces, hace que se utilice con frecuencia.

#### 9) Patrón de movimientos fetales:

Dentro de la cronología ecográfica de acontecimientos visualizables en una gestación normal, debe contemplarse la existencia y verificación de movimientos fetales. Esto ha sido objeto de atención por parte de diversos autores, y así se ha observado que la inexistencia de los mismos tras un período relativamente prolongado de exploración, especialmente por encima de la octava semana, también debe ser considerada como un signo de mal pronóstico.

Si existen dudas sobre la viabilidad de la gestación hay dos posibilidades: la repetición de la ecografía en un tiempo prudencial (7-10 días) o realizar determinaciones seriadas de la  $\beta$ -HCG sanguínea, que generalmente doblará sus valores, cada 48 horas, en el caso de que la gestación evolucione de manera correcta.

También son un buen marcador pronóstico evolutivo: el CA-125 normal o poco elevado, la positividad del factor de embarazo precoz (EFP), y la baja tasa de testosterona libre, incluso sin amenaza de aborto <sup>(347)</sup>.

Destacar igualmente estudios que preconizan que las concentraciones séricas de progesterona pueden predecir los embarazos normales y anormales, tanto en la concepción durante ciclos espontáneos como en los tratados con citrato de clomifeno <sup>(348)</sup>. Establecen que en los ciclos espontáneos, la mejor concentración discriminante de progesterona que predice un embarazo anormal es  $< 10$  ng/ml. Para predecir un embarazo anormal en los ciclos tratados con citrato de clomifeno, el mejor valor de corte de la concentración de progesterona es  $< 30$  ng/ml, (dado que la luteinización de más de un folículo desemboca en unos valores de progesterona superiores a los aparecidos normalmente). No obstante, como informan los autores, es prematuro sustituir las determinaciones seriadas de la gonadotropina coriónica humana y ecografía en la evaluación del embarazo inicial por una sola determinación sérica de progesterona; es necesario realizar más investigaciones para determinar la utilidad exacta de una sola medición de la progesterona sérica al principio del embarazo.

Cuando se trata de gestaciones precoces en las que a veces no se observa ninguna imagen intrauterina es importante realizar el diagnóstico diferencial con un embarazo ectópico, que también puede cursar con una hemorragia vaginal de primer trimestre. Es interesante destacar que la ecografía Doppler en la evaluación de la gestación del primer trimestre puede tener una función en estas pacientes que presentan un nivel sérico positivo de subunidad  $\beta$ -HCG y el saco gestacional no se visualiza en la ecografía transvaginal. En una paciente embarazada con el útero vacío, se propuso la exploración Doppler de las arterias espirales como método para distinguir entre útero grávido y no grávido. La combinación de este flujo disperso con Doppler color, con velocidades sistólicas con un pico en extremo bajo ( $< 6$  cm/s), y un flujo diastólico final bajo o ausente sugiere un embarazo ectópico <sup>(349,350)</sup>.

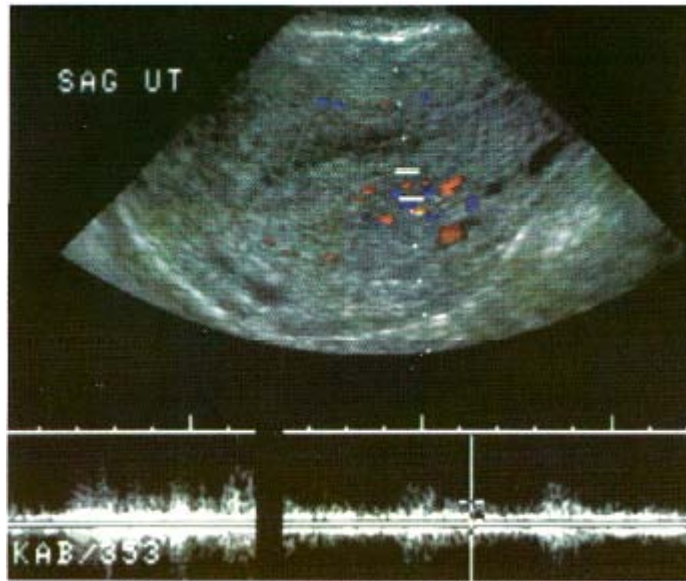


Fig. 26. El examen Doppler color del miometrio en una paciente con un embarazo ectópico muestra destellos mínimos de color dentro del útero. El examen Doppler pulsado del miometrio muestra un flujo lento pulsátil con una velocidad en extremo baja (272).

En contraste, múltiples destellos de color (descritos como en una apariencia “caliente”), sugieren una gestación intrauterina muy temprana (< 5 semanas) o un aborto espontáneo reciente.

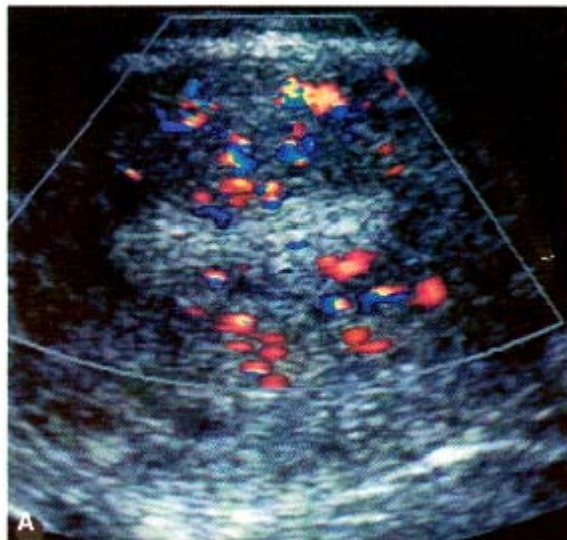
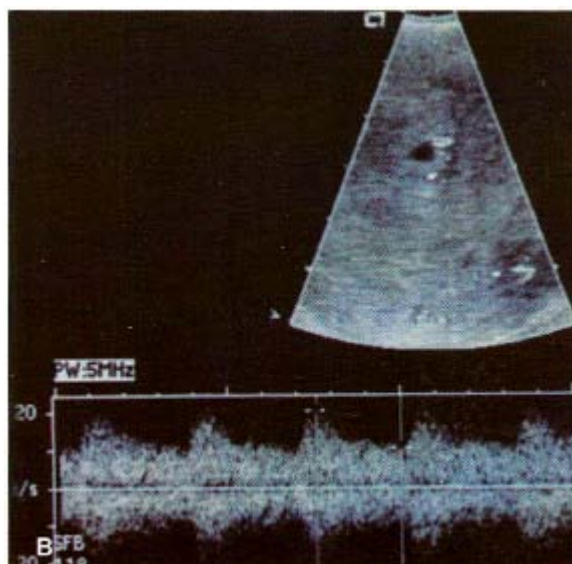


Fig. 27. En una paciente que abortó unas 12 horas antes de realizarse un examen ecográfico, el Doppler color reveló un flujo miometrial extenso y, en menor grado, endometrial (272).

Si el Doppler pulsado se aplica en estos destellos de color, puede identificarse el flujo arterial “peritrofoblástico” de las arterias espirales. El flujo peritrofoblástico típico muestra picos de velocidades sistólicas > 8 cm/s y tiene un componente diastólico alto.



*Fig. 28. Hay una pequeña colección líquida intrauterina indeterminada. La ecografía Doppler de la región adyacente a esta pequeña colección muestra un flujo pulsátil con un componente diastólico prominente que sugiere un flujo trofoblástico asociado con embarazo temprano. Una semana después, se presentó un saco intrauterino con actividad cardíaca (272).*

Si se aplican criterios más rígidos, como un pico de velocidad sistólica > 15 cm/s junto a un índice de resistencia (RI) < 0,55 en las arterias espirales parecería que aportan una mayor certeza diagnóstica para un embarazo intrauterino (351). Sin embargo, el seguimiento con ecografía transvaginal permanece como estándar de oro en el diagnóstico en este grupo de pacientes.

#### D) Tratamiento de la amenaza de aborto:

Debe ser conservador, dado el buen pronóstico que tiene generalmente esta situación clínica. La mayoría de las medidas encaminadas a disminuir el riesgo de aborto en esta situación no han demostrado ser efectivas, y por eso no se recomienda la administración de medicación como los fármacos progestacionales, salvo en caso de que existan evidencias de que el aborto puede tener su origen en un déficit de la fase lútea, como en los abortos de repetición por esta causa.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que algunos de los abortos que se producen durante el primer trimestre, como hemos comentado anteriormente, tienen su origen en alteraciones fetales, lo que apoya igualmente la abstención terapéutica.

Parece prudente recomendar una restricción de la actividad física y la abstinencia sexual, sin llegar al reposo en cama, que tampoco se ha demostrado que tenga una influencia beneficiosa sobre el cuadro.

Por último, es importante un apoyo psicológico a la paciente, recordándole el buen pronóstico *a priori* de esta forma clínica.

### **1.5.2 Aborto en curso**

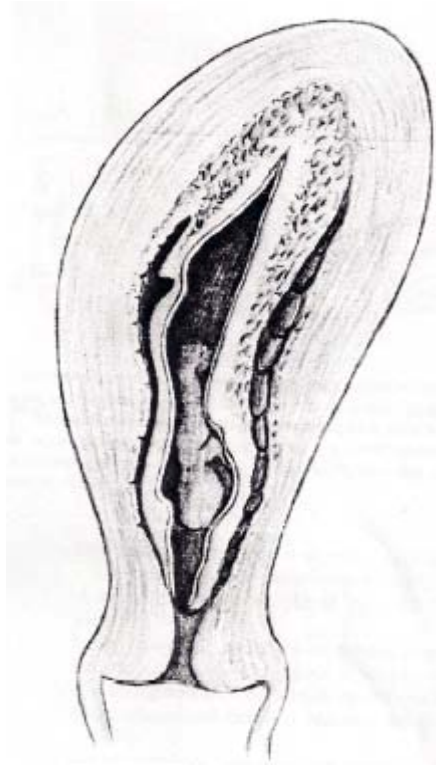
A) Concepto de aborto en curso:

Incluye aquellas situaciones en las que el proceso de la expulsión del embrión del útero se ha iniciado de una manera objetivable clínicamente. Existe hemorragia de origen uterino, con continua y progresiva dilatación cervical, pero sin haberse expulsado todavía el producto de la concepción.

En el aborto en curso el desprendimiento del huevo continúa y se completa totalmente, y con ello el embrión muere. Las contracciones uterinas dilatan el cuello uterino y empujan el huevo hacia el conducto cervical

Algunos autores distinguen dos fases en el aborto en curso:

- a) Una incipiente en la que el cuello ha iniciado la dilatación y ya es difícilmente reversible.
- b) El aborto inminente o inevitable, en la que el huevo está totalmente desprendido y se encuentra en el canal cervical.



*Fig 29. Aborto en curso en su fase incipiente. El cuello ha iniciado la dilatación (82).*



*Fig. 30. Aborto en curso en su fase inminente o inestable. El cuello está dilatado y el huevo está total o casi totalmente desprendido (82).*

#### B) Clínica del aborto en curso:

Es muy semejante a la de la amenaza de aborto, con la diferencia de que los síntomas son mucho más intensos. Si en la amenaza de aborto el sangrado suele ser escaso, en el aborto en curso el sangrado es de mayor cuantía e incluso puede obligar a tomar una actitud activa de urgencia.

El dolor está presente en la mayoría de los casos, ya que al iniciarse la expulsión del embrión puede haber contracciones uterinas dolorosas, y el cérvix se dilata produciendo también dolor.

Es frecuente que la mujer haya presentado una clínica de amenaza de aborto previa a este cuadro.

#### C) Diagnóstico del aborto en curso:

Es característica del aborto en curso la existencia de un cérvix dilatado y blando que puede permitir el paso de un dedo e incluso el tacto del saco gestacional, y esto se acompaña de la sintomatología descrita anteriormente.

La ecografía no es imprescindible para el diagnóstico ya que no es necesario comprobar la vitalidad del embrión, aunque en casos de aborto en curso avanzado es frecuente que la actividad cardíaca embrionaria sea negativa. Sin embargo, la ecografía puede aportar datos sobre la inminencia de aborto, y si éste será inevitable o no. Los signos ecográficos de aborto en curso inevitable son la observación de un saco ovular desprendido, cercano al orificio cervical interno u ocupando total o parcialmente el canal cervical.

Los valores de  $\beta$ -HCG pueden ser bajos o normales (si el desprendimiento es reciente).

#### D) Tratamiento del aborto en curso:

La conducta es activa en la mayoría de los casos ya que, a diferencia de la amenaza de aborto, el pronóstico de la gestación es malo. Existen tres posibilidades (que desarrollaremos más ampliamente en el epígrafe 1.7 de esta tesis):

- Tratamiento quirúrgico. En general es el tratamiento que con más frecuencia se aplica en esta situación. Consiste en la dilatación del cérvix, previa anestesia general si éste

no está lo suficientemente dilatado, y la evacuación de los restos que se puede realizar mediante aspiración o legrado uterino. Diversos estudios recomiendan la evacuación uterina por aspiración por presentar menor número de complicaciones y ser menos traumática (352,353).

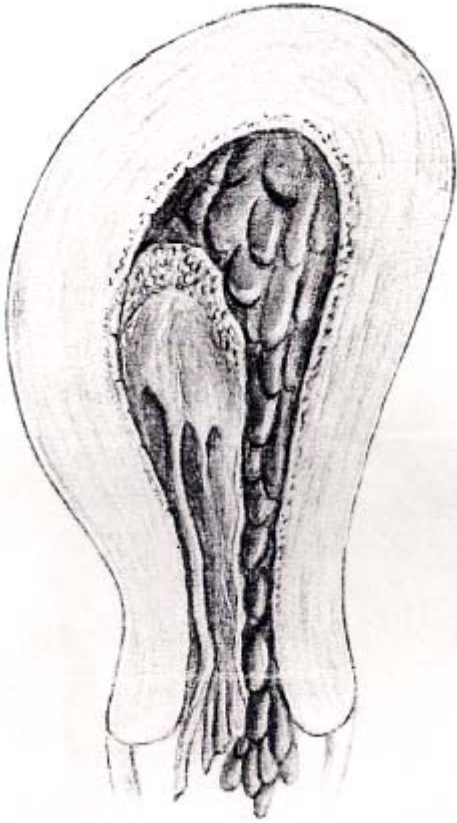
- Conducta conservadora. Sólo está indicada cuando se trata de un aborto en curso muy inicial con un embrión con frecuencia cardíaca positiva, las modificaciones cervicales son escasas y el sangrado no es muy abundante y se autolimita.
- Tratamiento médico. Otra opción reservada cuando el aborto es inevitable (vitalidad embrionaria ausente) y no hay un sangrado uterino importante, en cuyo caso estaría contraindicado y se realizaría un legrado uterino, es la administración de medicación que facilite la expulsión del contenido uterino sin la necesidad de realizar un legrado evacuador. La medicación más ampliamente utilizada con este objetivo es el misoprostol, que se puede administrar con diversas pautas y dosis (se detallarán más adelante).

Por último no debemos olvidar en todos los casos de aborto las consecuencias emocionales, que a largo plazo crean un estado de ansiedad en relación con su futura fertilidad. Hay que aclarar en lo posible las causas del aborto (especialmente si es repetido) e informar a la mujer que en la mayoría de los casos el aborto representa un proceso de selección natural de gestaciones anormales que ocurren al azar.

### **1.5.3 Aborto incompleto**

A) Concepto del aborto incompleto:

Se caracteriza por la expulsión de parte del contenido uterino, pero todavía quedan restos embrionarios y/o ovulares dentro del útero.



*Fig. 31. Aborto consumado incompleto. Embrión (o feto) y líquido amniótico han sido expulsados, quedando el resto del huevo en la cavidad uterina. En todas las variantes, la forma del útero no se ha dibujado globulosa, sino alargada o retraída sobre la zona de inserción ovular, para expresar la irritabilidad contráctil del órgano (82)*

#### B) Clínica del aborto incompleto:

Es muy similar a la del aborto en curso, aunque en este caso es posible observar restos ovulares en la vagina o saliendo a través del cérvix. También es posible que la mujer traiga restos expulsados en su domicilio. Si la mujer no aporta los restos expulsados, a veces puede resultar difícil interpretar si se trata de restos ovulares o hemáticos.

#### C) Diagnóstico del aborto incompleto:

Es fundamental la ecografía que nos informa de que quedan restos ovulares en el interior del útero, los cuales se visualizan generalmente como una línea endometrial engrosada. La cavidad endometrial se aprecia ocupada por un conjunto de estructuras ecogénicas en cantidad variable, que corresponden a la coriodecidua incompleta e irregular y, en ocasiones, a restos embrionarios o al saco gestacional colapsado.

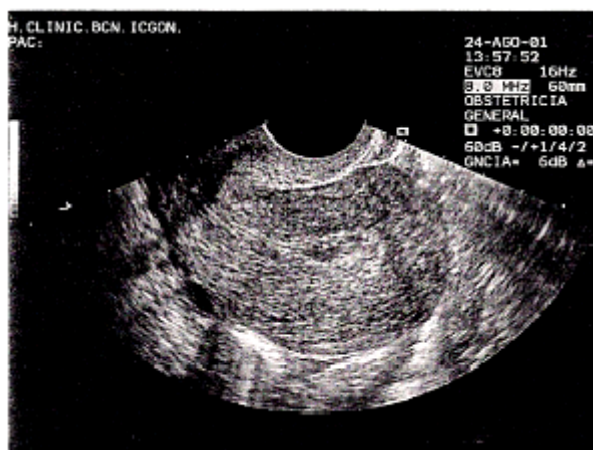


Fig. 32. Gestación de 9 semanas por FUR.. Identificación de restos ovulares intracavitarios tras metrorragia importante (82).

La clínica también es importante; se observa un sangrado continuo que puede ser abundante e ir acompañado o no de la salida de restos ovulares y el cévix uterino es permeable ya que previamente se ha producido la expulsión de parte del contenido uterino.

#### D) Tratamiento del aborto incompleto:

La conducta es siempre activa debido, en primer lugar, a que se suele asociar a un sangrado importante y, en segundo lugar, la hemorragia no cederá hasta que se extraigan los restos ovulares. La conducta terapéutica más aplicada hasta ahora es el legrado uterino evacuador, que está facilitado además por la dilatación del cévix.

Si el sangrado no es tan profuso, se puede ofertar también la posibilidad de tratamiento médico con misoprostol, en la dosis, vía y condiciones que expondremos más adelante.

Nielsen y Hahlin <sup>(354)</sup> realizaron un trabajo aleatorizado que comparaba la conducta expectante con el legrado en el aborto incompleto de menos de 13 semanas. La resolución espontánea del embarazo se produjo antes de 3 días en el 80 % de las mujeres tratadas en forma conservadora, aunque el sangrado vaginal duró un promedio de un día más. Las complicaciones eran similares en ambos grupos.

#### 1.5.4 Aborto completo:

##### A) Concepto de aborto completo:

En esta forma clínica de aborto ya se ha producido la expulsión completa del huevo, lo que siempre se ha de comprobar mediante ecografía. En esta situación el sangrado es escaso o nulo y la paciente no tiene dolor.

Es muy importante conocer el grupo sanguíneo materno para administrar 300 µg de inmunoglobulina anti-D en el caso de que el Rh de la mujer sea negativo, con el fin de evitar una posible isoinmunización Rh que afecte a embarazos posteriores; **(esta conducta se aplicará en todos los casos de aborto)**.

Es conveniente realizar un control ginecológico en 3-4 semanas para descartar la persistencia de restos ovulares o procesos infecciosos, que cursarían con un sangrado persistente y fiebre, respectivamente. Para evitar complicaciones infecciosas después del aborto, se recomienda abstinencia sexual y evitar baños y tampones hasta la visita de control.

#### 1.5.5 Aborto diferido

A) Concepto de aborto diferido:

Esta situación clínica se caracteriza porque el embarazo se ha interrumpido, no existe actividad cardíaca o no se visualiza el embrión a pesar de no tratarse de una gestación incipiente (también denominado en este último caso “huevo huero” o gestación anembrionada); pero el huevo no se expulsa y esto se produce sin que haya hemorragia vaginal o dolor.

Los huevos vacíos (hueros) se tratarían de gestaciones que pueden ser inicialmente con embrión, en las que la muerte fetal ha ocurrido muy precozmente y en las que incluso se ha podido reabsorber el embrión y por ello no se visualiza ecográficamente. Todos los sacos gestacionales en los que se observe saco amniótico o vesícula vitelina, aunque no se vea embrión, no pueden corresponder a gestaciones anembrionadas, ya que estas estructuras requieren la existencia del embrión para aparecer.

No se conoce por qué la gestación se interrumpe y no se produce la expulsión del huevo. Sin embargo, el uso de los compuestos progestacionales potentes para tratar la amenaza de aborto puede contribuir a esto. Smith y col. <sup>(355)</sup> observaron que el 73% de las mujeres con amenaza de aborto que recibían un tratamiento con gestágenos abortaban pero, como promedio, 20 días después. Las mujeres que no recibían apoyo hormonal abortaban en una media de 5 días en el 67% de los casos.

## B) Diagnóstico de aborto diferido:

La ecografía es fundamental para el diagnóstico, ya que, como se ha comentado anteriormente, no suelen existir síntomas acompañantes, salvo en ocasiones la sensación subjetiva de la paciente de que disminuye o desaparece la sintomatología propia del embarazo. Consideraremos dos situaciones: saco sin embrión o saco vitelino (“huevo huero”), y saco con embrión con actividad cardíaca ausente.

### Detección de un saco sin embrión o saco vitelino (“huevo huero”)

Debe recordarse que el umbral para la detección del saco intrauterino normal con la exploración ecográfica transvaginal se produce cuando el diámetro del saco es de sólo 2 a 3 mm; esto corresponde a una edad gestacional de un poco más de 4 semanas <sup>(356,357)</sup>. Un saco debería detectarse tanto con la ecografía transvaginal como con la transabdominal cuando su diámetro promedio es de 5 mm; esto correspondería a una edad gestacional de 5 semanas <sup>(358,359)</sup>.

El tamaño puede usarse como criterio específico para diferenciar un saco gestacional intrauterino normal de uno anormal. Con el uso de la ecografía transabdominal, el criterio de discriminación del tamaño que sugiere un saco anormal incluye la imposibilidad de detectar la doble decidua de un saco cuando el diámetro medio del saco (DMS) es de 10 mm o mayor, de detectar una vesícula vitelina cuando el DMS es de 20 mm o mayor, y de detectar un embrión con actividad cardíaca cuando el DMS es de 25 mm o mayor <sup>(360,361)</sup>.

Debido a su mayor resolución, sería preferible usar la aproximación transvaginal para evaluar una colección líquida intrauterina cuando falta el embrión. El criterio transvaginal de discriminación en general aceptado para determinar un saco anormal incluye el fracaso para detectar la vesícula vitelina cuando el DMS es de 8 mm o mayor, y la imposibilidad de detectar la actividad cardíaca cuando el DMS supera los 16 mm <sup>(362)</sup>. (Recomendaciones más recientes hablan de esperar a un DMS de 25 mm, que es el equivalente al tamaño de una gestación de siete semanas con concepción el día 14 del ciclo, y que corresponde a una edad de gestación en la que en el 100% de los casos se visualizaría un embrión vivo si éste evoluciona con normalidad; y defienden no tomar decisiones teniendo en cuenta la ausencia de vesícula vitelina secundaria ante determinado DMS <sup>(6)</sup>).

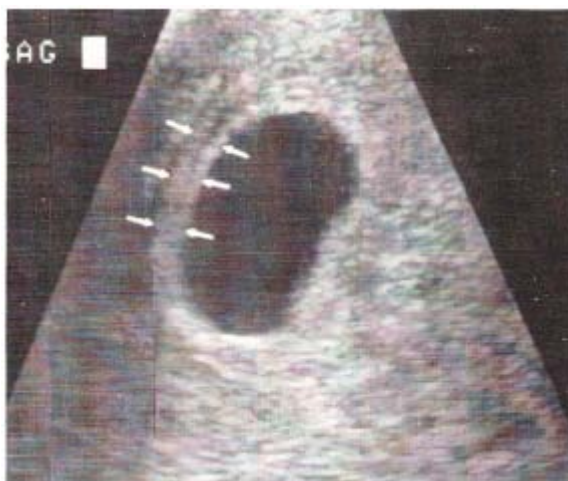


Fig. 33. A pesar de que el diámetro promedio del saco es de 13 mm, la ecografía transvaginal no detectó el saco vitelino o el embrión. Esta apariencia es diagnóstica de un embarazo que fracasó. Obsérvese el signo del saco de la doble decidua (entre flechas), que confirma la presencia de un saco gestacional intrauterino y no un saco pseudogestacional que sería resultado de un embarazo ectópico (272).

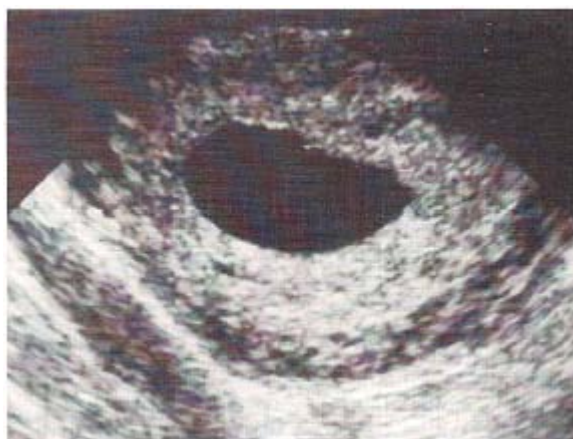
En 1999, varios investigadores notaron que la detección del saco vitelino y el embrión en un embarazo temprano es en extremo dependiente de la frecuencia del transductor, y con transductores de mayor frecuencia se detectan de forma más temprana el saco vitelino y la actividad cardíaca (363).

Es importante comprender que estos criterios de discriminación deberían usarse como normas. Si no se observan ciertos hallazgos en el momento apropiado, los resultados del examen ecográfico son equívocos, la exploración es técnicamente dificultosa, o el ecografista es inexperto, se debería ser cauteloso. En estos casos se precisarían exámenes ecográficos de seguimiento para evitar el riesgo de terminar con un embarazo intrauterino normal.

Los términos *huevo muerto* y *embarazo anembrionado* implican que hubo una detención en el desarrollo antes de la formación del embrión o antes de detectarse con el equipamiento disponible en el presente. No obstante, en el estado anembrionario, el tejido trofoblástico con frecuencia continúa con su función, lo que resulta en un crecimiento continuo del saco gestacional aunque con una tasa de crecimiento menor. Mientras que el diámetro mayor del saco (DMS) aumenta en 1,13 mm/día en una gestación normal, la tasa de crecimiento de un saco anormal es de sólo 0,7 mm/día (359). Sobre la base de estas observaciones, el crecimiento de un saco anormal puede diagnosticarse con seguridad cuando el DMS fracasa en aumentar al menos unos 0,6 mm/día.

En posibles casos anormales y en aquellos cuyos sacos son menores al tamaño de discriminación para la visualización de un saco vitelino o actividad cardiaca, el conocimiento de un desarrollo normal y parámetros de crecimiento del saco permite a los ecografistas medir con un intervalo de tiempo apropiado, entre una exploración ecográfica inicial y de seguimiento. De forma ideal, la repetición del estudio debería enfocarse en la identificación del saco vitelino y la actividad cardiaca. Por ejemplo, si el DMS inicial es de 4 mm, debería realizarse un estudio de seguimiento para detectar la actividad cardiaca cuando el saco alcanza un diámetro de 16 mm. Debido a que el diámetro de un saco normal aumenta en alrededor de 1 mm/día, el intervalo de tiempo apropiado entre dos exámenes ecográficos es de al menos 12 días. En forma opuesta, si el examen ecográfico inicial muestra un DMS de 12 mm (sin actividad cardiaca), debería realizarse un estudio de seguimiento aproximadamente unos 4 días después para determinar si el embarazo se desarrolla de forma normal.

Inicialmente, también se describió sobre la base de la ecografía transabdominal una apariencia anormal de la reacción coriódécidual o trofoblástica que consistía en una distorsión de la forma del saco; una reacción coriódécidual delgada (< 2 mm), débilmente ecogénica, o irregular; y la ausencia del saco de la doble decidual cuando el DMS excede los 10 mm <sup>(360)</sup>. Con frecuencia, el saco asociado con un embarazo que fracasa o ya falló tiene múltiples cambios trofoblásticos anormales.



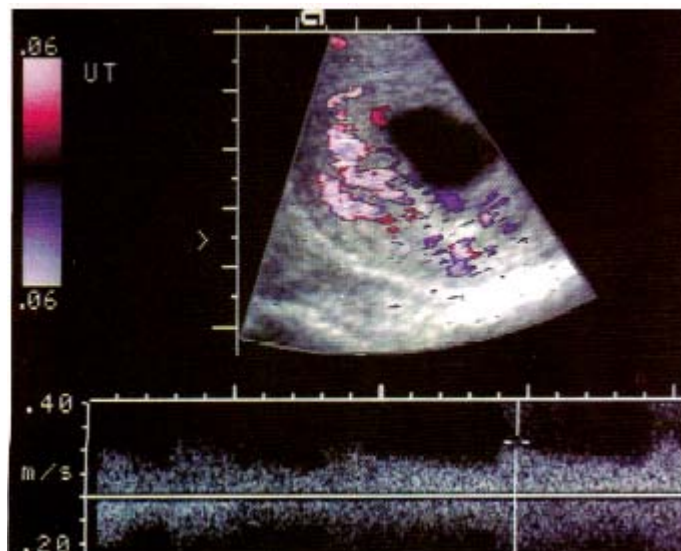
*Fig. 34. Esta estructura con forma de saco tiene un diámetro promedio de 28 mm, que no contiene al saco vitelino ni al embrión, y una ausencia del signo del saco de la doble decidual. El tejido circundante era anormalmente delgado y sólo débilmente ecogénico. Estos hallazgos sugirieron el fracaso del embarazo, aunque no podía excluirse la presencia de un saco pseudogestacional. El Doppler puede ser útil para distinguir entre estas dos entidades <sup>(272)</sup>.*

Con la llegada de la ecografía transvaginal, estas anomalías pueden detectarse alrededor de 1 semana antes.

El Doppler también puede ser útil para la evaluación de la causa de una estructura intrauterina similar a un saco que no tiene embrión. Cuando se identifica una colección líquida intrauterina con una apariencia no específica, el Doppler puede ayudar a diferenciar un saco pseudogestacional asociado con un embarazo ectópico de un saco gestacional intrauterino, tanto normal como anormal.

Puede haber ausencia de flujo alrededor de un saco pseudogestacional o una pequeña cantidad de flujo de baja velocidad ( $< 8$  cm/s de pico de velocidad sistólica) <sup>(364)</sup>.

En contraste, el flujo alrededor de un saco gestacional intrauterino tiene en los casos típicos una velocidad alta con un patrón de baja resistencia.



*Fig. 35. El examen Doppler color de una colección líquida intrauterina sin un saco vitelino o embrión muestra un flujo sanguíneo miometrial y endometrial extensivo con una velocidad sistólica pico alta (útero caliente). La anatomía patológica confirmó el fracaso del embarazo <sup>(272)</sup>.*

No puede detectarse una diferencia significativa en el patrón de flujo sanguíneo para diferenciar un embarazo intrauterino anormal de un saco gestacional temprano normal <sup>(345,365,366)</sup>.

Debido a que la utilidad del Doppler para la evaluación de los sacos pseudogestacionales todavía no ha sido probada, en los pacientes cuya ecografía inicial muestra una colección líquida intrauterina y sin masa anexial o embarazo intrauterino definido, es probable que deba realizarse un seguimiento ecográfico y clínico en lugar de

una exploración Doppler. Además, debido a que el Doppler libera más energía que la ecografía en la escala de grises, su uso debería minimizarse para prevenir una exposición innecesaria y potencial en un embrión de corta edad. En 1 a 2 semanas, los embarazos intrauterinos normales o anormales, se volverán más aparentes para la clínica y la ecografía. Si hay embarazo ectópico, los estudios de seguimiento aportarán el diagnóstico en la mayoría de las pacientes.

#### Detección de un saco con embrión con actividad cardíaca ausente

Cuando se visualiza un embrión durante un examen ecográfico transabdominal pero la actividad cardíaca no está presente, el pronóstico suele ser malo. Sin embargo, en ocasiones, la actividad cardíaca no se detecta en embriones muy pequeños debido a su tamaño. Sobre la base del trabajo de Pennell y col. <sup>(367)</sup>, el tamaño embrionario de discriminación para la detección del movimiento cardíaco se determinó en 9 mm. En su experiencia, la actividad cardíaca fue negativa en un 21 % de los embarazos normales con LCN menor que 9 mm.

Como es esperable, una ecografía transvaginal desciende el umbral de LCN para la detección de la actividad cardíaca. Levi y col. <sup>(307)</sup> sugirieron un corte de 4 mm de LCN debido a que, en su experiencia, todos los embarazos normales tenían actividad cardíaca cuando el embrión alcanzaba esta longitud, mientras que la actividad cardíaca estaba ausente en un 18 % de los embriones con una medida de LCN menor que 4 mm.

Goldstein <sup>(368)</sup> indica que debemos tener en cuenta que la actividad cardíaca está presente en el embrión días antes de que seamos capaces de detectarla con la exploración ecográfica y que, dado que existen diferencias en el tipo y frecuencia del equipo ultrasónico, en las diversas características maternas y en la agudeza visual del observador, en embriones de menos de 4 mm se debe repetir la exploración.

Más recientemente, Bajo Arenas y cols. <sup>(6)</sup> establecen como umbral de LCN para detectar latido los 5 mm.

En cualquier caso, si la longitud del embrión es menor que el valor discriminatorio, la paciente debería ser manejada de forma expectante y sería preciso repetir un examen ecográfico cuando la LCN esperada exceda el valor discriminatorio. Como alternativa, o además, el nivel sérico de  $\beta$ -HCG puede ser útil para determinar si se presenta un embarazo intrauterino normal o anormal.

Cuando la longitud embrionaria excede la longitud discriminadora y la actividad cardiaca está ausente, es muy probable una gestación no viable. Debido a que esta observación negativa (falta de percepción del latido cardiaco) se acompaña de derivaciones clínicas importantes, se requiere precaución y seguridad antes de llegar a esta conclusión.

Para asegurarse de que la estructura medida es de hecho el embrión, es útil apreciar su relación con el saco vitelino.

Entre las 6 y 7 semanas de edad gestacional, el embrión y el saco vitelino son estructuras contiguas y están estrechamente unidos.



*Fig. 36. El disco embrionario es visualizado inicialmente como un engrosamiento focal a lo largo de la periferia del saco vitelino (flecha). En este caso, su longitud es aproximadamente de 2 mm, que corresponden a una edad gestacional de 6 semanas (272).*

Después de las 7 semanas de gestación, se diferencian entre sí.



*Fig. 37. El embrión en desarrollo y el saco vitelino se separan, pero permanecen unidos por medio del conducto (flecha) vitelino (onfalomesentérico) (272).*

El examen debería realizarse usando el transductor de más alta frecuencia disponible <sup>(363)</sup>, y debería estar presente un segundo observador independiente para confirmar estos hallazgos.

Siempre se debe tener prudencia en la interpretación de todo planteamiento que surja y considerar si la técnica es suficiente para el estudio (en relación con la madre o el equipamiento) o la experiencia del examinador es adecuada.

En todos los casos el modo M debería usarse para documentar la observación de que la actividad cardíaca no se visualiza.

#### C) Tratamiento de aborto diferido:

El aborto retenido puede infectarse; pero el peligro fundamental del aborto diferido, especialmente en el aborto tardío diferido, es la hipo o afibrinogenemia causada por la liberación de tromboplastina tisular desde la decidua y tejidos ovulares retenidos. Esta tromboplastina ocasiona coagulación intravascular diseminada y desfibrinación, pudiendo provocar graves hemorragias de sangre incoagulable. De manera que es importante la determinación del fibrinógeno y estudio de la coagulación en todo caso de aborto diferido, y siempre antes de intentar su evacuación.

Aunque debe valorarse la evolución ante sospecha diagnóstica de retención, y aunque muchas veces es conveniente esperar (con controles periódicos) la expulsión espontánea, debido a los riesgos, si llega a ser diferido, y a los motivos psicológicos en la paciente, se suele proceder a la inducción de la expulsión (con tratamiento médico que expondremos en otro epígrafe) y/o legrado uterino evacuador (es conveniente antes favorecer el reblandecimiento y cierta dilatación cervical con prostaglandinas (gel o comprimidos), o con tallos de laminaria (técnica en desuso). Por supuesto, si hay reducción de los niveles de fibrinógeno, infección o anemia, se debe proceder a la evacuación.

#### 1.5.6 Aborto tardío:

#### A) Concepto de aborto tardío:

Aquel que ocurre entre las 12 y 20 semanas de gestación <sup>(2)</sup>.

Sólo un 10-15 % de los abortos espontáneos ocurren después del primer trimestre, pero estos abortos tardíos presentan en general características diferenciales importantes con el aborto precoz.

Naturalmente, conforme avanza la edad gestacional, sus características son más parecidas al parto inmaduro. Al estar el feto bien constituido, suelen evolucionar en dos tiempos (expulsión del feto y expulsión de la placenta y membranas ovulares) como ocurre en el parto.

Las causas del aborto tardío pueden ser las mismas señaladas para el aborto precoz, pero aquí son más frecuentes las anomalías del aparato genital con o sin insuficiencia cervical, las anomalías en la formación de la placenta y en la fusión de las caducas, y las enfermedades generales maternas. Las causas ovulares o genéticas son poco frecuentes.

Entre las anomalías uterinas, el útero hipoplásico, arcuato, subseptado y bicorne son los tipos más relacionados con aborto tardío. La insuficiencia cervical congénita o adquirida causa preferentemente partos inmaduros pero también abortos tardíos avanzados.

Las enfermedades generales más relacionadas son las de tipo renal o vascular. También las infecciones (brucelosis, listeria, micoplasma), las enfermedades crónicas consuntivas, el alcohol y tabaco, las alteraciones inmunológicas y el trauma físico. Aunque poco probable, también la incarceration del útero grávido en retroversión podría ser causa de aborto entre las 13-16 semanas.

#### B) Clínica del aborto tardío:

La clínica puede comenzar de una forma silente, especialmente si hay insuficiencia cervical. A veces, tras algunas molestias hipogástricas, se evidencia rotura prematura de membranas, seguida luego de contracciones. En otras, comienza por metrorragias, a veces intensas, con fuertes dolores, y luego la expulsión en dos tiempos: primero del feto y luego de la placenta y membranas. Los más precoces (13-16 semanas) pueden comportarse como se refirió para el primer trimestre, en un solo tiempo.

#### C) Diagnóstico del aborto tardío:

En el diagnóstico tiene poco valor la determinación de la hCG y, sin embargo, es fundamental la ecografía abdominal y la auscultación ultrasónica del latido cardiaco fetal. Por supuesto que la palpación abdominal y el examen con espéculo permiten valorar la correspondencia en el tamaño uterino o la presencia de contracciones, así como valorar la hemorragia y el estado del cérvix, pero es la ecografía la que nos mostrará la vitalidad fetal, y la inserción, localización y grado de desprendimiento placentario.

#### D) Tratamiento del aborto tardío:

La conducta dependerá de la intensidad de la hemorragia, del estado del cérvix y de la vitalidad fetal. El reposo en cama, la administración de sedantes y el empleo de gestágenos de depósito pueden ayudar en casos de amenaza, con feto vivo y hemorragia no intensa. En pacientes de más edad gestacional, podrían estar indicados los betamiméticos. Y si se observa dilatación cervical por insuficiencia, un cerclaje cervical de emergencia puede ser eficaz, si no se había practicado en el momento oportuno (10-12 semanas).

Si el huevo se ha roto, hay pocas o nulas posibilidades de mantener el embarazo, y se tenderá a favorecer la expulsión completa (con tratamiento médico que se comentará más adelante), seguida de la revisión de la cavidad uterina con legrado evacuador.

En cualquier caso de aborto tardío con feto muerto y/o hemorragia intensa es siempre conveniente forzar la expulsión espontánea con ocitócicos, y completar luego el vaciado de la cavidad con legrado, o tras previa extracción de toda o parte de la placenta que puede quedar retenida, ya que el riesgo de complicaciones (como se ha comentado en epígrafe 1.3.5. C) es mayor que en el aborto precoz.

### 1.5.7 Aborto de repetición:

#### A) Concepto de aborto de repetición:

El aborto de repetición se suele definir como la pérdida de tres o más gestaciones consecutivas antes de la semana 20, siendo el peso fetal en ese momento igual o inferior a 500 gr.

Esta definición afectaría al 1-2 % de todas la parejas en edad fértil <sup>(247,265)</sup>. Sin embargo, muchos autores aceptan que las pérdidas pueden no ser consecutivas, pues el hecho de

haber tenido algún recién nacido entre o antes de los abortos no parece disminuir la probabilidad de volver a abortar <sup>(264,369)</sup>.

Por otro lado, sólo con dos pérdidas gestacionales, lo cual afectaría a un 5 % de las parejas en edad fértil <sup>(265)</sup>, podría considerarse iniciar el protocolo de estudio del aborto recurrente, pues la probabilidad de volver a abortar tras 2 ó 3 abortos es similar (24-30 % frente al 30-33 %) <sup>(236,370)</sup>, y puede haber ya una causa identificable.

Es importante reseñar que alrededor del 50 % de los abortos recurrentes van a quedar sin un diagnóstico etiológico tras someter a la pareja a protocolo de estudio. Pero aunque este dato parece desalentador, como contrapartida se sabe que el aborto de repetición de causa desconocida, sin necesidad de tratamiento, presenta alrededor de un 70 % de éxito gestacional posterior <sup>(248,265)</sup>. Es decir, que si una paciente que sufre un aborto habitual no ha mostrado ninguna causa identificable tras un estudio exhaustivo, tiene muchas más posibilidades de no volver a abortar que de volver a hacerlo. De todos modos, esta situación vendría ajustada por la edad materna, de modo que la probabilidad de sufrir un nuevo aborto en mujeres de 40 años o más estaría alrededor de un 50-60 % y en menores de 30 años por debajo de un 25 % <sup>(369)</sup>.

Brigham y cols. <sup>(371)</sup> mostraron que en aborto habitual de origen desconocido, sólo a edades extremas y con un número de abortos elevado, había más probabilidades de volver a abortar que de tener un recién nacido vivo viable.

Clifford y cols. <sup>(369)</sup> concluyeron que mujeres menores de 38 años, con menos de cinco abortos de primer trimestre consecutivos y sin síndrome antifosfolípido, presentaban un 65 % de probabilidades de éxito en el siguiente embarazo, solo con cuidados de apoyo. Únicamente las mujeres de 40 años o mayores con seis o más abortos idiopáticos tendrían mayor probabilidad de volver a abortar que de llevar a buen término un futuro embarazo.

Una idea errónea, a menudo presente en muchos algoritmos diagnósticos, es no discriminar entre causas de aborto esporádico y de aborto habitual. Existen causas de aborto esporádico que no lo pueden ser, o muy difícilmente, de aborto recurrente y, sin embargo, están constantemente incluidas en los protocolos diagnósticos de muchos centros. Ejemplos claros son las infecciones por toxoplasma o rubeola. Si bien estas infecciones en pacientes no inmunizadas pueden dar lugar a un aborto, son causas casi imposibles de aborto habitual, pues la primoinfección genera una inmunidad a largo plazo que suele cubrir el resto de la edad fértil de la mujer, impidiendo que ésta vuelva a abortar más veces por la misma causa.

## B) Etiología del aborto de repetición:

De todas las causas habitualmente propuestas en los protocolos de aborto de repetición (Tabla 9), sólo dos han sido realmente confirmadas por medio de análisis fetales/embrionarios prenatales o haciendo uso de estudios prospectivos randomizados y metaanálisis: las genéticas y el síndrome antifosfolípido.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Genéticas (genes, cromosomas) <sup>(1)</sup></li><li>• Anatómicas (congénitas, adquiridas)</li><li>• Inmunitarias (autoinmunidad, aloinmunidad)</li><li>• Trombofilias (congénitas, adquiridas)</li><li>• Endocrinas (insuficiencia del cuerpo lúteo, diabetes mellitus, síndrome de ovarios poliquísticos, trastornos tiroideos, hiperprolactinemia)</li><li>• Infecciosas</li><li>• Otras (tóxicas, ambientales, psicológicas, etc.)</li><li>• Idiopáticas</li></ul>
--

Tabla 9. Causas propuestas de aborto recurrente

### Causas genéticas:

Representan alrededor del 50 % de los casos de aborto habitual <sup>(372)</sup>. Podrían dividirse en genéticas propiamente dichas y cromosómicas. Aunque se han señalado muchas alteraciones genéticas como responsables del aborto recurrente (monogénicas, disomía uniparental, imprinting génico, trastornos multifactoriales...), realmente no hay datos científicos que confirmen este origen <sup>(248,373)</sup>, si bien algunas anomalías monogénicas, como la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se han asociado a una mayor tasa de aborto espontáneo <sup>(374)</sup>.

De este modo, las causas genéticas demostradas en la actualidad serían realmente las cromosómicas. Se sabe que, en alrededor de un 3-5 % de los casos de aborto habitual existe una anomalía estructural en los cromosomas paternos <sup>(236,248,264,372,373,375)</sup>, con doble frecuencia en la madre <sup>(376)</sup>.

Las alteraciones más frecuentes son las translocaciones equilibradas (60 % recíprocas; 40 % robertsonianas), seguidas de las inversiones <sup>(248)</sup>. El riesgo de aborto en parejas con translocaciones recíprocas es del 25-50 % y con translocaciones robertsonianas del 25 % <sup>(377)</sup>.

Sin embargo, la mayor parte de las cromosomopatías causantes de aborto se originan de novo en los gametos o en los embriones. De este modo, en alrededor de un 50 % de los productos abortivos de primer trimestre se pueden observar alteraciones cromosómicas (373,375,378), siendo las más frecuentes las numéricas (86%), seguidas de las estructurales (6%) y otras (8%), entre las que se hallan los mosaicismos (373). Dentro de las numéricas, las trisomías son las más habituales (52%), en especial la 15 y la 16, seguidas de las poliploidías (21%) y la monosomía X (13%) (373,378). A partir de la semana 15 de gestación, la frecuencia de abortos asociados con anomalías cromosómicas desciende drásticamente, siendo infrecuente (373,375).

Si no se dispone de un laboratorio de genética que pueda aplicar técnicas moleculares específicas para descartar la contaminación materna (379), el mejor método de identificar con seguridad el cariotipo embrionario es la histeroembrioscopia (380). Su finalidad principal consiste en hacer biopsias selectivas del embrión. El cariotipo obtenido será útil para el posterior consejo genético, especialmente en casos de anomalías recurrentes, y para buscar otras causas en caso de normalidad. Este procedimiento no sólo asegura su biopsia dirigida bajo visión directa, sino que permite el estudio de otros tejidos fetales (vesícula vitelina, amnios, corion, decidua) y la detección de posibles malformaciones tempranas en el desarrollo del feto (380,381).

Hassold (382) mostró que el cariotipo de un segundo aborto sucesivo era anormal en cerca del 70 % de los casos en los que se encontró una aneuploidía en el primer aborto, y sólo en un 20 % de los casos si el primer aborto era cromosómicamente normal. Sin embargo, esta observación podía deberse más a la edad materna que a cualquier otro factor.

Más recientemente, otros dos grupos volvieron a mostrar que el siguiente aborto en mujeres con aborto habitual era cromosómicamente anormal en por lo menos el 48% de los casos, sugiriendo la posibilidad de una aneuploidía recurrente a pesar de la normalidad de los cariotipos paternos (383,384).

De igual modo, se ha sugerido que la presencia de al menos dos abortos euploides debe hacer pensar en un factor no genético asociado al aborto habitual (378).

Las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGD) han demostrado que la tasa de embriones cromosómicamente anormales en las mujeres con aborto de repetición es significativamente superior a la de la población normal. Se estima que es del 70.7% a cualquier edad, siendo del 33.3% en pacientes control menores de 37 años y del 57.7% en las que tienen 37 años o más (385).

Por esta razón, en el aborto de repetición se aconseja la realización de una histeroembrioscopia en el aborto actual, y de un PGD en casos de al menos tres abortos, antes de plantear una nueva gestación.

Cuando uno de los padres (o ambos) es portador de una cromosomopatía o se confirma ésta de forma repetida en los productos del aborto, se debe dar el consejo genético adecuado, a ser posible por un genetista, y plantear una de las diferentes opciones existentes:

- a) No hacer nada, asumiendo el riesgo de repetición de la anomalía que se haya estimado, con posibilidad de diagnóstico prenatal en una futura gestación.
- b) Realizar un estudio de los cromosomas espermáticos mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) o valoración de la fragmentación del ADN si se sospecha un problema de origen seminal, técnicas aún controvertidas por su valor limitado en el consejo clínico posterior.
- c) Biopsiar los embriones resultantes de un proceso de fecundación in vitro con microinyección de espermatozoides (ICSI) para PGD, técnica que discrimina cualquier anomalía cromosómica tanto de origen paterno como de novo en el espermatozoide, óvulo o embrión,
- d) Cambiar de gametos si se sospecha una causa genética imposible de identificar o no se desean las opciones anteriores. Ejemplo de esta última opción es la donación de óvulos en mujeres en las que se repite la misma anomalía fetal en varias gestaciones obtenidas con semen de procedencia diferente.
- e) Adopción.

Dentro de las causas genéticas, se ha propuesto en los últimos años la llamada *skewed X-chromosome inactivation* como origen de aborto habitual. La inactivación del cromosoma X es normalmente un proceso al azar que ocurre de forma temprana en la embriogénesis, de modo que el cromosoma X materno se inactiva aproximadamente con la misma frecuencia que el cromosoma X paterno. Cuando existe una inactivación preferente del cromosoma X paterno o materno en más del 90% de los leucocitos periféricos, se habla de *skewed X-chromosome inactivation*. De este modo, las mujeres portadoras de rasgos letales recesivos ligados al cromosoma X podrían mostrar este fenómeno y una tendencia a los abortos recurrentes, con predominio en la pérdida de conceptos varones <sup>(386,387)</sup>. De todos modos, este posible origen es todavía objeto de investigación y recientes estudios no lo confirman como causa de aborto habitual <sup>(388)</sup>.

### Síndrome antifosfolípido:

Es la única causa no genética que ha demostrado invariablemente, a través de ensayos clínicos prospectivos randomizados y metaanálisis, ser origen del aborto recurrente, pues su tratamiento etiológico reduce drásticamente la probabilidad de un nuevo aborto.

Se considera responsable de un 10-15% de los casos <sup>(236,372,389,390)</sup>. Su diagnóstico debe ser exhaustivo, siendo necesario que se cumplan exactamente los criterios aceptados para su definición <sup>(391)</sup>. (tabla 10). De lo contrario, estaríamos sobreestimando su incidencia y tratando en exceso a las pacientes, con medicamentos no exentos de riesgos.

<b>Criterios clínicos:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Trombosis vascular</b> ≥ 1 episodio clínico de trombosis arterial, venosa o capilar, en cualquier tejido u órgano</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Complicaciones de la gestación</b> ≥ 1 muerte inexplicada de fetos morfológicamente normales de ≥ 10 semanas de gestación; o ≥ 1 parto prematuro de neonatos morfológicamente normales de ≤ 34 semanas de gestación a causa de eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria grave; o ≥ 3 abortos espontáneos consecutivos inexplicados de &lt; 10 semanas de gestación</li></ul>
<b>Criterios analíticos:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Anticuerpos anticardiolipina (ACA)</b> ACA IgG o IgM en sangre en niveles moderados o altos ≥ 2 ocasiones separadas ≥ 6 semanas</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Anticoagulante lúpico (AL)</b> AL detectados en sangre en ≥ 2 ocasiones separadas ≥ 6 semanas, según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y</li></ul>

## Hemostasia

*Tabla 10. El diagnóstico requiere la presencia de al menos un criterio clínico y uno analítico. No existe límite en el intervalo entre el hecho clínico y los hallazgos de laboratorio* (391,263,392).

El síndrome antifosfolípido es una trombofilia adquirida que puede aparecer sola (primario) o asociada a enfermedades neoplásicas, hematológicas, autoinmunitarias, tóxicas o infecciosas (secundario) (263).

Como se muestra en la tabla 5, para su definición es necesario al menos un criterio clínico y uno analítico. Dentro de los clínicos, y centrándonos en el aborto recurrente, ha de haber al menos pérdida fetal inexplicada de un feto normoformado de 10 semanas o más o tres abortos consecutivos inexplicados de menos de 10 semanas. Esto se debe a que la mayoría de los abortos de primer trimestre van a tener un origen cromosómico, por lo que se necesitará un mayor número de pérdidas gestacionales que en momentos más tardíos del embarazo para poder adscribir las a este síndrome. En cuanto a los criterios analíticos, es fundamental tener en cuenta que sólo tendrá valor la detección de anticuerpos específicos si ésta se mantiene en el tiempo, siendo obligado repetir en el mismo laboratorio la determinación de los anticuerpos al menos con un intervalo de 6 semanas. Si los resultados no son de nuevo positivos, no se cumplirían los criterios de laboratorio y no se podría considerar a la mujer portadora del síndrome antifosfolípido. De este modo, evitaremos tratamientos innecesarios al eliminar gran parte de los falsos positivos.

En cuanto al poder trombogénico y abortivo de los diferentes anticuerpos considerados en la definición, el anticoagulante lúpico es el más importante, seguido del anticuerpo anticardiolipina IgG y, por último, del anticuerpo anticardiolipina IgM. Los valores de estos dos últimos deben estar elevados de forma moderada o importante, por lo que tradicionalmente se acepta que niveles inferiores a 20 unidades no tienen transcendencia (236,389,393).

La existencia de anticuerpos antifosfolípido en una mujer con abortos de repetición hará que la probabilidad de tener un recién nacido vivo en una gestación posterior sea de un 10-35% si no recibe tratamiento (389,394,395). Otros anticuerpos antifosfolípido además de los citados (alrededor de 20) no se consideran de relevancia clínica en la actualidad (372,390).

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido parece actuar de dos maneras distintas en la génesis del aborto (273):

- a) Su efecto trombogénico arterial y venoso sólo parece ser responsable de los abortos más tardíos, originados a partir de las 8-10 semanas, momento en que las conexiones vasculares placentarias ya están formadas y son susceptibles de trombosis.
- b) Antes de este tiempo, es posible que en su mecanismo de actuación intervenga un desequilibrio en la producción hormonal y una deficiente invasión trofoblástica endovascular <sup>(263,372,392,396)</sup>, debida a la unión de los anticuerpos antifosfolípido, a los fosfolípidos de membrana del trofoblasto o a las células endoteliales de los vasos deciduales o trofoblásticos <sup>(396)</sup>.

Este doble origen tendría también su repercusión en el tratamiento del síndrome, pues la heparina podría inhibir la unión de los anticuerpos al trofoblasto, modificar la bioactividad de algunas citocinas y restaurar la sincitización y la producción de hCG <sup>(397)</sup>, promoviendo la implantación temprana y la placentación subsiguiente <sup>(398)</sup>. Posteriormente, junto al ácido acetilsalicílico (AAS), podría evitar los trastornos de coagulación <sup>(398)</sup>. Sin embargo, algunos autores piensan que sería este fármaco realmente responsable de contrarrestar la hipercoagulabilidad, mediada por los anticuerpos antifosfolípido en el espacio coriodecidual <sup>(398)</sup>.

Este doble mecanismo (promoción de una implantación embrionaria adecuada y posterior efecto antitrombótico en los vasos útero-placentarios) explicaría también el problema de insuficiencia placentaria originada por el síndrome, responsable de los distintos trastornos asociados en la gestación (preeclampsia, desprendimiento de placenta, retraso de crecimiento intrauterino, muerte fetal intraútero, parto prematuro), y justificaría la vasculopatía de los vasos deciduales presente en los estudios anatomopatológicos realizados tras los abortos <sup>(392)</sup>.

La pauta más aceptada en la actualidad para el tratamiento del síndrome antifosfolípido en el aborto de repetición es la combinación, desde que se sabe que la paciente está embarazada, de AAS a dosis baja y heparina <sup>(248,264,266,273,372,398,399)</sup>, a ser posible de bajo peso molecular, por su perfil de acción y comodidad de administración, y porque tiene menos riesgos <sup>(398)</sup>. Sin embargo, algunos autores discrepan y piensan que el tratamiento único con AAS, o incluso el placebo, es suficiente. Los corticoides y las inmunoglobulinas intravenosas no han mostrado beneficios terapéuticos superiores y tienen efectos adversos importantes, además de un elevado coste, por lo que actualmente no se aconseja su uso <sup>(248,273,392,400,401)</sup>.

Autores	Tipo de estudio	n total - n por rama	Tratamiento	Inicio del tratamiento	Resultados RNV (%)	Final del tratamiento
Kutteh, 1996 <sup>26</sup>	Prospectivo	50-25 -25	AAS 81 mg/d AAS 81 mg/d + HMWH 5000/12 h	TIG+	44 80	A término + posparto
Rai <i>et al.</i> , 1997 <sup>17</sup>	Randomizado	90-45 -45	AAS 75 mg/d AAS 75 mg/d + HMWH 5000/12 h	FCF+	42 71	34 sem
Pattison <i>et al.</i> , 2000 <sup>15</sup>	Randomizado	40-20 -20	AAS 75 mg/d Placebo	≈ 6-7 sem	80 85	A término?
Farquharson <i>et al.</i> , 2002 <sup>14</sup>	Randomizado	98-47 -51	AAS 75 mg/d AAS 75 mg/d + LMWH 5000/24 h	≈ 6-7 sem	72 78	A término

AAS: ácido acetilsalicílico; HMWH: heparina de alto peso molecular; LMWH: heparina de bajo peso molecular; TIG+ : test de gestación positivo; FCF+ : visión de frecuencia cardíaca fetal positiva; d: día; dosis de heparina en unidades internacionales

Tabla 11. Estudios a favor y en contra de la asociación de AAS y heparina en el síndrome antifosfolípido

### Tender loving care:

Por último, no debemos olvidar como parte del tratamiento el cuidado emocional intensivo del comienzo del embarazo, lo que se conoce como **tender loving care**, que consiste en aquel conjunto de medidas de apoyo emocional que se aplican a la mujer con aborto habitual <sup>(248)</sup>. Se ha observado que conducen, en la mujer con abortos de origen desconocido, a un 70-80% de probabilidades de éxito en la gestación posterior, en relación al 30% en el grupo control <sup>(369,371,402,403)</sup>. Incluirían controles semanales ecográficos, acceso telefónico ante cualquier duda, consejo de medidas higiénico-dietéticas, recomendación de reposo físico, apoyo psicológico, administración de tratamientos placebo, información sobre la mayor probabilidad de que vaya todo bien, etc. Estas medidas se consideran que deben mantenerse al menos hasta dos semanas después de la edad gestacional del último aborto <sup>(404)</sup>.

## 1.5.8 Otras formas de aborto:

### 1.5.8.1 Aborto provocado:

Con este término se designa a la interrupción, no espontánea, sino inducida o provocada del embarazo, con feto o embrión vivo.

Cuando sucede dentro del marco de la ley se habla de aborto legal.

En España la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) está regulada por la Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo <sup>(405)</sup>, que contempla los siguientes artículos:

*Según el artículo 14 podrá interrumpirse el embarazo dentro de las primeras catorce semanas de gestación a petición de la embarazada.*

*Según el artículo 15, excepcionalmente podrá interrumpirse el embarazo por causas médicas cuando concurra alguna de las circunstancias siguientes:*

- *Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista grave riesgo para la vida o salud de la embarazada y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por un médico o médica especialista distinto del que la practique o dirija. En caso de urgencia por riesgo vital para la gestante podrá prescindirse del dictamen.*
- *Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos especialistas distintos del que la practique o dirija.*
- *Cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico. Sin plazos*

Los métodos *principales* de provocación del aborto son:

- 1) Médicos: Substancias luteolíticas o antiprogestágenos, fundamentalmente Prostaglandinas ( $E_2$ ,  $F2\alpha$  y los ~~análogos~~ Gemeprost y Misoprostol –de Prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ )- efectivos por vía vaginal u oral, Dinoprostone –de  $PGE_2$ - en gel cervical, y la 15-metilprostaglandina  $F2\alpha$  activa por ~~la~~ intramuscular o en inyección intraamniótica), y el antiprogestágeno Mifepristone (RU-486) por vía oral (600 mg).
- 2) Quirúrgicos:
  - Evacuación por vía vaginal con aspiración o legrado, o dilatación y extracción.
  - Estimulación de las contracciones uterinas por instilación intrauterina (inyección intraocular) de suero salino hipertónico al 20-23%, urea hipertónica, o prostaglandinas. Posteriormente a la expulsión, debe seguirse de legrado.
  - Histerotomía abdominal (cesárea).

La aplicación de tales métodos varía según caso y experiencia, y depende fundamentalmente del momento del embarazo en que se practique:

1. En la actualidad, el **legrado por aspiración** es el método fundamental para interrumpir el embarazo **en el primer trimestre**. Antes, se utilizaba más el raspado con legra, que se sigue utilizando si no se dispone de aspiración (cánulas y bomba de vacío), pero que supone mayor tiempo de intervención y más pérdida de sangre.

Antes de las 8 semanas de gestación se han comunicado buenos resultados con el empleo de la píldora mifepristona RU-486 por vía oral, siendo seguida del aborto espontáneo completo en la mayoría de los casos (figura 38). No está autorizada o comercializada en muchos países (por ejemplo, España). Puede asociarse con prostaglandinas.

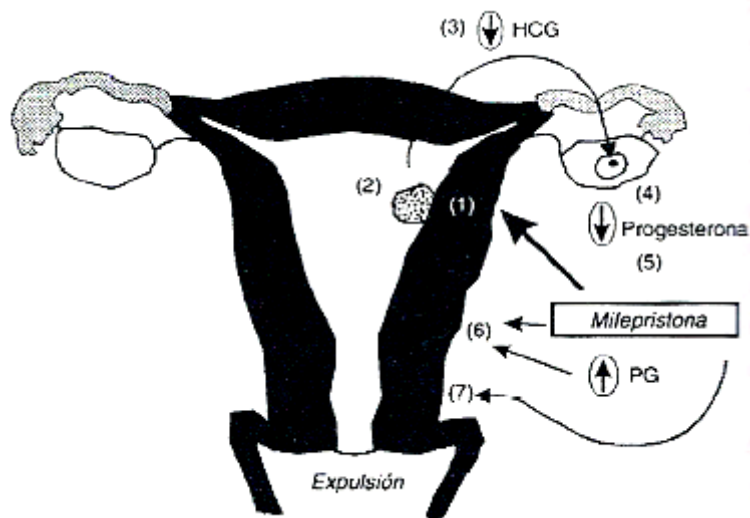


Figura 38. Acción de la mifepristona (RU-486) sobre el útero gestante (406).

La mifepristona impide el desarrollo decidual normal (1), provocando el desprendimiento del blastocisto (2), por lo que disminuye la producción de hCG (3), con lo que se reduce su acción luteotrófica (4), y la producción de progesterona (5), y por tanto, peor desarrollo e inestabilidad decidual. Además, provoca un desequilibrio en la relación prostaglandinas/progesterona a favor de las primeras (6), lo que aumenta la contractilidad uterina. También provoca un reblandecimiento del cuello (7), lo que facilita la expulsión(406).

Pero en general se utiliza legrado por aspiración con cánula pequeña y aspirador que puede ser manual.

Después de la 8-10 semanas, y hasta las 14-15 semanas, el legrado por aspiración debe hacerse tras preparación inicial con tallos de laminaria (ya en desuso) u otro dilatador cervical osmótico, o con gel de prostaglandinas, dilatación con tallos de Hegar, y el empleo de cánulas de aspiración mayores, con bomba de vacío que genere una aspiración más constante y enérgica.

2. También después de las 15-16 semanas se puede hacer dilatación y evacuación. Se utilizan instrumentos especiales para evacuar el feto, y se sigue de un legrado por aspiración o instrumental. Sin embargo, tal proceder implica riesgo de complicaciones importantes (perforación, hemorragia, desgarro cervical, evacuación incompleta, infección), y con preferencia debe recurrirse en el **segundo trimestre** a la **inducción medicamentosa** del aborto mediante prostaglandinas por vía vaginal o

parenteral, a la inyección intraocular de suero salino hipertónico o de prostaglandinas, y excepcionalmente es requerida la histerotomía abdominal (cesárea).

Tras la interrupción del embarazo, aunque las infecciones postaborto son infrecuentes, pueden reducirse más si se utilizan antibióticos profilácticos. Se recomienda tetraciclina durante 5-7 días postintervención, y es frecuente también administrar ergóticos (sobre todo en gestaciones más avanzadas) para reducir el riesgo de hemorragia. También está indicado algún tipo de analgesia (AINES).

#### 1.5.8.2 Aborto criminal:

Aparte de los métodos referidos para la interrupción legal de la gestación, y de otros previamente utilizados (y también en la actualidad en algunos países) como: Introducción de sonda de Nelatón a través del cérvix y entre la pared uterina y las membranas ovulares hasta el fondo, instilando 30-50 cc de solución de Rivanol al 0.1%, instilación extraamniótica de prostaglandinas, catéter de balón e introducción de 100-200 cc de suero salino hipertónico, o aplicación extraovular de pastas abortivas; otros métodos han sido de frecuente uso en nuestro medio para la práctica del aborto criminal, y generalmente por personas inexpertas (abortadoras). Se han utilizado:

1. Procedimientos que tienden a **dilatar el cérvix**, estimulando así las contracciones uterinas, tales como tallos de laminaria, esponjas preparadas, o la introducción de una sonda de balón que abandona en cavidad hasta que surte efecto expulsándose huevo y balón, o la introducción a presión a través de la sonda de soluciones jabonosas, e incluso maniobras digitales. El peligro mayor es la infección.

2. Procedimientos que actúan sobre el huevo intraútero por **punción transcervical** con toda la variedad imaginable de instrumentos (alambre, aguja de hacer calceta). El peligro es la infección, la hemorragia y la punción o desgarro de diferentes órganos maternos (intestino).

3. La administración de **substancias embriotóxicas** (antimetabolitos-Metotrexato, inhibidores de la mitosis-Colchicina), y compuestos tóxicos que recomendados por abortadora, o directamente tomados por la mujer, han producido más bien grave intoxicación de la gestante e, infrecuentemente, el aborto (venenos minerales, alcaloides como la quinina, aceites esenciales, insecticidas y pesticidas agrícolas, o purgantes para el ganado).

Los peligros del aborto criminal, sobre todo realizado por personas inexpertas y de manera clandestina, pueden ser múltiples, y eran bastante frecuentes antes de la despenalización del aborto en nuestro país.

Esos peligros son fundamentalmente:

- Accidentes, que pueden sobrevenir durante la práctica de las maniobras abortivas. Inmediatos, como la muerte repentina por reflejo inhibitorio cardiorrespiratorio, embolia gaseosa o embolia grasa, y las lipotimias, dolores y cuadros neurovegetativos. O consecutivos como lesiones punzantes y perforantes, desgarros o rotura uterina.
- Complicaciones que pueden presentarse a continuación: infección, hemorragia, choque, embolias, alteraciones neuropsíquicas, síndromes depresivos, y sobre todo, cuadros de intoxicación general tras la administración de abortivo, o un síndrome de baja neurona por la intoxicación, la hemorragia, la infección, etc...

La aparición de complicaciones en un aborto debe hacer sospechar siempre la provocación y clandestinidad, especialmente en determinadas mujeres (multíparas, solteras, bajo nivel cultural y social), y circunstancias (fin de semana, explicaciones para el aborto, niveles normales de gonadotropinas, etc). Si hay sospecha de aborto criminal existe la obligación legal de denuncia, pero han de presentarse pruebas irrefutables, lo cual es frecuentemente difícil.

#### 1.5.8.3 Aborto febril:

Ya se ha indicado que la infección es una posible complicación en los abortos, y compañera habitual del aborto provocado clandestino, porque con frecuencia la técnica abortiva no sigue una asepsia perfecta. Además, en el aborto se dan todas las condiciones que favorecen la proliferación de los gérmenes dentro del útero, como son cuello entreabierto, restos de tejido ovulares o deciduales y coágulos, que constituyen un excelente caldo de cultivo a temperatura y humedad apropiadas. Luego, la permeabilidad de linfáticos y venas por insuficiente involución uterina, favorecen la propagación de los mismos.

Prácticamente, se considera un aborto como infectado cuando la temperatura sobrepasa los 37.5° C y se prolonga más de 24 horas, aunque no siempre la temperatura indica infección uterina (huevo retenido en el canal cervical, coágulos vaginales).

Pero dentro de la designación de aborto febril o infectado se agrupa a distintos cuadros clínicos, de diferente gravedad, y que van desde la endometritis superficial hasta los cuadros de peritonitis generalizada o septicopiohemia.

Así que orienta mucho sobre la gravedad de un aborto infectado el poder determinar si el proceso infeccioso se encuentra limitado al útero (estadio a); si ha sobrepasado el útero, pero no ha excedido los límites de la pelvis (estadio b); o si la infección se ha generalizado y producido un cuadro septicémico (estadio c, o aborto séptico).

La primera etapa de la infección es pues la endometritis, la infección intrauterina localizada (infección ovular). El organismo tiende a limitar la infección formando una barrera fibroleucocitaria de cuya capacidad defensiva dependerá que el proceso se limite al endometrio o progrese hasta una profundidad mayor o menor de miometrio, agregándose entonces a la endometritis, la miometritis. Esta inflamación endometrial o endomiometrial produce flujo purulento o hematopurulento, maloliente y que sale al exterior, porque el proceso inflamatorio impide una buena involución uterina permaneciendo el canal cervical dilatado.

Los síntomas por tanto más característicos de la endometritis postaborto son la fiebre y los loquios fétidos; y en la exploración: el hallazgo de útero globuloso, blando, móvil y con cuello reblandecido, y más o menos permeable, dando salida a la secreción antes señalada.

Cuando los medios defensivos fracasan, bien por deficiencias orgánicas, por gran cantidad o virulencia de los gérmenes, o por rotura de la barrea fibroleucocitaria por manipulaciones intrauterinas, la infección rebasa el útero, y siguiendo las vías canalicular, linfática o venosa, se propaga a órganos o tejidos vecinos. La propagación canalicular produce la salpingitis, generalmente bilateral, y a no ser que se ocluya el orificio abdominal de la trompa, se producirá una ovaritis superficial, con o sin peritonitis pelviana, y más raramente difusa.

Cuando la infección desborda el útero, el estado general empeora, la temperatura es más alta, hay taquicardia y dolor espontáneo o provocado, con contractura o no en el abdomen inferior, según la mayor o menor participación del peritoneo pelviano. El flujo es hemorrágico-purulento.

El estadio c engloba a los cuadros más graves de las complicaciones del aborto: septicemia o septicopiohemia, y peritonitis generalizada. Es el grupo que tiene peor pronóstico, y en consecuencia el de mayor índice de mortalidad.

La conducta terapéutica ante un aborto febril o infectado tiene por finalidad:

- Estimular la contractilidad uterina, lo cual se logra con ocitócicos o uterotónicos, y su objeto es provocar la evacuación de los restos infectados y oponerse a la difusión de los gérmenes por el cierre de los vasos sanguíneos y linfáticos.
- Combatir la infección con antibióticos (penicilina y derivados, cefalosporinas, etc), pero lo mejor es hacer antibiograma y elegir el antibiótico más eficaz.
- Aumentar las defensas generales del organismo. El aumento de las defensas naturales potencia la acción de la medicación y se logra con reposo en cama, alimentación nutritiva con abundantes hidratos de carbono, vitaminas y minerales. Si hay anemia, transfusión si es preciso, hierro y vitamina B12.

Con esta terapéutica, sobre todo si se inicia precozmente, lo normal es que la fiebre desaparezca, el útero involucre y cese la hemorragia. Los hemogramas y velocidad de sedimentación (VS), que siempre deben efectuarse, pueden corroborar la curación. Pero a veces persiste la febrícula, o la pequeña hemorragia, o el útero no involucre, lo que permite afirmar que deben quedar restos placentarios. En estas condiciones, si no hay complicaciones periuterinas y el hemograma y VS están estabilizados, está indicado el legrado uterino con las precauciones de rigor; pero no debe hacerse el legrado mientras tanto.

Si la hemorragia es profusa, entonces, además de recurrir a las indicaciones antes expuestas, debe hacerse la evacuación uterina con pinzas de Winter si los restos ovulares son accesibles o visibles a través del cuello. Si a pesar de todo, persistiera la hemorragia, no queda otra opción que recurrir al legrado, pero siempre debe ser efectuado con suma cautela.

Y en todos los casos en que se haga legrado, debe favorecerse la reepitelización uterina administrando estrógenos, por el riesgo de sinequias. Si se forman abscesos, será precisa su evacuación mediante punción, colpotomía, etc.

#### 1.5.8.4 Aborto séptico:

Como hemos comentado, corresponde al estadio c del aborto infectado. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son E.Coli, Enterobacter y Proteus entre los aerobios gram negativos, y Bacteroides, Streptococos y Clostridium entre los anaerobios.

Todos ellos pueden producir endotoxinas y originar la complicación más grave del aborto séptico que es el shock endotóxico, con cifras de mortalidad hasta del 50%. Se produce hipotensión, reducción de la perfusión a órganos vitales, hipoxia celular y acidosis metabólica. Las endotoxinas producen lesión hipóxica de las células endoteliales, originando agregación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada. Las isquemias periféricas originan necrosis en riñón (oliguria), pulmón (congestión vascular, edema y colapso alveolar –pulmón de shock- con hipoxemia, hipoventilación y alcalosis respiratoria), corazón, y a veces, hemorragias petequiales y necrosis cutáneas (síndrome de Sanarelli-Schwartzmann).

Inicialmente suele haber escalofríos, taquicardia, taquipnea e hipotensión, con inquietud y alteración de la conciencia, así como rigidez del cuello. A continuación se presenta una insuficiencia renal aguda (necrosis tubular) con oligoanuria, aumento del nitrógeno ureico, hiperpotasemia, y grave incoagulabilidad sanguínea,

Debe ingresarse a la paciente en unidad de cuidados intensivos, pero los puntos esenciales del tratamiento son:

- a) Eliminar el foco séptico recurriendo al legrado uterino evacuador o a la histerectomía. Si se recurre al legrado debería hacerse con aspiración y maniobras particularmente suaves para evitar la apertura de vasos que permitieran la diseminación de los gérmenes. En determinados casos está indicada la histerectomía abdominal (con el huevo dentro), que debe hacerse antes de que se alcance una situación irreversible. La iniciación de fallo renal, tamaño y características del útero (mayor de 12-14 semanas), identificación o sospecha de *Clostridium welchii* u otros anaerobios sin respuesta clínica favorable, antecedente de inyección jabonosa, perforación uterina, proceso supurativo, y falta de respuesta favorable a la evacuación mediante legrado, pueden considerarse indicaciones para la histerectomía y drenaje pélvico, sea cual sea la edad de la mujer y su historia reproductiva.
- b) Neutralizar las toxinas circulantes con antibióticos a altas dosis. El régimen inicial debe incluir penicilina, o derivado aminoglucósido, y cobertura específica para anaerobios, como clindamicina o metronidazol. Los *Clostridium* son sensibles a la penicilina, que debe administrarse a dosis de 20 millones de unidades diarias. Los aminoglucósidos cubren aerobios gram negativos como el *E. Coli*, y los anaerobios gram negativos son sensibles a clindamicina o metronidazol. El régimen antibiótico, sin embargo, debería confirmarse según los resultados del cultivo, antibiograma y

respuesta clínica. El empleo de antitoxina perfringens puede igualmente estar indicada inicialmente.

- c) Actuar sobre las graves alteraciones que las toxinas pueden provocar sobre distintos órganos y sistemas. Básicamente, los puntos del tratamiento en este sentido serán: repleción vascular con líquidos y sangre mediante control de la presión venosa central (PVC), o mejor de la presión arterial pulmonar (catéter de Swan-Ganz); antibióticos en dosis altas y por vía intravenosa como se ha referido; glucocorticodes a dosis farmacológicas, en perfusión endovenosa; fármacos vasoactivos como la Dopamina o el Isoproterenol están indicados si aumenta la PVC sin hacerlo la presión arterial; digitalización, si hay taquicardia y aumento de la presión arterial pulmonar o PVC ; y heparina si hay evidencia de coagulopatía intravascular diseminada (CID) y/o tromboflebitis pélvica.

## 2. HISTORIA NATURAL DEL ABORTO:

La palabra “aborto” viene del latín *abortus*, formada por el prefijo *ab* (privación, separación) y *ortus* (nacimiento). Así pues, la entendemos como “*privación del nacimiento*”.

Casi toda la documentación histórica existente hace alusión al aborto inducido, apenas hay referencias al tratamiento del aborto espontáneo, motivo por el cual, prácticamente todo lo que sigue se refiere al aborto provocado.

La práctica del aborto data de tiempos ascentrales. Los embarazos se terminaban a través de numerosos métodos, incluyendo la administración de hierbas abortivas, el uso de instrumentos afilados, la aplicación de presión abdominal, y otras técnicas.

### 2.1. PREHISTORIA AL SIGLO V:

La primera evidencia registrada de aborto inducido, procede de los Papiros Egipcios Ebers en el año 1550 AC. <sup>(407)</sup>.

Un registro de China documenta el número de concubinas reales que tuvieron abortos en China entre los años 500 y 551 AC. <sup>(408)</sup>. De acuerdo con la cultura china, el legendario emperador Shennong prescribió el uso de mercurio para inducir abortos aproximadamente 5000 años antes <sup>(409)</sup>.

Muchos de los métodos empleados en culturas tempranas y primitivas no eran quirúrgicos. Actividades físicas como trabajos enérgicos, escalada, levantar pesos, o saltar eran técnicas comunes. Otras incluían el uso de hojas irritantes, el vertido de agua caliente sobre el abdomen y tumbarse sobre cáscaras calientes de coco <sup>(410)</sup>.

Descubrimientos arqueológicos indican intentos quirúrgicos tempranos para la extracción del feto; sin embargo, no se cree que tales métodos hayan sido comunes, dada la infrecuencia con que son mencionados en textos médicos antiguos <sup>(411)</sup>.

Mucho de lo que se conoce sobre los métodos y práctica del aborto en Grecia y la historia romana proviene de textos clásicos:

- Juramento Hipocrático: Contrariamente a la opinión popular, el antiguo Juramento Hipocrático no prohibía el aborto; el Juramento prohibía el uso con tal fin de “supositorios vaginales” (pesarios), presumiblemente por causa de las úlceras vaginales que se decía que producían <sup>(412)</sup>. Así, se han encontrado escritos de Hipócrates aconsejando a una prostituta que se había quedado embarazada, que saltara continuamente tocando sus

nalgas con sus tacones en cada salto con el fin de inducir el aborto <sup>(413)</sup>. Otros escritos le atribuyen la descripción de instrumentos para dilatar el cérvix y realizar curetaje dentro del útero <sup>(414)</sup>.

- Ginecología de Soranus: Soranus, un médico griego del siglo II, recomendaba el aborto en los casos que implicaban complicaciones de salud así como inmadurez emocional y proporcionó sugerencias detalladas en su trabajo “*Ginecología*”. Desaconsejó el uso de instrumentos afilados para inducir el aborto debido al riesgo de perforación de órganos, y propuso como métodos seguros el empleo de diuréticos, enemas, sangrías, el caminar enérgicamente portando objetos pesados, montar animales, saltar de forma que los tacones toquen las nalgas en cada salto (lo que él describía como el “Lacedaemonian Leap” <sup>(413,415)</sup>. También ofreció numerosas recetas para baños de hierbas, friegas, y pesarios <sup>(413)</sup>.
- Abortivos naturales: En *De Materia Medica Libri Quinque*, el farmacéutico griego Discorides enumeró los ingredientes de un bebedizo llamado “vino abortivo”: eléboro, trozos de pepino y escamonea; pero falló en proporcionar la forma precisa en que debía ser preparado <sup>(416)</sup>. Eléboro en particular se sabe que es un abortivo <sup>(417)</sup>. Huancahuisacha, una hierba usada para facilitar el parto, también se empleó para inducir el aborto. Galeno lo incluyó en la fórmula de una poción en el *Antidotis*, mientras que Discorides proclamó que podría ser administrada vía oral, o en forma de pesario vaginal conteniendo también pimienta y mirra <sup>(418)</sup>.
- Textos religiosos: Tertullian, un teólogo cristiano del siglo II y III, también describió utensilios que fueron usados en un procedimiento similar a la moderna dilatación y evacuación. Una de las herramientas tenía una estructura o armazón flexible y fácilmente ajustable que se usaba para la dilatación; una paleta u hoja anular para el curetaje y un gancho romo usado para la extracción. Otro instrumento fue una aguja de cobre. Tertullian atribuyó la propiedad de tales elementos a Hipócrates, Asclepiades, Erasistratus, Herophilus y Soranus <sup>(419)</sup>. San Agustín, en *Enchiridion*, hace una breve mención de procedimientos quirúrgicos que se estaban llevando a cabo para sacar los fetos que habían expirado dentro del útero <sup>(420)</sup>. Aulus Cornelius Celsus, un erudito romano del siglo I, ofrece un informe extremadamente detallado sobre un procedimiento para extraer un óbito fetal en su único trabajo que ha sobrevivido, *De Medicina* <sup>(421)</sup>. En el Libro 9 de *Refutación de todas las Herejías*, Hippolytus de Roma, otro teólogo cristiano del siglo III, escribió sobre mujeres atándose fuertemente así mismas alrededor del abdomen para expulsar el producto de la concepción <sup>(422)</sup>.

## 2.2. DEL SIGLO V AL SIGLO XVI:

Un texto sánscrito del siglo VIII incita a mujeres que desean inducir el aborto a sentarse sobre un pote de cebollas guisadas o al vapor <sup>(423)</sup>.

La técnica del “aborto masaje” a través de la aplicación de presión sobre el abdomen de una embarazada ha sido practicada en el sudeste asiático durante siglos. Uno de los relieves que decoran el templo de Angkor Wat en Camboya, datado alrededor de 1150, representa a un demonio que realiza tal aborto a una mujer que ha sido enviada al inframundo. Se cree que es la representación conocida más antigua del aborto <sup>(407)</sup>.



Fig. 39. Representación más antigua conocida del aborto, en Angkor Wat, datado sobre 1150, mostrando un demonio practicando el aborto <sup>(407)</sup>.

Documentos japoneses muestran registros de abortos inducidos de hasta el siglo XII. La práctica del aborto fue mucho más prevalente durante el período Edo, especialmente entre la clase de campesinos, que fue la más duramente golpeada por las hambres recurrentes y los altos impuestos <sup>(424)</sup>.

Los medios físicos para interrumpir la gestación, tales como el ejercicio o apretarse la faja (cintas especiales que a veces se llevaban en el embarazo para apoyar el vientre), fueron relatados entre mujeres inglesas ya en el inicio del período moderno <sup>(425)</sup>.

Preparaciones botánicas ideadas para ser abortivas fueron comunes en la literatura clásica y en la medicina popular. Tales remedios populares, sin embargo, variaban en eficacia y no estaban exentos de riesgos y efectos adversos. Algunas de las hierbas usadas a veces eran venenosas.

Una lista de plantas que causan aborto fue proporcionada en *De viribus herbarum*, un herbario del siglo XI escrito en forma de poema, y cuya autoría es incorrectamente atribuida a Aemilius Macer. Entre ellas están la ruda, la nébeda italiana, la summer savory, el sage, el soapwort saponaria olivana, las paragüitas, el eléboro blanco y negro y el poleo <sup>(416)</sup>.

El *King's American Dispensatory* de 1898 recomendaba una mezcla de levadura de cerveza y té de poleo como un abortivo seguro y certero. Más recientemente, dos mujeres habían muerto en E.E.U.U. como resultado de los abortos practicados con poleo, uno en 1978 mediado por el consumo de su aceite esencial, y otro en 1994 a través del consumo de un té conteniendo su extracto.

Otra mezcla, no abortiva sino más bien dirigida a resolver abortos espontáneos, contenía ditanny, hisopo y agua caliente <sup>(425)</sup>.

En la medicina alemana popular había también un té abortivo que incluía mejorana, tomillo, perejil y lavanda. Otros preparados de origen indeterminado incluían hormigas aplastadas, saliva de los camellos y pelos de la cola del ciervo negro disueltos en la grasa del oso <sup>(423)</sup>.

### **2.3. DEL SIGLO XVII AL PRESENTE:**

Maôri, que vivía en Nueva Zelanda durante la época de la colonización, interrumpía embarazos usando drogas inductoras de aborto, métodos ceremoniales y rodeando el abdomen con un cinturón restrictivo <sup>(426)</sup>.

Varios métodos de aborto fueron documentados regionalmente en el siglo XIX y principios del siglo XX. Un informe publicado en 1870 sobre los servicios de aborto fue encontrado en Siracusa, Nueva York, concluyendo que el método practicado más a menudo allí durante ese tiempo fue el lavado de cavidad uterina inyectando agua.

El doctor Evelyn Fisher escribió sobre cómo mujeres que vivían en una ciudad minera en Wales durante 1920, usaron velas destinadas a ceremonias católico-romanas para dilatar el cérvix en un esfuerzo por autoinducirse el aborto <sup>(407)</sup>. De forma similar, el uso de velas y otros objetos como varillas de cristal, barras de hierro, palos, cuchillo, etc. fue informado durante el siglo XIX en E.E.U.U. <sup>(427)</sup>.

### **2.4. DESARROLLO DE LOS MÉTODOS CONTEMPORÁNEOS:**

Aunque los prototipos de las curas modernas están recogidos en textos antiguos, el instrumental que se usa hoy fue inicialmente diseñado en Francia en 1723, pero no se aplicó específicamente con propósitos ginecológicos hasta 1842 <sup>(428)</sup>.

La dilatación y el curetaje han sido practicados desde final del siglo XIX. El siglo XX vio mejoras en la tecnología del aborto, aumentando la seguridad y reduciendo sus efectos colaterales.

El mecanismo de vacío, descrito por primera vez en la literatura médica en la primera década de 1800, permitió el desarrollo del aborto por succión-aspiración. Este método fue practicado en la Unión Soviética, Japón y China antes de ser introducido en Gran Bretaña y los E.E.U.U. en los 60 <sup>(428)</sup>.

El descubrimiento de la cánula de Karman, una cánula de plástico flexible que sustituyó a los anteriores modelos de metal en 1970, redujo los casos de perforación e hizo posibles las técnicas de succión-aspiración bajo anestesia local <sup>(428)</sup>.

### **3. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO**

#### **3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: LEGRADO OBSTÉTRICO**

##### **3.1.1. Técnica quirúrgica:**

El legrado uterino es una de las técnicas más importantes y más frecuentemente realizadas, ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos. La técnica de la intervención depende de las indicaciones y los objetivos.

Habitualmente se hace bajo anestesia general o sedación; ocasionalmente puede hacerse un bloqueo paracervical.

En algunos centros sanitarios forma parte del protocolo quirúrgico realizar profilaxis antibiótica (por ejemplo, con cefminox sódico (tencef ®) 2 gr. administrados 1 hora antes de la intervención), aunque no hay evidencia suficiente para aplicar cobertura antibiótica de forma rutinaria (23 pedro tesis)

Si se sospecha infección, se recomienda retrasar el tratamiento quirúrgico 12 horas para administrar tratamiento antibiótico intravenoso <sup>(429)</sup>.

Antes de llevar a cabo cualquier método de evacuación uterina quirúrgico es obligado realizar una valoración ginecológica (exploración con espéculo, tacto bimanual y ecografía transvaginal) que nos oriente sobre la histerometría, posición uterina (en ante-retroversión o posición indiferente) y el grado de permeabilidad cervical, así como, para que nos permita detectar la presencia de miomas, anomalías del desarrollo u otras formaciones que puedan influir en el procedimiento <sup>(430)</sup>.

Para minimizar tanto el traumatismo que se produce debido a la dilatación mecánica, como el riesgo de perforación uterina, primero se hace una preparación-maduración del cérvix mediante dilatadores higroscópicos (hoy día en desuso) o prostaglandinas (de acuerdo con la evidencia disponible, el régimen óptimo, sobre la base de eficacia, perfil de seguridad y coste, es la administración de dos comprimidos de 200 µg de misoprostol vía vaginal 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico) <sup>(431)</sup>.

*Dilatadores higroscópicos osmóticos:*

*Estos instrumentos quitan el agua de los tejidos cervicales. Suelen utilizarse laminarias que se realizan a partir de los tallos de la Laminaria digitata o de la Laminaria japónica, un alga de color marrón. Los tallos se cortan, se pelan, se les da la forma, se secan, se esterilizan y se empaquetan de acuerdo con el tamaño (pequeño, entre 3 y 5 mm de diámetro; mediano, entre 6 y 8 mm y grande, entre 8 y 10 mm). Se cree que la laminaria, que es muy higroscópica, actúa eliminando el agua de los complejos de los proteinglucanos; esto hace que los complejos se disocien; por lo tanto, permite que el cérvix se ablande y se dilate.*

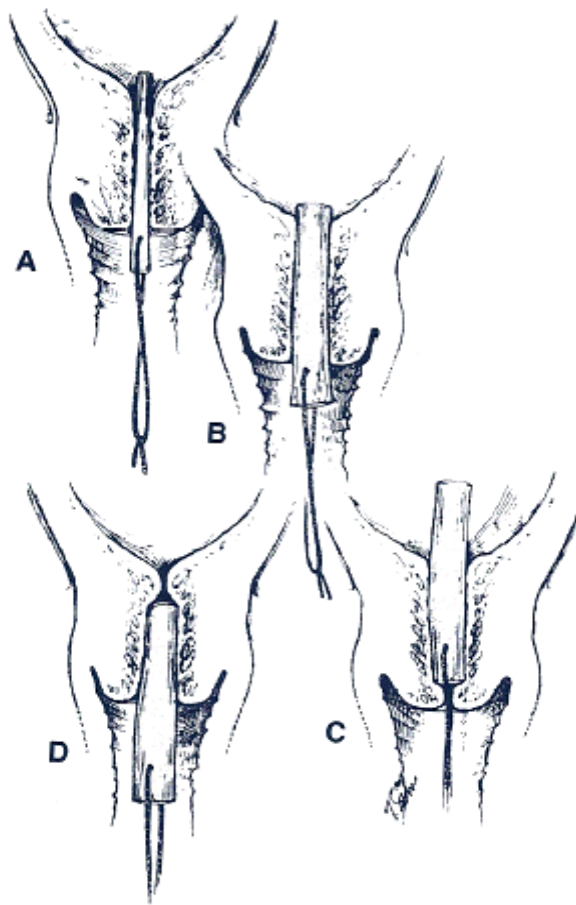


Fig.40. Inserción de la laminaria antes de la dilatación y el legrado. A.. Laminaria un segundo después de colocarla de forma apropiada con su extremo superior atravesando el orificio cervical interno. B. Laminaria hinchada y cérvix dilatado y ablandado varias horas más tarde. C. Introducción de la laminaria con el extremo superior demasiado pasado del orificio cervical interno; la laminaria puede romper las membranas. D. Laminaria que no llega lo bastante lejos como para dilatar el orificio cervical interno (3).

También existen dilatadores higroscópicos sintéticos, como el Lamichel, una esponja polimérica de alcohol polivinílico impregnada con sulfato de magnesio anhídrido.

#### Técnica quirúrgica:

Colocamos a la paciente en posición de litotomía, es decir, situamos a la paciente en decúbito supino con las caderas y rodillas flexionadas, y los muslos en abducción y rotación externa.

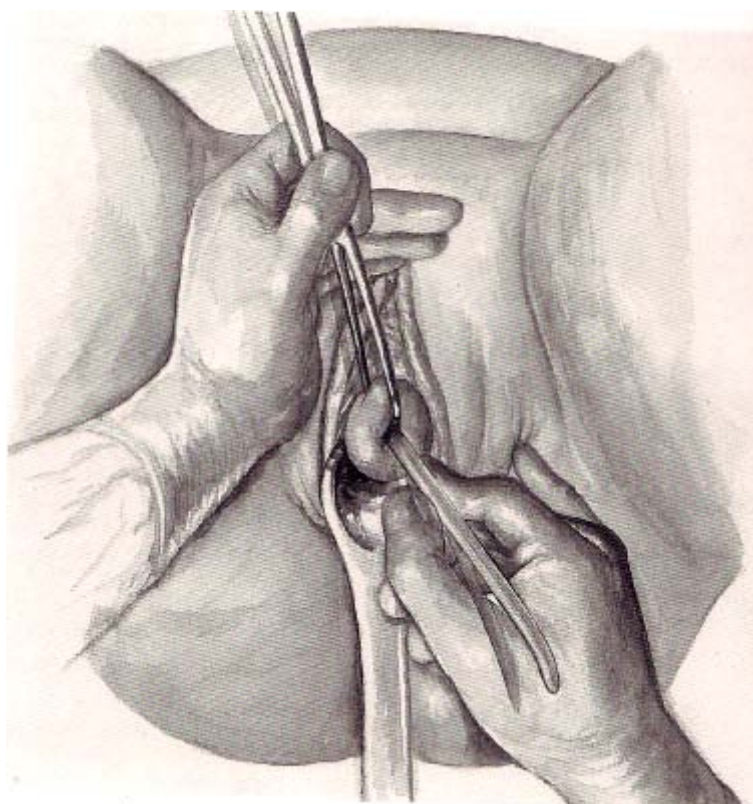
Después de la inducción anestésica, habitualmente una sedación con propofol, se realiza nuevamente una exploración ginecológica bimanual para determinar el tamaño y

posición del útero y evaluar los anejos. La omisión de este paso es una de las causas más frecuentes de perforación uterina

Preparamos el campo quirúrgico: primero limpiamos vagina y piel adyacente con un desinfectante, y a continuación colocamos paños estériles en ambas piernas, bajo glúteos y sobre abdomen para delimitar el campo de actuación.

Se realiza sondaje vesical con sonda de un solo uso para vaciar vejiga; así disminuimos el riesgo de lesionarla y también facilitamos la rectificación del útero.

Se expone y se desinfecta el cérvix y se sujeta el labio anterior con una pinza Pozzi (pinza larga uterina cuyos extremos son curvos y muy finos). Se tracciona de la pinza hacia fuera para hacer más accesible el útero (con esta maniobra se moviliza hacia abajo y se corrige la posición de ante o retroversión). La mano izquierda se apoya en la sínfisis (Fig. 41).



*Fig. 41. Dilatación del canal cervical. Obsérvese la posición de las manos (432).*

Se mide la longitud de la cavidad uterina con un histerómetro flexible (Fig. 42) y, mediante movimientos cuidadosos nos hacemos una idea de la amplitud y la forma de la cavidad uterina.

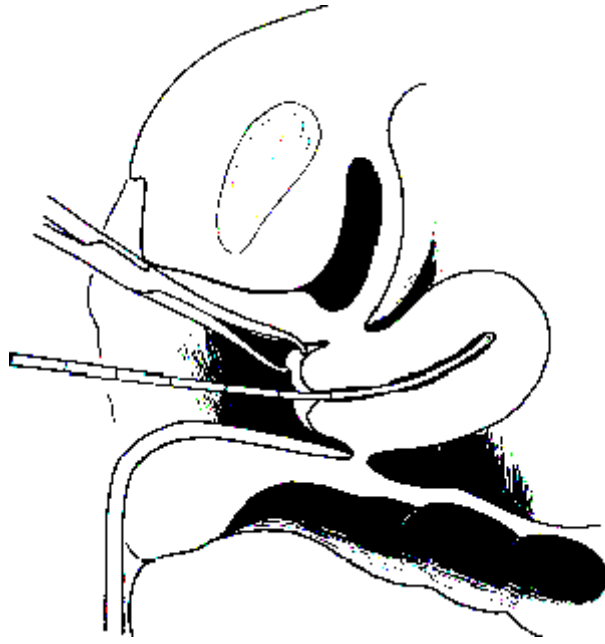


Fig.42. Introducción del histerómetro (432).

Si el cérvix está cerrado totalmente este paso puede ser muy difícil, incluso imposible. Se debe considerar la posibilidad de perforación si de repente desaparece la resistencia a la introducción del histerómetro.

Para abrir el canal cervical se utilizan los dilatadores de Hegar, los dilatadores de Pratt o los dilatadores de teflón (Fig. 43).

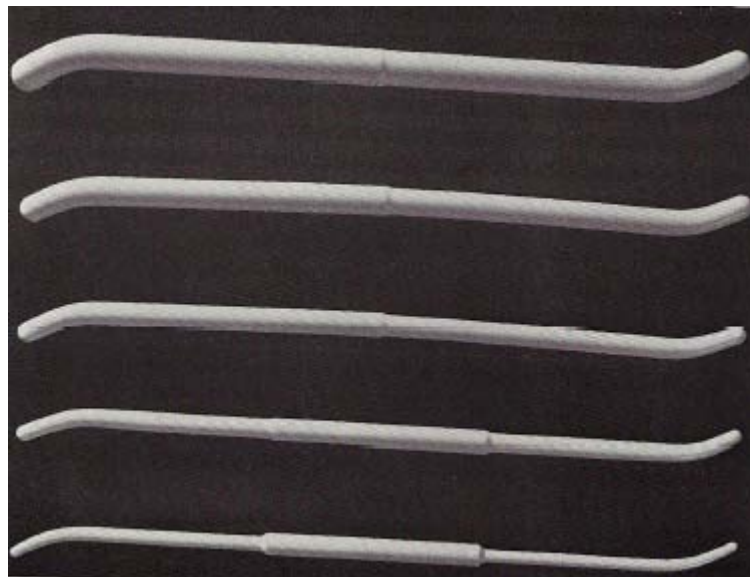
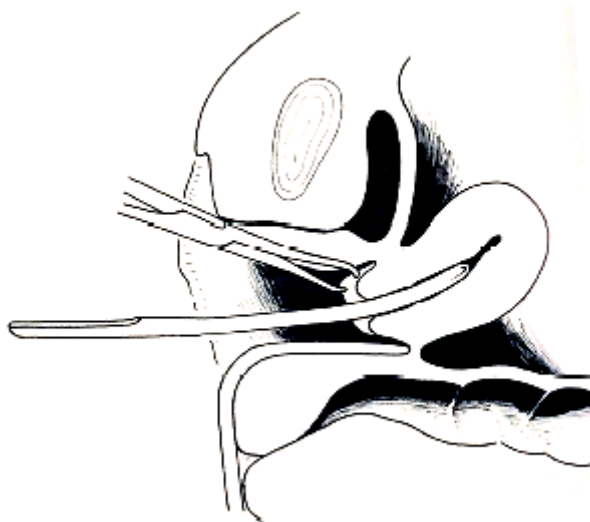


Fig.43. Dilatadores cervicales (432).

Los dilatadores de Hegar son de acero inoxidable y presentan una numeración ascendente correlativa que alude a un calibre cada vez mayor (cada número hace referencia al diámetro en mm).

La dilatación se debe hacer de forma cuidadosa, lentamente, en función de la resistencia del canal, comenzando por un tallo de un calibre pequeño (el que admita la permeabilidad cervical), y cambiándolo progresivamente por otro con un número consecutivo mayor. Según la posición del útero, los dilatadores se introducen con la curva hacia delante o hacia atrás. Solamente deben dilatar hasta el orificio cervical interno; en cualquier caso no penetrarán más de la longitud medida previamente con el histerómetro. Generalmente será necesario dilatar hasta un tallo 12-14 de Hegar (Fig. 44).



*Fig.44. Dilatación cervical. Introducción correcta del dilatador de Hegar (432).*

Debemos sospechar la existencia de una perforación uterina si se produce una repentina pérdida de resistencia durante la dilatación del canal cervical. De todos modos, con una técnica correcta, el riesgo es bajo. El cirujano sostendrá la pinza de Pozzi, también llamada de garfio, de modo que le permita evaluar la resistencia que ofrece el canal, y proceder lentamente a la dilatación. Si es preciso, se dejará introducido cada dilatador entre medio y un minuto. El dedo meñique de la mano que está introduciendo los dilatadores se coloca contra la región glútea.

Se puede intentar inicialmente la extracción de tejidos con pinzas de Winter, que son unas pinzas largas de acero inoxidable, con los extremos en forma de pequeñas cucharillas para recoger restos.

A continuación, el legrado de la cavidad uterina se hará con la legra más grande que podamos introducir sin resistencia. Se realiza de forma sistemática, comenzando a las 12 del reloj y legrado las paredes uterinas en el sentido de las agujas de éste. La legra se debe introducir hasta el fondo uterino (Fig. 45) y se extrae aplicando la presión adecuada contra la pared. Habitualmente se notan las irregularidades de la cavidad uterina. Para finalizar, se legran los cuernos uterinos y el fondo utilizando una legra pequeña.

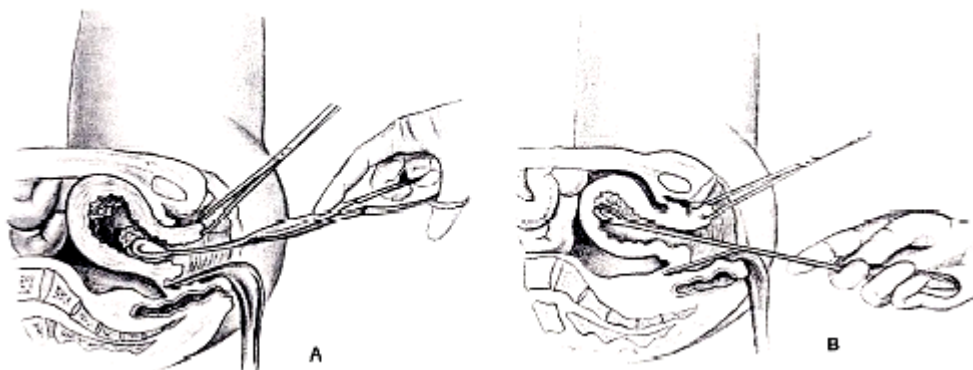


Fig.45. A. Extracción de tejidos con pinzas de Winter. B. Legrado con legra roma y cortante (82).

La evacuación de la cavidad uterina también se puede realizar mediante sistema de aspiración con una cánula de Karman flexible, que ha demostrado ser una técnica segura, rápida de llevar a cabo, menos dolorosa que la evacuación con legra e incluso más efectiva en conseguir la evacuación uterina completa (433-435).

Después del tratamiento quirúrgico, se examina el tejido extraído para confirmar que son restos abortivos, que su cantidad es adecuada y para descartar la presencia de tejido extraño. No se recomienda el estudio histológico rutinario de los restos abortivos (431), aunque sí está indicado cuando haya que confirmar la gestación y excluir el embarazo ectópico (poco material) o la enfermedad trofoblástica gestacional (tejido con vesículas) (429).

### 3.1.2. Complicaciones:

Las complicaciones más importantes de la dilatación y legrado son la perforación del útero y los desgarros cervicales.

- La perforación uterina se puede hacer con el histerómetro, el dilatador, la legra o la pinza de Winter. La incidencia de esta complicación es variable; ocurre aproximadamente en un 0.24% de los abortos tratados con cirugía, y está íntimamente ligada a la experiencia del cirujano <sup>(436)</sup>. Otros factores que pueden favorecer una perforación uterina son la retroversión marcada del útero, la dilatación dificultosa del cérvix y cuando se trata de abortos tardíos.

Habitualmente se localizan en la pared posterior del útero en anteversión o en la anterior del útero en retroversión. Ocasionalmente la perforación se puede producir en el fondo o en una pared lateral (Fig. 46).

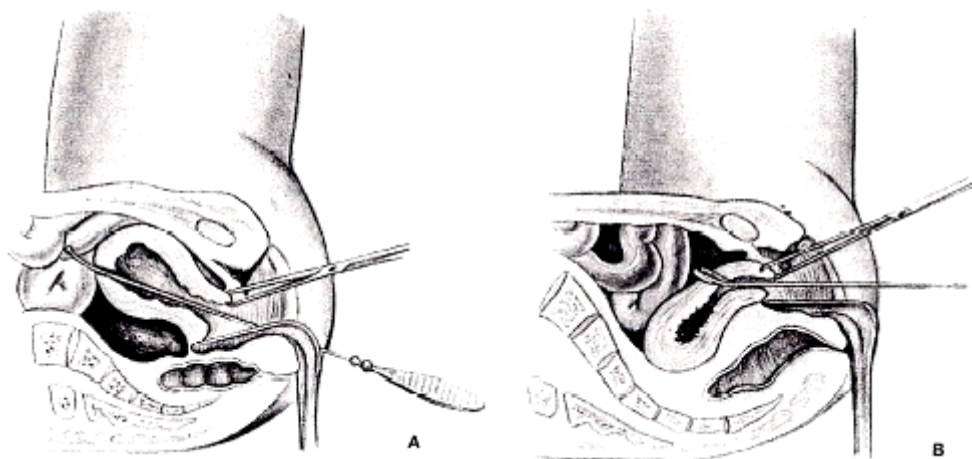


Fig.46. A. Útero en anteversión; perforación con histerómetro. B. Útero en retroversión; perforación con legra <sup>(82)</sup>.

Generalmente no cursa con complicaciones importantes para la mujer si se reconoce de forma inmediata, y en la mayoría de los casos es suficiente el control de las constantes de la paciente para descartar un sangrado. Es aconsejable la profilaxis antibiótica para evitar complicaciones infecciosas y no es necesaria ninguna intervención salvo esta observación de la paciente durante 6-12 h.

En caso de pasar desapercibida la perforación, es posible la lesión de órganos pélvicos que puede dar lugar a una peritonitis en el caso de afectación intestinal, aunque esta situación es poco común.

- Los desgarros cervicales ocurren más frecuentemente en mujeres nulíparas, cuando se hace una dilatación rápida y forzada, especialmente si se excede de un tallo 10-11 de Hegar. Los desgarros suelen ser laterales, alcanzando ocasionalmente el parametrio. Puede producirse una lesión de la arteria cervical e incluso de la arteria uterina, con una hemorragia grave. Si ésta no se puede controlar mediante compresión, se debe identificar y ligar la rama lesionada, ya sea por vía vaginal, o más frecuentemente, por laparotomía. A veces, en caso extremo, es preciso extirpar el útero.
- Otras complicaciones del legrado incluyen la lesión del orificio cervical interno y del istmo, que puede conllevar a una incompetencia cervical postraumática; y las sinequias de la cavidad uterina cuando un legrado agresivo con legras cortantes elimina la capa basal endometrial, originando el llamado síndrome de Asherman, que cursa con amenorrea, oligomenorrea, dismenorrea, pérdidas precoces de embarazos o esterilidad, y cuyo diagnóstico y tratamiento se hace por histeroscopia, liberando las adherencias.

### 3.2. TRATAMIENTO MÉDICO. MISOPROSTOL.

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 que comenzó a ser vendido en las farmacias de América Latina desde finales de la década de 1980 con el nombre comercial Cytotec®, como tratamiento de la úlcera péptica, especialmente en los casos provocados por el uso de anti-inflamatorios no esteroideos <sup>(437-439)</sup>. Su uso con ese fin está contraindicado en embarazadas porque podría causar un aborto.

Está bien documentado que, al menos en Brasil, y seguramente en otros muchos países de la región, los empleados de farmacia, que tradicionalmente han vendido el más variado tipo de medicamentos para “bajar la menstruación”, entendieron que podrían utilizar este “efecto secundario” del Cytotec y venderlo como una droga que podría ser más efectiva para “inducir la menstruación” en casos de atraso menstrual.

El conocimiento de su efectividad para inducir abortos se difundió rápidamente en la población, y a finales de la década de 1980, una elevada proporción de los abortos clandestinos en Brasil eran inducidos con misoprostol <sup>(440,441)</sup>.

Aunque hay indicios correlacionando el aumento en su utilización con la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al aborto <sup>(442,443)</sup>, la comercialización del producto sufrió varias interrupciones y prohibiciones temporarias, influenciadas por la prensa y por los propios

profesionales contrarios al aborto. Esto dio como resultado una caída de su utilización en la primera mitad de la década de los 90, lo que llevó al surgimiento de un importante mercado negro, manipulado fundamentalmente por los vendedores de farmacias <sup>(444,445)</sup>.

Posteriormente, su evidente capacidad de provocar contracciones uterinas estimuló a que comenzase a ser evaluado para la inducción del parto o aborto con feto muerto, inducción del parto con feto vivo o para la interrupción precoz del embarazo.

Por ello, el misoprostol es usado “fuera de ficha técnica” para una gran variedad de indicaciones en la práctica de la Obstetricia y Ginecología, incluyendo el aborto médico, el tratamiento médico del aborto espontáneo, la inducción del trabajo de parto, la maduración cervical antes de procedimientos quirúrgicos y el tratamiento de la hemorragia postparto.

Los efectos del misoprostol son dosis dependiente, e incluyen el reblandecimiento del cuello y dilatación, contracciones uterinas, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos <sup>(446)</sup>.

Aunque el misoprostol no estaba aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) para ninguna de estas indicaciones, en un principio, en 2002, el embarazo dejó de ser en la ficha técnica del fármaco una contraindicación absoluta para el uso del misoprostol <sup>(447)</sup>, y posteriormente, en 2009, dicho fármaco fue considerado como “medicina esencial” para la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la inducción del trabajo de parto, el aborto médico provocado y el aborto incompleto <sup>(448)</sup> (Tabla 12).

	On WHO model list of essential medicines <sup>62</sup> for this indication?	Text of WHO advice
<b>First trimester</b>		
Termination of pregnancy (induced abortion)	YES	'The following methods are preferred for early abortion: – Manual or electric vacuum aspiration – Medical method of abortion – a combination of mifepristone followed by a prostaglandin such as misoprostol or gemeprost, for up to nine completed weeks since last menstrual period. Misoprostol is the prostaglandin of choice for most settings since it is cheap and does not require refrigeration. <sup>20</sup>
Early fetal demise (missed abortion)	NO	Formal recommendations not available for this indication.
Incomplete miscarriage (abortion)	YES	No formal recommendations available for this indication, but WHO textbook teaches use of MVA, with misoprostol or oxytocin as adjuncts. <sup>63</sup>
<b>Second trimester</b>		
Termination of pregnancy (induced abortion)	YES	'...the following methods are preferred: – Dilatation and evacuation (D&E), using vacuum aspiration and forceps; – Mifepristone followed by repeated doses of a prostaglandin such as misoprostol or gemeprost; – Prostaglandins alone (misoprostol or gemeprost), in repeated doses. <sup>20</sup>
<b>Third trimester</b>		
Intrauterine fetal death	NO	No formal recommendations available for this indication, but WHO textbook teaches use of expectant management, prostaglandins, misoprostol, oxytocin or transcervical Foley. <sup>63</sup>
Induction of labour	YES	Formal recommendations not available for this indication, but WHO textbook teaches use of oxytocin, prostaglandins and transcervical Foley, with misoprostol only in specific situations. <sup>63</sup>
Prevention of postpartum haemorrhage	NO	'Skilled attendants should offer oxytocin for prevention of PPH in preference to oral misoprostol. Misoprostol can be used where no skilled birth attendants are available (without the other active management components) <sup>45</sup>
Treatment of postpartum haemorrhage	NO	Formal recommendations not available for this indication, but WHO textbook only recommends oxytocin ergometrine and prostaglandin F2 $\alpha$ – misoprostol is not mentioned. <sup>63</sup> Formal WHO guidelines available soon.
<b>Gynaecology</b>		
Cervical priming	NO	Prior to uterine evacuation misoprostol, mifepristone or gemeprost are 'recommended for durations of pregnancy over nine completed weeks for nulliparous women, for women younger than 18 years old and for all women with durations of pregnancy over 12 completed weeks <sup>20</sup>

Tabla 12. Sumario de las recomendaciones de la OMS sobre el uso del misoprostol para varias indicaciones de la salud reproductiva.2009.

La falta de una licencia específica para el Cytotec<sup>®</sup> (nombre comercial del misoprostol), no muestra una falta de eficacia o seguridad, pero por el contrario refleja que no es coste-efectivo para la compañía farmacéutica obtener una licencia. Este hecho ha conducido a muchos problemas, como la desconfianza por parte de las autoridades nacionales de medicamentos, la falta de una estrategia de marketing coordinada y, quizá lo más importante, confusión respecto a la dosis correcta, lo que puede implicar el riesgo de una dosis excesiva para indicaciones del segundo o tercer trimestre con el peligro de rotura uterina.

Es por ello que se requiere para un uso seguro y efectivo del misoprostol que se disponga de información basada en la evidencia o guías de uso del misoprostol para varias indicaciones de salud reproductiva.

En este sentido, un grupo de expertos convocado por la OMS se reunió en Bellagio, Italia, en 2007, para aconsejar sobre la dosis óptima de misoprostol (the 'Bellagio Expert Group'). La guía resultante fue publicada en un suplemento de la revista *Internacional Journal of Gynaecology and Obstetrics* en 2007 (Fig. 47).

800 microgram	Induced abortion <sup>††</sup> 800 microgram vaginal 12 hourly (max x3)			
	Missed abortion 800 microgram vaginal 3 hourly (max x2) OR 600 microgram sublingual 3 hourly (max x2)			
600 microgram	Incomplete abortion 600 microgram oral single dose			PPH treatment & prophylaxis <sup>§</sup> 600 microgram oral or sublingual single dose
400 microgram		Induced abortion <sup>††</sup> ; interruption of pregnancy 400 microgram vaginal 3 hourly (max x5)		
200 microgram		IUFD (13–17 weeks) 200 microgram vaginal 6 hourly (max x4)		
100 microgram		IUFD (18–26 weeks) 100 microgram vaginal 6 hourly (max x4)		
50 microgram			IUFD (27–43 weeks) 25–50 microgram vaginal 4 hourly (max x6)	
25 microgram			IOL <sup>†*</sup> 25 microgram vaginal 4 hourly (max x6) OR 20 microgram oral solution 2 hourly (max x12)	
		Care with previous uterine scar and caesarean section		
	1 <sup>st</sup> trimester	2 <sup>nd</sup> trimester	3 <sup>rd</sup> trimester	Postpartum

Fig.47. Dosis de misoprostol recomendadas. (IUFD: muerte fetal intrauterina; IOL: inducción del trabajo de parto; PPH: hemorragia postparto; †: donde sea legal; †: incluido en la Lista Modelo de Medicinas Esenciales de la OMS; \*: importante usar la dosis correcta, la sobredosis puede ocasionar complicaciones; §: la oxitocina es el tratamiento de primera línea, ya que es más efectiva que el misoprostol).

Las ventajas del misoprostol sobre otros análogos sintéticos de prostaglandinas son su bajo coste, larga vida media, carecer de necesidad de refrigeración y disponibilidad por todo el mundo <sup>(449)</sup> (Fig. 48).

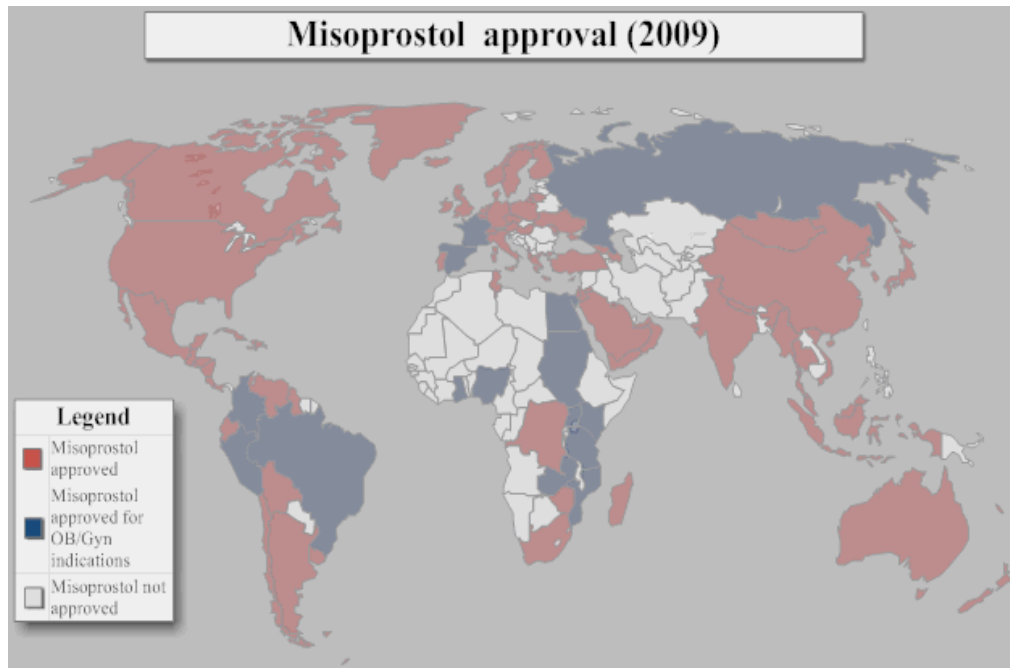


Fig. 48. Registro global del misoprostol.

### 3.2.1. Farmacocinética:

Las vías de administración del misoprostol incluyen la oral (ingestión), vaginal (inserción en la vagina como comprimido o gel), rectal (inserción en el recto como comprimido), oral, bucal o sublingual (el comprimido en la mejilla o bajo la lengua respectivamente).

Los estudios farmacocinéticos comparando las distintas vías de administración han mostrado que (Fig. 49):

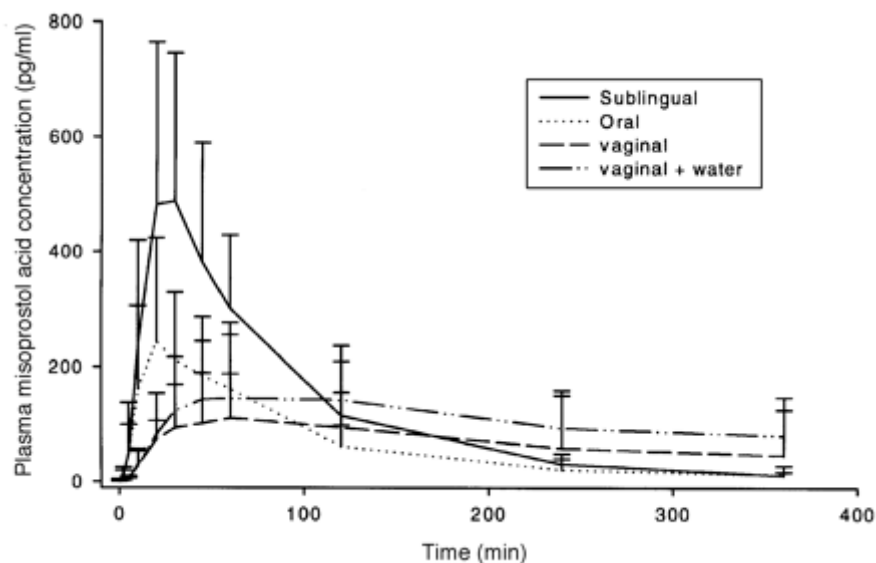


Fig. 49. Principales concentraciones plasmáticas del misoprostol a lo largo del tiempo <sup>(450)</sup>.

- a) El misoprostol vaginal se asocia con una absorción más lenta, con un pico plasmático más bajo y un aclaramiento más lento, similar a un preparado de liberación prolongada <sup>(451,452)</sup>. También está asociado a una exposición global más grande del fármaco (área bajo la curva [AUC]) y mayores efectos sobre el cérvix y útero <sup>(453)</sup>.

Sin embargo, hay una amplia variación en la absorción del misoprostol a través del epitelio vaginal entre las distintas mujeres <sup>(449)</sup>.

No hay diferencia clínicamente significativa entre misoprostol vaginal que es administrado sin humedecer, y misoprostol vaginal humedecido con agua, suero salino o ácido acético <sup>(450,454)</sup>.

- b) La vía rectal muestra un patrón similar a la administración vaginal, pero tiene un área bajo la curva [AUC] más baja, incluyendo un pico máximo de concentración significativamente más bajo <sup>(452)</sup>.
- c) La vía sublingual tiene una AUC similar a la administración vaginal, pero con una absorción más rápida y unos niveles pico más altos que la administración vaginal u oral <sup>(450)</sup> (Fig. 49). Esto se traduce en tasas más altas de efectos secundarios gastrointestinales. No obstante, la vía sublingual también causa contracciones uterinas en una tasa equivalente a la administración vaginal y tiene menos variación individual en la absorción <sup>(455)</sup>.
- d) La vía oral muestra una AUC más baja, un pico más bajo de concentración y menores efectos secundarios que la administración sublingual <sup>(456)</sup>. La vía oral tiene un patrón de

absorción similar a la vía vaginal, pero produce niveles en suero más bajos, (recordemos que en la vía vaginal se evita el efecto del primer paso hepático, impidiendo así que parte del misoprostol sea inmediatamente metabolizado en el sistema porta). Sin embargo, las vías de administración oral y vaginal tienen similares efectos sobre el tono y actividad uterina <sup>(457)</sup>. Se piensa que la vía oral es la menos variable en términos de vida media y niveles pico.

Una vez el fármaco llega a nivel sistémico, independientemente de la vía de administración y absorción, su comportamiento en cuanto a procesos de distribución, metabolismo y excreción es similar.

El misoprostol es sometido a un extenso metabolismo durante la primera circulación para formar su principal metabolito activo, el ácido misoprostico, el cual es posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. Se elimina en su mayoría excretado en orina (73%), apareciendo en ésta en forma de metabolitos fundamentalmente, con menos del 1% en forma inalterada. Se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente por eliminación biliar.

La administración de misoprostol no se ve afectada con la edad de la paciente o con el uso concomitante de otros fármacos <sup>(458)</sup>.

La administración de AINEs para calmar el dolor no altera la eficacia del misoprostol, ya que los AINEs inhiben la síntesis endógena de prostaglandinas, pero no influye en el efecto de prostaglandinas exógenas sobre la contractilidad uterina <sup>(459,460)</sup>.

En definitiva, no hay interacciones medicamentosas conocidas con misoprostol <sup>(446)</sup>.

### **3.2.2. Teratogenicidad:**

El misoprostol es considerado un fármaco teratogénico. Los defectos congénitos subsiguientes a la exposición prenatal al misoprostol en etapas tempranas del embarazo incluyen defectos del cráneo, extrofia vesical, artrogriposis, parálisis de nervios craneales (característicamente los pares craneales VI y VII), malformaciones faciales, defectos distales de miembros y secuencia Moebius <sup>(461,462)</sup>.

Se piensa que esta constelación de malformaciones congénitas se debe a una disrupción vascular secundaria a contracciones uterinas causadas por misoprostol.

La incidencia de estas anomalías no parece ser alta cuando se han estudiado los registros poblacionales, sobre todo teniendo en cuenta que la exposición al misoprostol es

bastante común entre algunas poblaciones de pacientes, como por ejemplo sucede en Brasil <sup>(463,464)</sup>.

El riesgo absoluto de malformación congénita después de la exposición prenatal a misoprostol se estima que es aproximadamente del 1%.

Los estudios farmacocinéticos revelan que el misoprostol se excreta en la leche materna con unos niveles que oscilan rápidamente. Los niveles se hacen indetectables a las 5 horas de la ingestión materna <sup>(465)</sup>. Sin embargo, se debería advertir a las mujeres que están en período de lactancia que el misoprostol puede causar diarrea en los niños <sup>(466)</sup>.

### 3.2.3. Aborto médico:

#### A) Primer trimestre:

En el año 2000, la FDA aprobó el aborto médico usando 600 mg de mifepristona oral, un antagonista de la progesterona, con 400 µg de misoprostol oral 48 horas después para embarazos de hasta 49 días de gestación <sup>(467)</sup>. Sin embargo, hay una evidencia excelente de eficacia hasta los 63 días de gestación usando el régimen de 200 mg de mifepristona oral seguido de la administración en casa tanto de 800 µg de misoprostol oral en 24-36 horas o de 800 µg de misoprostol vaginal en 6 a 48 h <sup>(468,469)</sup>. Las pacientes regresan de 4 a 14 días más tarde para una revisión clínica con el fin de documentar el aborto completo.

La tasa de éxito para estos regímenes tiene un rango que va del 95% al 98%, con un porcentaje de fracaso porque continúe la gestación de aproximadamente el 1% <sup>(467)</sup>.

En E.E.U.U. la mayoría de las mujeres se someten a un examen ecográfico para datar el embarazo y confirmar el aborto completo. Sin embargo, niveles seriados en suero de β-gonadotropina humana coriónica (β-HCG), también pueden ser usados para confirmar el aborto completo <sup>(470,471)</sup>.

Las candidatas para el aborto médico deben ser capaces de adherirse al régimen de tratamiento, así como tener acceso a comunicación telefónica y posibilidad de traslado a un servicio médico en caso de emergencia.

La gestación múltiple no es una contraindicación para el aborto médico, a condición de que el embarazo no sea de más de 49-63 días, dependiendo del régimen que vaya a ser usado.

Las contraindicaciones para el aborto médico con mifepristona incluyen las alteraciones hemorrágicas, terapia anticoagulante concomitante, porfirias hereditarias, fallo adrenal crónico, uso concomitante a largo plazo de corticoides, sospecha o confirmación de embarazo ectópico o molar, alergia a mifepristona, misoprostol u otra prostaglandina y negación a someterse a vacuo-aspiración si fuese necesario <sup>(472)</sup>.

Si la mujer tiene un dispositivo intrauterino (DIU) inserto, debe ser retirado antes de iniciar el tratamiento.

Las pacientes con enfermedades sistémicas importantes (cardiopatía severa, patología renal, enfermedad hepática o anemia severa) deberían ser evaluadas individualmente para determinar qué método para inducir el aborto es el más seguro.

Las mujeres con factor Rh negativo habitualmente reciben la  $\gamma$ -globulina Anti D en el día de la administración de mifepristona <sup>(468)</sup>.

El aborto médico necesariamente conlleva un sangrado importante y molestias tipo calambre cuando el producto de la concepción es expulsado. Otros efectos secundarios del misoprostol pueden ser náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos <sup>(467)</sup>.

En la visita de revisión, las gestaciones que continúan son tratadas en su mayoría con legrado-aspiración, a causa del riesgo de dejar evolucionar un embarazo con posibilidad de anomalías congénitas.

Las mujeres con embarazos no viables que persisten pueden optar por una conducta expectante, una dosis repetida de misoprostol, o legrado-aspiración <sup>(473)</sup>.

La medicación abortiva mifepristona es segura, con una tasa estimada de complicaciones del 2,2 por 1000 mujeres <sup>(474)</sup>. Las complicaciones más frecuentes son el sangrado profuso requiriendo legrado y/o transfusión sanguínea, y la infección.

La tasa estimada de mortalidad del aborto inducido con mifepristona es de 1 por 100.000 mujeres, la mayoría debidas a sepsis <sup>(474)</sup>.

Si no se dispone de mifepristona, el aborto médico puede llevarse a cabo con metrotexate y misoprostol o misoprostol sólo.

La tasa de éxito con misoprostol solo también es bastante alta, consiguiéndose el aborto completo en el 80-90% de los casos. Un estudio reciente comparando una dosis única de 800  $\mu$ g de misoprostol vaginal con el legrado-aspiración bajo anestesia local encontró que la tasa de éxito fue similar (94 y 95% respectivamente), pero con menos efectos adversos en el grupo que tomó misoprostol <sup>(475)</sup>. La vía de administración del misoprostol es importante; la vaginal parece ser la más efectiva, seguida de la sublingual y

por último la oral. Por ello, para el aborto médico del primer trimestre el misoprostol se debe administrar vaginalmente a no ser que haya razones para evitarlo. La pauta recomendada es 800 µg de misoprostol vaginal cada 12 horas con un máximo de 3 dosis (476).

#### B) Segundo trimestre:

El aborto médico del 2º trimestre puede llevarse a cabo mediante aspiración-legrado al principio del 2º trimestre, mientras que en fase más avanzada se requiere la dilatación cervical y extracción fetal. Esto puede ocasionar complicaciones, incluyendo laceraciones cervicales, perforación uterina y daño a órganos abdominales.

El aborto médico es potencialmente seguro y proporciona una buena muestra histológica para estudio, lo cual es especialmente importante si la interrupción ha sido por malformación fetal.

Por ello, la terminación médica del embarazo empleando mifepristona seguida de un análogo prostaglandínico es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (477) y *The Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologist* (478).

El misoprostol también parece ser efectivo cuando se usa sólo, mostrando una efectividad similar diversas pautas con 200-600 µg de misoprostol vaginal a diferentes intervalos de tiempo.

Un ensayo randomizado de tres regímenes de misoprostol para la inducción del aborto en el segundo trimestre entre 14-30 semanas mostró que 400 µg de misoprostol vaginal cada 6 horas constituía la pauta óptima, con un intervalo de tiempo hasta el parto más corto que con 200 µg y menos efectos secundarios que con 600µg (479).

Valorando eficacia y efectos adversos, se recomienda una pauta de 400µg de misoprostol vaginal cada 3 horas con un máximo de 5 dosis (480).

Dosis más altas pueden ser necesarias en el aborto médico al principio del 2º trimestre y dosis más bajas pueden ser suficientes más adelante.

La rotura uterina es infrecuente, pero constituye una complicación muy seria de la interrupción del embarazo en el 2º trimestre, ocurriendo fundamentalmente en grandes multíparas y en aquellas mujeres con una cesárea previa.

Aunque existen varios estudios randomizados que incluyen pacientes con una cesárea anterior y no encontraron en ellas un aumento de los efectos adversos (481-483), se necesita

una mayor investigación antes de que el misoprostol pueda ser recomendado como el método estándar para el aborto médico en el 2º trimestre en mujeres con una cesárea previa, y así, *the Bellagio Expert Group* aconseja precaución en esas pacientes.

### **3.2.4. Maduración cervical antes del aborto quirúrgico:**

#### **A) Primer trimestre:**

El aborto quirúrgico del primer trimestre es un procedimiento frecuente, seguro, con una tasa de complicaciones graves de menos del 1% <sup>(484)</sup>.

Los factores de riesgo para las complicaciones mayores en el primer trimestre, tales como el desgarro cervical y la perforación uterina, son la inexperiencia del médico, pacientes menores de 18 años y el aumento de la edad gestacional <sup>(485,486)</sup>.

Diversos estudios demostraron que el uso de tallos de laminaria para la maduración cervical reducían el riesgo de desgarro cervical y, en menor grado, perforación uterina <sup>(487,488)</sup>.

Agentes farmacológicos tales como el misoprostol, pueden tener potencialmente los mismos efectos; estudios no publicados hasta la fecha han sido suficientemente amplios para fijar esos resultados.

Así pues, la Sociedad de Planificación Familiar recomienda que se considere la maduración cervical en las mujeres al final del primer trimestre (12-14 semanas de gestación), adolescentes, y en aquellas pacientes en las que se prevee que la dilatación cervical va a ser dificultosa, bien por factores de la mujer, o por la inexperiencia del médico <sup>(489)</sup>.

El misoprostol es un agente importante y probado para la maduración cervical en el aborto quirúrgico del primer trimestre. Varios estudios han demostrado que la dosis óptima en términos de balance efectividad-efectos secundarios es 400 µg <sup>(490)</sup>. Se ha evaluado la vía de administración oral, vaginal y sublingual. Son regímenes efectivos: 400 µg de misoprostol vaginal administrados 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico evacuador, 400 µg oral 8-12 horas antes, ó 400 µg sublingual 2-4 horas antes <sup>(489)</sup>.

Comparada con la vía oral, la administración vaginal es igual o más efectiva y está asociada con menos efectos adversos <sup>(491-493)</sup>. La vía sublingual es más efectiva que la oral, equivalente o mejor que la administración vaginal, pero se asocia con más efectos secundarios que la vía oral o vaginal <sup>(494)</sup>.

No hay una clara evidencia para establecer que el misoprostol reduce el dolor durante el procedimiento comparado con placebo <sup>(489)</sup>.

Es importante tener en cuenta que si el misoprostol se usa para la maduración cervical y la paciente no puede someterse posteriormente al aborto quirúrgico como se tenía planeado, existe algún riesgo de que expulse el producto de la concepción. Por tanto, antes de recibir el misoprostol, todas las pacientes deben firmar un consentimiento para el procedimiento del aborto, y ser cribadas por personal adecuadamente entrenado.

#### B) Segundo trimestre:

La preparación cervical previa al aborto quirúrgico del segundo trimestre (dilatación y evacuación) es crítica para prevenir complicaciones por la dilatación forzada del cuello del útero <sup>(487,488)</sup>.

Tradicionalmente se han usado dilatadores osmóticos tales como la laminaria para dilatar lentamente el cérvix a lo largo de varias horas o días antes del proceso <sup>(495)</sup>.

Aunque hay menos estudios que en el primer trimestre, el misoprostol ha sido evaluado en el segundo trimestre como un sustituto de la laminaria y como adjunto a la laminaria. Los regímenes estudiados para la maduración cervical previa a la dilatación y evacuación en el segundo trimestre varían ampliamente e incluyen 400 µg de misoprostol vaginal 3 ó 4 horas antes del procedimiento, 400 µg de misoprostol bucal al menos 90 minutos antes, 600 µg de misoprostol bucal en las 2 a 4 horas previas, y 800 µg de misoprostol bucal al menos 20 minutos pero no más de 90 minutos antes de la operación <sup>(496-499)</sup>.

Como sustituto de la laminaria, el misoprostol no consigue el mismo grado de dilatación cervical preoperatoria y frecuentemente es requerida una dilatación mecánica alternativa <sup>(498)</sup>. Aunque esta dilatación mecánica adicional se consigue fácilmente en la mayoría de las pacientes, especialmente en aquellas por debajo de las 16 semanas de gestación y mujeres multíparas, existe un porcentaje más alto de dificultades o dilataciones inadecuadas cuando se usa misoprostol en lugar de laminaria <sup>(497)</sup>.

El régimen de dosis ideal para los procedimientos del segundo trimestre es desconocido. En términos de seguridad, una revisión de más de 6000 abortos quirúrgicos entre las 12 y 16 semanas de gestación usando 400 µg de misoprostol vaginal o bucal 90 minutos antes del procedimiento mostró un porcentaje de perforaciones uterinas de 0,45 por 1000, comparable con los históricos estudios recogidos con el uso de laminaria <sup>(500)</sup>. Sin embargo, no se registraron laceraciones cervicales.

La Sociedad de Planificación Familiar no recomienda el uso de misoprostol como una alternativa de la laminaria excepto por clínicos experimentados en el temprano segundo trimestre (menos de 16 semanas) en mujeres de bajo riesgo de daño cervical o uterino <sup>(495)</sup>.

El uso del misoprostol como un complemento de la laminaria ha sido evaluado en un ensayo aleatorio controlado, usando 400 µg de misoprostol al menos 90 minutos antes del proceso en 125 mujeres entre 13 y 20 semanas de gestación <sup>(499)</sup>. El misoprostol mejoró la dilatación preoperatoria en mujeres solamente de 19 semanas de gestación o más. Sin embargo, si las mujeres necesitaron dilatación mecánica posterior después de que la laminaria hubiese sido retirada, el misoprostol mejoró significativamente la subjetiva facilidad de dilatación en mujeres con 16 o más semanas de gestación. Debido a esto, la Sociedad de Planificación Familiar no recomienda el uso rutinario del misoprostol como un adjunto a la laminaria por debajo de las 16 semanas, pero puede ser considerado a mayor edad de gestación <sup>(495)</sup>.

En general, el misoprostol puede ser usado para la maduración cervical previa a abortos quirúrgicos en mujeres con cesárea anterior en el primer o segundo trimestre, porque la ruptura uterina rara vez ocurre en este marco <sup>(495)</sup>.

### **3.2.5. Tratamiento médico del aborto espontáneo:**

El tratamiento tradicional del aborto espontáneo ha sido el legrado. Sin embargo, varios estudios han mostrado que el tratamiento médico es una alternativa segura, efectiva y aceptable para el tratamiento del aborto espontáneo incluyendo la gestación anembrionada (huevo huero) y el aborto diferido en mujeres de 12 semanas o menos de gestación <sup>(501)</sup>.

Tanto 800µg de misoprostol oral como vaginal son opciones altamente efectivas y aceptables para el tratamiento de la pérdida fetal temprana, pero el tiempo medio de expulsión es más corto en la vía vaginal <sup>(502)</sup>.

El misoprostol sublingual también es efectivo, pero aparecen más efectos secundarios usando la misma dosis <sup>(503)</sup>. Sin embargo, una dosis más baja de 600µg consigue una eficacia similar del 86% <sup>(504)</sup>.

Existen diferentes pautas posibles de tratamiento:

- 800 µg de misoprostol vaginal cada 24 horas, con un máximo de 2 dosis; pauta que alcanza una eficacia del 80% <sup>(505)</sup> al 89% <sup>(505-507)</sup>.
- 600 µg de misoprostol vaginal, hasta 2 dosis, con 48 horas de diferencia; con una eficacia del 83% en la primera dosis <sup>(508)</sup>.
- 400 µg de misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 3 dosis; eficacia del 83% <sup>(509)</sup>.
- 400 µg de misoprostol oral cada 4 horas, hasta 3 dosis; alcanzando una eficacia del 51% <sup>(510)</sup>.
- 800 µg de misoprostol vaginal administrado cada 3 horas, con un máximo de 3 dosis; eficacia del 86% <sup>(511)</sup>.
- 600 µg de misoprostol sublingual cada 3 horas, hasta 2 dosis; 86% de éxito <sup>(511)</sup>.

Las pacientes deberían ser revisadas al cabo de 7-14 días, puesto que puede ser necesario ese tiempo para que el tratamiento sea efectivo; (habitualmente se usa la ecografía para confirmar el aborto completo).

Las contraindicaciones para aplicar el tratamiento médico incluyen la enfermedad inflamatoria pélvica o sepsis, inestabilidad hemodinámica o shock, alergia al misoprostol, trastorno de la coagulación conocido, terapia anticoagulante concomitante, y sospecha o confirmación de embarazo ectópico o molar.

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

Al igual que puede suceder en el aborto médico, también aquí pueden aparecer efectos secundarios como sangrado, dolor, calambres, náuseas, vómitos y fiebre <sup>(512)</sup>.

### **3.2.6. Tratamiento médico del aborto incompleto:**

Una dosis única de 600 µg de misoprostol oral ha mostrado ser tan efectiva como el legrado-aspiración para el tratamiento del aborto incompleto, con una tasa de evacuación completa del 95-99% después de 1-2 semanas de seguimiento <sup>(513-516)</sup>.

El uso de una dosis doble incrementa la tasa de efectos secundarios sin beneficios clínicos.

Comparado con la evacuación quirúrgica (legrado-aspiración), no hay una diferencia significativa en la tasa de infección o hemorragia <sup>(517)</sup>.

Existen muchos estudios sobre este apartado; dependiendo del ensayo, la tasa de éxito varía desde el 66% al 100% usando diferentes dosis. A continuación exponemos un listado de estudios sobre el tratamiento del aborto incompleto con misoprostol, ordenados de forma ascendente según la tasa de éxito (entendiéndolo como confirmación de aborto completo):

Primer autor	Dosis misop. (µg) vía y pauta	Tasa de éxito (%)	Tiempo máx. para éxito (h.)	Comparación
De Jonge, 1995 <sup>(518)</sup>	400 oral	13%	12h	Legrado 97%
Chung, 1995 <sup>(519)</sup>	400 oral cada 4 h. (máx. 3 dosis)	62%	≤24h	
Pang, 2001 <sup>(520)</sup>	800 oral/vaginal cada 4 h (máx. 2 dosis)	64%/61%	≤24h	
Blanchard, 2004 <sup>(521)</sup>	600 oral/ 600 oral cada 4h X 2 dosis	66%/70%	14 días	
Chung, 1997 <sup>(522)</sup>	1200 oral dividido en 3 dosis a lo largo de 24 h, repetido al 2º día si es necesario	66%	14 días	
Trinder, 2006 <sup>(523)</sup>	800 vaginal	71%	8h	Conducta expectante 75% Legrado 97%
Shelley, 2005 <sup>(524)</sup>	400 vaginal, repetido a las 4-6h	80%	10-14 días	Conducta expectante 86% Legrado 100%
Pandian, 2001 <sup>(525)</sup>	600 oral, después 400 oral/2h máx. 2 dosis	85%	¿Varías horas?	
Blohm, 2005 <sup>(526)</sup>	400 vaginal, monodosis	88%	>14 días	Placebo 60%
Gronlund, 2002 <sup>(527)</sup>	400 vaginal	90%	14 días	Conducta expectante 82% Legrado 97%
Moodliar, 2005 <sup>(528)</sup>	600 vaginal/24h, máx 2 dosis	92%	8 días	Legrado 100%
Zhang, 2005 <sup>(529)</sup>	800 vaginal/48 h, máx. 2 dosis	93%	7 días	Legrado 97%
Demetroulis, 2001 <sup>(530)</sup>	800 vaginal	93%	8-10h	Legrado 100%
Sahin, 2001 <sup>(531)</sup>	200 vaginal, después 200 oral 4 veces/día, máx. 5 días	93%	14 días	Legrado 100%
Ngoc, 2004 <sup>(532)</sup>	600 oral/4 h, máx. 2 dosis	94%	9 días	
Weeks, 2005 <sup>(533)</sup>	600 oral	96%	>14 días	Legrado 92%
Shwekerela, 2007 <sup>(534)</sup>	600 oral	99%	>14 días	Legrado 100%
Ngai, 2001 <sup>(535)</sup>	400 vaginal/48h/3 dosis	100%	43 días	Conducta expectante 80%
Bagratee, 2004 <sup>(536)</sup>	600 vaginal/24h, 2 dosis	100%	6 días	Placebo 86%
Dao, 2007 <sup>(514)</sup>	600 oral	94.5%	7 días	Legrado 99.1%
Bique, 2007 <sup>(537)</sup>	600 oral	91%	7 días	Legrado 100%

El misoprostol ha sido recientemente incorporado a la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud para esta indicación. El régimen recomendado es una dosis única de 600 µg de misoprostol oral para pacientes con un tamaño uterino equivalente a 12 semanas o menos de gestación <sup>(538)</sup>.

### **3.2.7. Muerte fetal intraútero:**

Hay una gran variedad de regímenes clínicamente efectivos del misoprostol para inducir el trabajo de parto tras una muerte fetal intrauterina en el segundo o tercer trimestre.

La dosis requerida de misoprostol no sólo disminuye conforme aumenta la edad gestacional, sino que también se ha visto que es más baja en aquellas mujeres en las que el feto ha muerto intraútero <sup>(539)</sup>.

Entre las vías de administración vaginal, sublingual y oral, el misoprostol sublingual tiene el intervalo de inducción de la expulsión más corto <sup>(540)</sup>.

El misoprostol oral (400µg) actúa más rápidamente que el misoprostol vaginal (200µg), pero tiene más efectos secundarios <sup>(541)</sup>.

En todos los casos, se completa la expulsión en las primeras 48 horas.

Se recomienda la vía vaginal por tener menos efectos adversos.

Como resultado del aumento de la sensibilidad uterina a las prostaglandinas a lo largo del embarazo, las dosis recomendadas varían según la edad gestacional <sup>(542)</sup>.

Entre las 13 a 17 semanas de gestación se requieren 200 µg de misoprostol vaginal cada 6 horas (máximo 4 dosis), entre las 18-26 semanas: 100 µg vaginal cada 6 horas (4 dosis máximo), y 25-50 µg cada 4 horas con un máximo de 6 dosis cuando la edad gestacional supera las 27 semanas. Si la primera dosis no produce contracciones efectivas, se puede doblar la segunda dosis <sup>(542)</sup>.

Debido al riesgo de rotura uterina, se recomienda que las pacientes con una cicatriz uterina reciban dosis menores, y no se doble en el caso de que no haya respuesta inicial.

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

La inducción del trabajo de parto se puede conseguir por muchos métodos médicos y mecánicos.

La dinoprostona vaginal (prostaglandina E2) es actualmente el método gold standard para la maduración cervical y la inducción del parto, aunque el misoprostol ha sido empleado como alternativa desde 1987.

Comparado con placebo, el misoprostol produce una maduración cervical previa a la inducción con oxitocina <sup>(543,544)</sup>.

Cuando se emplea para la maduración cervical, el misoprostol se puede administrar oral, sublingual o vaginal, aunque hay más evidencia de los regímenes vaginales <sup>(545,546)</sup>.

Una pauta frecuentemente utilizada es 25 µg administrados vaginalmente cada 4 horas con un máximo de 6 dosis (150 µg) <sup>(547)</sup>. Las dosis se aplazan si aparecen contracciones cada 4 minutos.

Se evalúa el estado fetal mediante monitorización del corazón fetal 20 minutos antes de administrar el misoprostol, y durante 4 horas después de cada dosis.

El misoprostol también ha mostrado ser efectivo para la inducción del trabajo de parto con un feto viable <sup>(548,549)</sup>.

Se hizo una revisión de ensayos controlados comparando el misoprostol vaginal con placebo, oxitocina o prostaglandina E2 para la maduración cervical o la inducción del parto de un feto vivo en el tercer trimestre <sup>(547)</sup>, y en ella se observó que el misoprostol vaginal fue más efectivo que la prostaglandina E2 o la oxitocina en la inducción del parto vaginal en las primeras 24 horas. Sin embargo, el desarrollo de hiperestimulación uterina con cambios asociados en la monitorización fetal fue más frecuente en el grupo de mujeres que recibieron misoprostol. La tasa de cesáreas tuvo una interpretación controvertida en el grupo del misoprostol, apreciándose una tendencia a la disminución del número de cesáreas por fracaso de inducción o parto estacionado, pero por otro lado un aumento por causa de riesgo de pérdida del bienestar fetal. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad neonatal o materna entre las mujeres que recibieron misoprostol y aquellas a las que se les administró prostaglandina E2 u oxitocina, no obstante, la mayoría de los estudios se han infravalorado para esta variable.

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

Pues bien, al igual que sucede para la maduración cervical, se ha visto que dosis de 25 µg de misoprostol aplicados de forma intravaginal cada 4 horas y con un máximo de 6 aplicaciones es clínicamente efectiva para la inducción del parto a la vez que implica una menor cantidad de complicaciones y efectos adversos en el parto <sup>(550)</sup>.

Un Comité de Opinión tan relevante como es la American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), equivalente a la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en España, apoya el uso de misoprostol como agente inductor del parto con las siguientes recomendaciones <sup>(551)</sup>:

- La dosis inicial no debe exceder los 25 µg.
- Las dosis no se deben administrar con intervalos menores de 3-6 horas.
- No se debe iniciar la infusión de oxitocina hasta después de pasadas 4 horas de la última dosis de misoprostol.
- No se debe emplear misoprostol en mujeres con cesárea anterior o cirugía uterina previa, ya que se ha estimado que el riesgo de rotura uterina es del 6-12% <sup>(552,553)</sup>.

### **3.2.9. Prevención de la hemorragia postparto:**

El misoprostol ha sido utilizado tanto para la prevención como para el tratamiento de la hemorragia postparto por sus propiedades uterotónicas.

Varios ensayos controlados randomizados <sup>(554,555)</sup> han examinado el uso del misoprostol como un agente para la prevención de la hemorragia postparto. Pues bien, hay insuficientes datos para apoyar el empleo del misoprostol como una medida preventiva primaria para la hemorragia postparto cuando los uterotónicos convencionales (tales como la oxitocina y/o metilergotamina) están disponibles <sup>(446, 556)</sup>.

Así pues, la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente recomienda el uso de la oxitocina antes que el misoprostol para la prevención de la hemorragia postparto como parte del manejo activo del tercer estado del trabajo de parto <sup>(557)</sup>. Sin embargo, recomiendan utilizar tanto oxitocina como misoprostol en aquellos lugares donde no se practica el manejo activo o no hay ayudantes al parto cualificados.

La dosis recomendada por el Bellagio expert group es una dosis única de 600 µg de misoprostol oral o sublingual <sup>(558)</sup>. No se debe repetir la dosis durante 2 horas.

### **3.2.10. Tratamiento de la hemorragia postparto:**

No se ha demostrado aún que el misoprostol sea mejor que la oxitocina o ergotamina para el tratamiento de la hemorragia postparto <sup>(559)</sup>. Sin embargo, supone una importante opción para tal fin cuando no se dispone de los otros agentes o éstos fracasan.

Un estudio descriptivo mostró que 1000 µg de misoprostol administrados vía rectal a pacientes que no respondieron a la oxitocina o ergotamina, consiguieron controlar la hemorragia postparto en 3 minutos <sup>(560)</sup>. No obstante, se precisan estudios más consistentes con diseños randomizados.

El Bellagio expert group recomienda 600 µg de misoprostol oral o sublingual para el tratamiento de la hemorragia postparto, pero no como primera línea de tratamiento <sup>(561)</sup>. De nuevo recomiendan que la segunda dosis no se repita antes de las 2 horas.

### **3.2.11. Maduración cervical antes de otros procedimientos:**

Se ha estudiado la maduración cervical previa a otros procedimientos ginecológicos en mujeres no embarazadas incluyendo la histeroscopia, biopsia endometrial y la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU).

De forma similar a la maduración cervical para abortos quirúrgicos, el objetivo del uso del misoprostol en este apartado es prevenir las complicaciones de la dilatación mecánica tales como laceraciones cervicales, perforaciones uterinas y formación de falsas vías <sup>(562)</sup>.

Un meta-análisis de 10 estudios concluyó que el misoprostol consigue mayores dilataciones preoperatorias, reduce la necesidad de dilataciones adicionales y disminuye los porcentajes de laceraciones cervicales en mujeres en edad premenopáusica <sup>(563)</sup>. Los mayores beneficios fueron vistos en mujeres nulíparas y con la histeroscopia quirúrgica. Por otro lado, las mujeres tratadas con misoprostol tuvieron mayores porcentajes de sangrados vaginales transitorios, calambres y fiebre durante el preoperatorio. .

Para mujeres peri- y post- menopáusicas y mujeres tratadas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, los datos son contradictorios y la mayoría de los estudios no muestran un beneficio del misoprostol (564-567). Posiblemente la acción del misoprostol en el cuello del útero puede requerir estrógenos endógenos. No se sabe si un régimen de dosis más intensivo afectaría al cérvix postmenopáusico (563).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Bellagio expert group recomiendan 400 µg de misoprostol vaginal o sublingual 3 horas antes de los procedimientos transervicales (477,568).

### **3.2.12. “Uso compasivo del misoprostol”:**

En nuestro medio, el uso del misoprostol está sujeto a una problemática legal, puesto que la mayoría de las agencias del medicamento de los países desarrollados han aprobado su uso, exclusivamente, para la prevención del ulcus gástrico.

Como consecuencia, el empleo del mismo como tratamiento médico del aborto espontáneo no está reseñado en el prospecto del medicamento, por lo que sólo se puede prescribir como medicamento de uso compasivo.

Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, la utilización del misoprostol como tratamiento para el aborto espontáneo, adecuadamente protocolizado, deberá realizarse según el procedimiento que figura en dicho Real Decreto y donde se especifica que es necesaria: la autorización de la Dirección del Centro, un informe clínico de la paciente y un consentimiento informado de ésta para el medicamento en cuestión, en este caso el misoprostol.

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

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

De momento no ha sido autorizado para maduración del cuello uterino en abortos espontáneos previa a su evacuación, ni para el tratamiento médico del aborto espontáneo,

por lo que en estos casos, si existe necesidad de utilizarlos, tendremos que hacerlo como medicamento de “uso compasivo”.

La Food and Drug Administration de los Estados Unidos dice lo siguiente al respecto: “La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen drogas...legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente a aquella para la cual la droga fue probada, él está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y de sus efectos” (569).

En este sentido se debe comunicar a la paciente que se está usando el misoprostol con el debido consentimiento por parte de las autoridades sanitarias para otras muchas indicaciones en Ginecología y Obstetricia y que tenemos sobrada experiencia en sus efectos tanto beneficiosos como secundarios.

En definitiva, como vemos, el misoprostol tiene muchas aplicaciones en la práctica de la Obstetricia y Ginecología. Su uso “fuera de etiqueta” para varias de estas indicaciones ya ha sido aprobado en la lista modelo de medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en una amplia evidencia médica (Tabla 11).

No obstante, es preciso continuar trabajando para definir mejor las aplicaciones del misoprostol en muchas áreas.

En cualquier caso, dado su bajo coste y fácil uso, el misoprostol tiene un gran potencial para mejorar la salud mundial de la mujer.

#### 4. MOTIVO DE LA TESIS Y UTILIDAD PRÁCTICA

Las pérdidas reproductivas precoces constituyen prácticamente la condición médica experimentada con más frecuencia en el mundo. Hasta un 15% de los embarazos reconocidos fracasan, y una de cada cuatro mujeres experimentará un aborto espontáneo en algún momento de su vida <sup>(570)</sup>.

Dada su gran frecuencia, el aborto espontáneo constituye una grave preocupación de salud pública, además, porque su falta de tratamiento adecuado puede provocar una alta morbilidad e incluso muerte.

El tratamiento del aborto espontáneo recomendado por la mejor evidencia científica hasta la fecha es la evacuación uterina mediante legrado-aspiración. De no estar disponible, o en caso de no contar con profesionales entrenados en su uso, también se puede utilizar el legrado evacuador que se realiza con legra (legrado-curetaje) <sup>(571)</sup>.

Pero el manejo quirúrgico del aborto espontáneo no está exento de complicaciones y fracasos; además, consume importantes recursos hospitalarios, con un alto costo económico para el sector público.

Se hace necesario, por tanto, que los servicios busquen la forma de ofrecer más opciones de tratamiento, con menores riesgos y costos reducidos, manteniendo la misma eficiencia y dando mayor confort para la mujer <sup>(572)</sup>, en un contexto de servicios de calidad.

El atractivo de los métodos clínicos para la evacuación del aborto espontáneo, es justamente que ofrecen la posibilidad de cumplir con estos requisitos <sup>(573)</sup>.

Se estima que el costo del manejo quirúrgico es más del doble que utilizando misoprostol, sin contar el costo indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes <sup>(572,574)</sup>.

Además, en el momento actual, la medicina pretende ser lo menos intervencionista posible, de ahí que en el tratamiento del aborto espontáneo se intente desarrollar nuevos enfoques distintos al del tratamiento quirúrgico.

A lo largo de estos últimos años un gran número de países en vías de desarrollo está utilizando el tratamiento médico del aborto espontáneo con misoprostol, (también llamado tratamiento farmacológico), debido, en gran medida, a la falta de recursos humanos y materiales existentes.

En una encuesta aplicada en tres países acerca del uso del misoprostol, los médicos respondieron que lo usaban para la evacuación uterina en abortos retenidos hasta en un 57% <sup>(575)</sup>.

Esta práctica clínica se está extendiendo a una cantidad importante de países, incluso desarrollados, debido a la importante reducción de costes y de complicaciones que implica.

Su popularidad se explica por ser un fármaco barato, de fácil uso, estable a la temperatura ambiental y efectivo para provocar contracciones uterinas, actuando sobre el miometrio a cualquier edad gestacional.

Además, el misoprostol tiene la potencialidad de facilitar ampliamente el acceso al tratamiento y puede ser un enorme alivio para servicios de tercer nivel, hoy sobrecargados con la atención de numerosos casos de aborto espontáneo, que pudieran ser tratados con misoprostol en servicios básicos de salud.

De esta forma sería posible reducir enormemente los costos para los servicios y permitir que la mujer no se separe de su familia, además de evitar las complicaciones que se observan con el tratamiento quirúrgico.

Numerosos estudios han sido publicados sobre este tema, utilizando gran variedad de dosis, vías de administración y períodos de espera para definir el éxito del tratamiento médico.

Es importante mencionar por último que, hasta ahora, el uso de misoprostol para el tratamiento del aborto retenido no está aprobado en ningún país (sí para el aborto incompleto). Sin embargo, las evidencias existentes son suficientes como para recomendar su uso en los casos apropiados, sabiendo que esta indicación no está registrada en su ficha técnica y por ello, sólo se puede prescribir como medicamento de “uso compasivo”.

***Uso compasivo:*** *al tratarse de de un fármaco con otra indicación, los médicos que quieran administrarlo deben someterse a un trámite burocrático, denominado uso compasivo, y solicitar permiso al Ministerio de Sanidad justificando el motivo de su petición.*

Así pues, el objetivo de la tesis es, realizar un análisis descriptivo de los dos tipos de tratamiento del aborto espontáneo (médico: misoprostol; y quirúrgico: legrado) para poner de manifiesto la tasa de éxito y el grado de aceptabilidad de las pacientes en cada uno de ellos.

Por ello, a través de esta tesis, pretendemos establecer un protocolo de tratamiento médico del aborto espontáneo con misoprostol, destinado a facilitar y unificar la actuación médica, buscando siempre la seguridad en nuestras actuaciones y promoviendo aquellos cambios orientados a mejorar la calidad asistencial y confort para la paciente; cuyas consecuencias directas repercutirán en la morbilidad de la mujer, la estancia hospitalaria y por consiguiente, en el gasto sanitario.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

#### 1.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es de tipo observacional, prospectivo.

#### 1.2 OBJETIVOS

##### A) OBJETIVO FUNDAMENTAL

Realizar un análisis descriptivo de los dos grupos de tratamiento (médico: misoprostol vaginal; y quirúrgico: legrado) para poner de manifiesto la tasa de éxito y el grado de satisfacción de las pacientes en cada uno de ellos.

##### B) OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar posibles variables que pudieran estar relacionadas con la tasa de éxito y el grado de satisfacción con el tratamiento recibido.

Tras la observación de los objetivos descritos, podremos:

- Determinar si la incorporación del tratamiento médico con misoprostol vaginal para el aborto espontáneo, como alternativa al tratamiento quirúrgico clásico existente (legrado), permite alguna mejoría clínica, con un buen grado de aceptabilidad por parte de la paciente, que se traduzca en reducir el gasto sanitario.
- Ser capaces de definir el perfil ideal de candidata para el tratamiento médico de las pérdidas reproductivas precoces.

## 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 2.1 POBLACIÓN OBJETIVO

La población objetivo del estudio estará compuesta por aquellas pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, son diagnosticadas de aborto espontáneo del primer trimestre, ya sea del tipo de aborto incompleto, aborto diferido, huevo huero o aborto en curso, y reciben tratamiento médico o quirúrgico, desde Febrero de 2009 hasta Febrero de 2010.

### 2.2 POBLACIÓN DEL ENSAYO

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

#### 2.2.1 Criterios de inclusión para el tratamiento médico:

- Aborto diferido: con una longitud cráneo-caudal (LCC) hasta 40 mm (que corresponde a 10 semanas de gestación).
- Huevo huero: hasta un tamaño del saco gestacional de 45 mm.
- Aborto incompleto: con un tamaño uterino hasta 12 semanas y un grosor endometrial (GE) >15mm
- Aborto en curso: mismas condiciones.

#### 2.2.2 Criterios de exclusión para el tratamiento médico:

- Hemoglobina < 9gr/dl.
- Trombopenia < 100.000
- Paciente hemodinámicamente inestable.
- Alergia a misoprostol o a alguna otra prostaglandina.
- Fiebre, sospecha de endometritis.
- Aborto provocado.

- Aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante.
- Sospecha de gestación molar.
- Fracaso del tratamiento médico con misoprostol.
- Causas personales.

Como **criterio de éxito del tratamiento médico** (diagnóstico de aborto completo), establecemos la presencia de un endometrio homogéneo con un grosor ~~de~~ <sup>menor</sup> 15 mm en el examen ecográfico llevado a cabo en la 2ª visita (al 8º día de inicio del tratamiento).

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

#### **3.1 MUESTRA**

Con el tamaño de muestra recogido (n= 248), hemos asumido un nivel de confianza del 95% y un error máximo del 6% para la estimación de los parámetros principales.

#### **3.2 MUESTREO**

Se incluyeron de forma consecutiva todas la pacientes que fueron diagnosticadas de aborto espontáneo del primer trimestre en el Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga durante el período de estudio y recibieron tratamiento (médico o quirúrgico), cumpliendo, en el caso del tratamiento médico, los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos.

#### **3.3 MARCO DEL ESTUDIO**

El estudio se diseñó en el año 2008, y se desarrolló entre Febrero del 2009 y Febrero del 2010, sobre una población total de 12.042 pacientes que fueron asistidas en las Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, de las cuales, 248 fueron incluidas en nuestro estudio.

#### **3.4 FASE DE SELECCIÓN**

##### **3.4.1 Diagnóstico de aborto espontáneo:**

- Se realizó una historia obstétrica completa y anamnesis detallada de todas las gestantes del primer trimestre que acudieron al Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Virgen de la Victoria.
- Medición de las constantes vitales.
- Se realizó una exploración física con espéculo vaginal de la paciente, previamente colocada en posición ginecológica, valorando la presencia o no de sangrado, y en caso de que sí lo hubiera, la cuantía del mismo.

- A continuación se practicó un tacto bimanual combinado, para orientarnos sobre la posición uterina (en ante-retroversión o posición indiferente) y el grado de permeabilidad cervical.
- Ecografía transvaginal, para establecer el diagnóstico de aborto espontáneo, definiendo el subtipo en concreto (aborto incompleto, aborto diferido o gestación anembrionada), así como determinando la medida de la longitud endometrial, del CRL o del diámetro máximo del saco gestacional respectivamente.
- Control analítico de urgencias, que incluye: un hemograma con fórmula y recuento, bioquímica y coagulación básica para descartar signos de infección y valoración del estado general de la paciente. También se solicita el grupo sanguíneo y Rh, para detectar a las pacientes Rh negativas a las que administrar la Gamma-globulina anti D.

### 3.4.2 Inclusión en el estudio:

Una vez establecido el diagnóstico de aborto espontáneo, se procedió a:

- Valoración de los criterios de inclusión y exclusión del tratamiento médico.
  - Si no los cumplía, no se le ofertaba a la paciente la posibilidad de tratamiento médico, siendo el legrado el tratamiento establecido.
  - Si los cumplía, se le ofertaba las dos posibilidades de tratamiento (médico y quirúrgico), siendo la paciente la que elegía la opción terapéutica según sus motivaciones particulares (psicológicas, sociales o laborales).
- Obtención del Consentimiento Informado para el tratamiento elegido.
- Rellenar el protocolo de datos de inclusión en el estudio.

Tras la introducción de las pacientes en un grupo (tratamiento con misoprostol o legrado), se pasa a la realización de la pauta terapéutica indicada.

### 3.4.3 Técnica de administración del tratamiento:

#### 3.4.3.1 Grupo 1. TRATAMIENTO MÉDICO



Corresponde a aquellas pacientes en las que se realiza tratamiento médico con misoprostol vaginal.

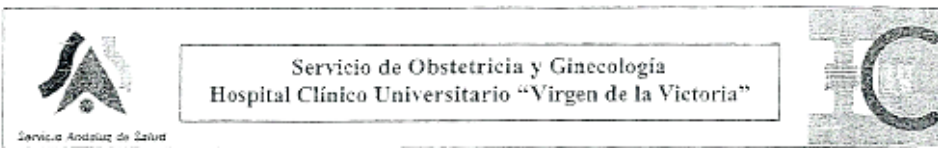
La medicación empleada es Cytotec® (misoprostol) en comprimidos de 200 µg. La caja de 40 comprimidos vale 10,45 € por lo que cada comprimido tiene un precio de 0,26 €

A) Protocolo del tratamiento médico:

- El protocolo de tratamiento es simple y requiere solo de dos consultas externas. En la primera consulta se debe realizar un examen físico general y ginecológico, para precisar el diagnóstico de aborto espontáneo y que éste cumple los criterios de inclusión para el tratamiento con misoprostol anteriormente expuestos.
- Dar información sobre la vía de administración del misoprostol, los posibles efectos secundarios o el pequeño riesgo de que queden restos en cuyo caso será necesario realizar legrado-aspiración. Es importante explicar que la expulsión de los restos puede ocurrir en horas o días subsiguientes, y que puede sangrar más que una menstruación normal, durante 3 ó 4 días, y continuar con un manchado durante dos semanas o más.
- Recomendar algún analgésico para que tome de forma concomitante con el misoprostol y así minimizar el dolor en hipogastrio, que es un efecto secundario frecuente.
- Programar una visita de control una semana después de la administración del misoprostol, para confirmar el éxito o no del tratamiento.
- Garantizar que la paciente será atendida de inmediato, en caso de que presente cualquier emergencia, o tenga cualquier duda durante el período entre el tratamiento y la consulta de control.

- B) Hoja de Consentimiento Informado para uso compasivo del misoprostol. (incluye información clínica específica):

	<p>Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria"</p>	
<p>Etiqueta de la paciente</p>		
<p><b>DOCUMENTO DE INFORMACION CLINICA ESPECIFICA PARA EL TRATAMIENTO MEDICO DEL ABORTO</b></p>		
<p>El Dr. D. _____ Le ha informado de la posibilidad de realizar un tratamiento médico del aborto, con la finalidad de expulsar los restos del embarazo que quedan retenidos, sin tener que realizar un legrado.</p>		
<p>1. El tratamiento del aborto tiene como objeto extraer los restos del embarazo que quedan retenidos dentro del útero. La forma habitual de hacerlo es una intervención quirúrgica, bajo anestesia en quirófano, y se denomina Legrado. En los últimos años se ha desarrollado una nueva forma de tratamiento mediante comprimidos, que consigue evacuar el contenido del útero completamente hasta en un 80-90% de los casos. Sólo un pequeño porcentaje de mujeres necesitarán legrado (10-20%). El tratamiento consiste en colocar unos comprimidos en el fondo de la vagina, que tienen la propiedad de provocar contracciones. Estas contracciones son las que hacen que los restos del embarazo se expulsan al exterior. Es posible que en las horas siguientes a su colocación se noten ciertas molestias en el bajo vientre, parecidas al dolor de regla. Estas molestias son el reflejo de las contracciones que provocan los comprimidos, y por lo tanto, signo de que están haciendo efectos. Para combatir estas molestias puede usar cualquier calmante como Ibuprofeno 600, Paracetamol 500, Metamizol 525, etc. Cuando se expulsan los restos del embarazo se produce una hemorragia que puede ser mayor que una regla normal. No hay que alarmarse, porque suele parar al poco tiempo. Si el sangrado es abundante y no cede en unas horas, debe acudir al Servicio de Urgencias. De todas formas, ésta es una complicación rara, puesto que sólo ocurre en uno de cada 100 casos. Después de expulsar los restos del embarazo se puede seguir manchando durante unos cuantos días más. Pasada una semana del inicio del tratamiento realizaremos una ecografía para comprobar si el útero ha quedado completamente vacío (salvo que no lo necesite por quedar pocos restos en el útero).</p>		
<p>2. Los efectos secundarios del tratamiento pueden ser hemorragia e infección pélvica (&lt;1%), fiebre (2,5%), náuseas, vómitos dolor abdominal leve a severo.</p>		
<p>3. Seguir el tratamiento con los comprimidos, no significa renunciar al tratamiento tradicional del legrado. Si en cualquier momento desea abandonarlo, no dude en ponerse en contacto con nosotros.</p>		



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria"

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE USO COMPASIVO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO**

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_

Declaro que:-

La Dra/Dr. \_\_\_\_\_, como médico especialista en Obstetricia y Ginecología, en presencia del testigo D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_

Con DNI \_\_\_\_\_, me comunica la posibilidad de recibir el medicamento Cytotec® (Misoprostol):

El diagnóstico de la paciente es de \_\_\_\_\_

Se me informa del tipo de medicación, su mecanismo de acción, de los riesgos y beneficios que puedo obtener y la alternativa de otros tratamientos.

Soy consciente de que la medicación no está autorizada para esta indicación y de que, aunque se ha usado ampliamente, puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. Asumo su presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de mi situación clínica.

El recibir la medicación es voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento en el lo estime adecuado. Así mismo reconozco que en este momento se me entrega copia del documento de información clínica específica.

El Testigo \_\_\_\_\_ El Médico \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ La paciente (o representante legal) \_\_\_\_\_

**CONFORMIDAD DEL DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL**

El director Médico del hospital "Virgen de la Victoria" de Málaga

**Certifica:**

Que he aceptado la propuesta realizada por la Dra/Dr \_\_\_\_\_ para que sea utilizado en este centro un tratamiento de emergencias. Que este tratamiento se realizará de acuerdo con las normas establecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Uso Compasivo y deberá ser aprobado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Que igualmente se guardarán las normas éticas para el tratamiento.

Fdo. El Director Médico

**Uso compasivo:** al tratarse de de un fármaco con otra indicación, los médicos que quieran administrarlo deben someterse a un trámite burocrático, denominado uso compasivo, y solicitar permiso al Ministerio de Sanidad justificando el motivo de su petición.

*La Food and Drug Administration de los Estados Unidos dice lo siguiente al respecto: “La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen drogas...legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente a aquella para la cual la droga fue probada, él está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y de sus efectos” (580).*

C) Instrucciones para Urgencias:

1ª CONSULTA:

- Cursar hemograma urgente, pruebas de coagulación y Grupo Sanguíneo-Rh.
- Si Rh negativo: Administrar Gammaglobulina Anti D.
- Firmar (paciente, médico y testigo) el Consentimiento Informado para el Tratamiento Médico con misoprostol.
- Cursar RECETA MÉDICA DE CYTOTEC para Farmacia, acompañada de Consentimiento Informado firmado.

*(Desde las 22 horas hasta las 8 horas, se entregará a la paciente la medicación que hay disponible en Urgencias, pero se dejará rellena la receta médica para cursarla por la mañana y devolver a Urgencias el Cytotec empleado).*

- Entregar a la paciente:
  - o La medicación (8 comprimidos de Cytotec de 200 µg).
  - o Hoja de RECOMENDACIONES GENERALES TRAS EL TRATAMIENTO MÉDICO EVACUADOR DEL ÚTERO EN ABORTOS ESPONTÁNEOS DEL PRIMER TRIMESTRE.
- Citar a la paciente a los 8 días para revisión (a las 9 horas de la mañana y en ayunas).

El que venga en ayunas tiene por objeto poder realizar en el mismo día un legrado en el caso de que el misoprostol no haya sido efectivo, queden restos ovulares intraútero y por tanto tengamos que completar el tratamiento.

D) Hoja de recomendaciones generales para la paciente en la 1ª visita:

Se le entrega documento donde se especifica la pauta de administración y consideraciones del tratamiento a tener en cuenta.

**SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO “VIRGEN DE LA VICTORIA”**

**RECOMENDACIONES GENERALES TRAS EL TRATAMIENTO MÉDICO  
EVACUADOR DEL ÚTERO EN ABORTOS ESPONTÁNEOS DEL PRIMER  
TRIMESTRE**

**PAUTA DE ADMINISTRACIÓN:**

- **Misoprostol** 800 mcg (4 comprimidos) vía vaginal el primer día.  
Al día siguiente, repetir misma dosis (4 comprimidos vaginales) a la misma hora.  
Para facilitar posología, humedecer previamente los comprimidos, y permanecer en reposo 1-2 horas.
- **Ibuprofeno** 600 mg o **Enantyum** 25 mg vía oral cada 8 horas desde inicio del tratamiento con misoprostol, hasta completar 4-5 días.  
Si tiene problemas gástricos, acompañar la toma de Ibuprofeno o Enantyum con un protector gástrico (**Omeprazol** 20 mg /12 horas).
- Si alergia a AINEs, puede tomar **Nolotil** o **Paracetamol** 650 mg cada 8 horas

Tras poner primera dosis de misoprostol vaginal deberá permanecer en domicilio en reposo relativo, 24–48 h, ya que puede producirse hemorragia y/o dolor, aunque no siempre. Existe una variabilidad individual muy grande.

Lo más frecuente es presentar sangrado mayor o igual que una regla los primeros días, y continuar manchando en cantidad variable algunos días más. Si el dolor o la hemorragia son muy intensos y no ceden al reposo y tratamiento médico indicado, acudir a Urgencias.

**Regresará para valoración a Urgencias al 8º día de haber iniciado el tratamiento con misoprostol, a las 9:00 horas de la mañana y en ayunas.**

Informar que el índice de tratamientos efectivos es de alrededor del 90 %. En caso de fracaso, el logrado suele ser menos traumático por desprendimiento ovular y dilatación cervical.

Recuerde que el tratamiento que ha tomado puede tener como efectos secundarios diarrea, náuseas, escalofríos y febrícula, pero ceden fácilmente con la medicación prescrita.

Si observa algún síntoma anómalo, tiene dudas o algún problema imprevisto, diríjase a Urgencias si lo cree conveniente.

E) Actuación con las visitas urgentes entre el 1º y 8º día:

- Valoración ginecológica y del estado general: se realizará legrado cuando habiendo confirmado la existencia de restos intracavitarios >15mm, exista dolor que no cede con analgesia hospitalaria o sangrado excesivo.
- En el resto de casos no se realizará legrado y se esperará a la cita para revisión al 8º día.

F) Actuación en la segunda visita (8º día):

- Cursar hemograma urgente.
- Examen clínico.
- Ecografía vaginal.

Si el tratamiento médico no es efectivo (no se visualiza un endometrio homogéneo > 15mm), se habrá de realizar legrado uterino, el cual, salvo que el saco ovular estuviese íntegro, no precisará dilatación cervical ni nueva dosis de prostaglandinas para maduración cervical preoperatoria, y puede llevarse a cabo con una mínima aspiración utilizando cánulas de 3-5 mm.

En el caso de que se establezca el diagnóstico de aborto completo (éxito del tratamiento médico), entregar a la paciente hoja de RECOMENDACIONES GENERALES AL ALTA.

G) Hoja de recomendaciones generales para la paciente al alta, tras diagnóstico de aborto completo en la 2ª visita (al 8º día):

Una vez constatado que el tratamiento con misoprostol ha sido efectivo, se le da a la paciente documento con información e indicaciones a seguir tras el alta.

**SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO “VIRGEN DE LA VICTORIA”**

**RECOMENDACIONES AL ALTA TRAS TRATAMIENTO  
MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO:**

- Recuerde que puede presentar sangrado en cantidad variable durante algunos días.
- Tratamiento durante \_\_\_\_\_ con el hierro \_\_\_\_\_ a la dosis de \_\_\_\_\_.
- Realizar hemograma de control en su Centro de Salud tras completar el tratamiento con hierro.
- Continuar sus revisiones ginecológicas periódicas.

H) Receta médica de Cytotec® (misoprostol) para dispensación por Farmacia del Hospital:

# RECETA MÉDICA

## ESPECIALIDADES DE USO HOSPITALARIO

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ N°SS: \_\_\_\_\_

Diagnóstico

\_\_\_\_\_

### DISPENSAR:

DOSIS PROTOCOLIZADA PARA TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO: CYTOTEC (MISOPROSTOL), 8 COMPRIMIDOS DE 200 MCG.

Dr. \_\_\_\_\_ N° Col. \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_

Firma:

Fecha:

\_\_\_\_\_

Número de unidades Entregadas:	Fecha de entrega:	V° B° Farmacéutico:

### 3.4.3.2 Grupo 2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En el caso de que la paciente vaya a ser tratada con legrado, salvo que éste sea urgente porque la clínica así lo demande (sangrado vaginal continuo y abundante que pueda inestabilizarla hemodinámicamente), se deben cumplir al menos 4 horas de ayuno frente a líquidos y 6 horas frente a sólidos para minimizar el riesgo de complicaciones anestésicas (aspiración).

#### A) Técnica quirúrgica del legrado:

- Valoración ginecológica (especulometría, tacto bimanual y ecografía transvaginal) que nos oriente sobre la histerometría, posición uterina (en ante-retroversión o posición indiferente) y el grado de permeabilidad cervical.
- Para minimizar el traumatismo que se produce debido a la dilatación mecánica así como el riesgo de perforación uterina, primero se hace una preparación-maduración del cérvix administrando dos comprimidos de 200 µg de misoprostol previamente humedecidos vía vaginal 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico.
- Ya en quirófano, después de la inducción anestésica, habitualmente una sedación con propofol, se realiza nuevamente una exploración ginecológica bimanual para determinar el tamaño y posición del útero y evaluar los anejos.
- Preparamos el campo quirúrgico: primero limpiamos vagina y piel adyacente con un desinfectante, y a continuación colocamos paños estériles en ambas piernas, bajo glúteos y sobre abdomen para delimitar el campo de actuación.
- Se realiza sondaje vesical con sonda de un solo uso para vaciar vejiga; así disminuimos el riesgo de lesionarla y también facilitamos la rectificación del útero.
- Se expone y se desinfecta el cérvix y se sujeta el labio anterior con una pinza de garfio de un solo diente. Se tracciona de la pinza hacia fuera para hacer más accesible el útero (con esta maniobra se moviliza hacia abajo y se corrige la posición de ante o retroversión). La mano izquierda se apoya en la sínfisis.
- Se mide la longitud de la cavidad uterina con un histerómetro flexible y, mediante movimientos cuidadosos nos hacemos una idea de la amplitud y la forma de la cavidad uterina.

- Para abrir el canal cervical se utilizan los dilatadores de Hegar. La dilatación se hace de forma cuidadosa, lentamente, en función de la resistencia del canal, comenzando por un tallo de un calibre pequeño (el que admita la permeabilidad cervical), y cambiándolo progresivamente por otro con un número de calibre cada vez mayor. Generalmente es necesario dilatar hasta un tallo 12 de Hegar. Según la posición del útero, los dilatadores se introducen con la curva hacia delante o hacia atrás. Solamente deben dilatar hasta el orificio cervical interno; en cualquier caso no penetrarán más de la longitud medida previamente con el histerómetro.
- Se sostiene la pinza de garfio, de modo que nos permita evaluar la resistencia que ofrece el canal, y proceder lentamente a la dilatación. Si es preciso, se dejará introducido cada dilatador entre medio y un minuto. El dedo meñique de la mano que está introduciendo los dilatadores se coloca contra la región glútea. Sospechamos la existencia de una perforación uterina si se produce una repentina pérdida de resistencia durante la dilatación del canal cervical
- Se puede intentar inicialmente la extracción de tejidos con pinzas de Winter.
- A continuación, el legrado de la cavidad uterina se hace con la legra más grande que podamos introducir sin resistencia. Se realiza de forma sistemática, comenzando a las 12 del reloj y legrado las paredes uterinas en el sentido de las agujas de éste. La legra se debe introducir hasta el fondo uterino y se extrae aplicando la presión adecuada contra la pared. Habitualmente se notan las irregularidades de la cavidad uterina. Para finalizar, se legran los cuernos uterinos y el fondo utilizando una legra pequeña.
- La evacuación de la cavidad uterina también se puede realizar mediante sistema de aspiración con una cánula de Karman flexible, utilizando la cánula del mayor calibre que admita el canal cervical.
- Después del tratamiento quirúrgico, se examina el tejido extraído para confirmar que son restos abortivos, que su cantidad es adecuada y para descartar la presencia de tejido extraño. Enviamos muestra para estudio anatómico-patológico.

B) Hoja de Consentimiento Informado del legrado obstétrico:

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LA VICTORIA"

Cátedra de Obstetricia y Ginecología

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

LEGRADO OBSTETRICO

Doña .....  
(nombre y apellidos de la paciente), de ..... años de edad, con domicilio en .....  
..... y DNI nº .....

Don .....  
(nombre y apellidos), de ..... años de edad con domicilio en .....  
en calidad de ..... (representante legal, familiar o allegado)

DECLARO:

Que los Drs. ....  
(nombre y apellidos de los facultativos que proporcionan la información) me han explicado que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a la realización de un LEGRADO OBSTETRICO.

1. El principal propósito del legrado es limpiar/evacuar la cavidad endometrial de restos ovulares. A veces puede ser necesario un segundo legrado para completar dicha evacuación, sobre todo en los casos de aborto difinido y mola (enfermedad trofoblástica).
2. El legrado diagnóstico precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el facultativo especialista en Anestesiología y Reanimación.
3. El legrado diagnóstico sólo se puede realizar por vía vaginal. La intervención consiste en dilatar, algunas veces, el cuello uterino mediante el efecto de prostaglandinas tópicas cérvico-vaginales, tallos de Laminaria, tallos de Hegar) y extraer los restos ovulares mediante pinzas, legras o cámbulas de aspiración. En algunos casos es necesario la aplicación de un goteo intravenoso de oxitocina.
4. Todo material obtenido será enviado al Servicio de Anatomía Patológica para completar el estudio.
5. Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad, etc.), lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.
6. Las complicaciones de la intervención quirúrgica, por orden de frecuencia, pueden ser:
  - a) Infecciones con posible evolución febril (urinarias, endometritis, salpingitis, etc.)
  - b) Hemorragias con la posible necesidad de transfusión (intra o postoperatoria).
  - c) Perforación del útero
  - d) Persistencia de restos

Por mi situación actual, los facultativos me han explicado que puede aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como: .....

7. Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada, siempre en beneficio de mi salud.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento

### CONSENTO


en que se me realice dicha intervención

En Málaga, a ..... de ..... de .....

Fdo. Facultativo/os

Fdo. Paciente

C) Hoja de Consentimiento Informado de Anestesia:

 <p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD Hospital Virgen de la Victoria Málaga</p>	<b>SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN</b> <b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ANESTESIA</b>
NOMBRE: _____	
FECHA: _____	
INTERVENCIÓN PROPUESTA: _____	
<p>Próximamente Vd. va a ser intervenido/a quirúrgicamente y para ello previamente deberá ser anestesiado/a. La anestesia es un proceso que empieza con el estudio y preparación para la intervención (Preanestesia), continúa con el cuidado y seguimiento en el quirófano (Anestesia) y termina con la restitución al paciente de un nivel de conciencia y de reflejos que le permitan iniciar el período postoperatorio (Recuperación o Despertar).</p>	
<p><b>PREANESTESIA:</b> Consiste en la elaboración de un informe con todos sus datos, exploración, análisis y demás pruebas recogidas en una historia clínica, bien en la consulta si acudiera al hospital de forma ambulatoria o a pie de cama si estuviera ingresado/a. De esta manera el anestesista podrá determinar el grado de riesgo anestésico y adoptará todas aquellas medidas necesarias para evitarlo o mejorarlo. Vd. también podrá evitar riesgos cumpliendo adecuadamente las indicaciones que sobre abandono de hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, etc.) y cumplimiento en la toma de la medicación se le darán en la consulta.</p>	
<p><b>ANESTESIA:</b> Básicamente hay dos tipos de anestesia. Una GENERAL ó total, donde el paciente permanece "dormido" durante toda la intervención estando conectado a aparatos y monitores con los que el anestesista vigila y controla la situación del enfermo de manera continua y otra LOCOREGIONAL ó simplemente local (entre las que incluyen raquiánestesia y la epidural), donde sólo se anestesia la zona próxima a la intervención. Con ninguna de ellas va a sentir dolor siendo competencia del anesthesiologo la elección de la técnica adecuada para cada paciente y cada intervención. Cualquiera de las dos tiene ventajas, inconvenientes así como riesgos asociados, como puede ser el paso del contenido de estómago a la vía respiratoria si no se aguarda el ayuno preceptivo, las reacciones alérgicas a alguno de los fármacos administrados. Este hecho es poco frecuente y los últimos estudios que éstas en sí mismas constituyen un riesgo y además porque no excluirían totalmente la aparición de fenómenos alérgicos posteriores. En algunos casos puede ser necesaria la transfusión de sangre.</p>	
<p><b>RECUPERACIÓN O DESPERTAR POSTANESTÉSICO:</b> Se lleva a cabo en una sala próxima al quirófano, donde se vigilan constantemente las funciones vitales y el conjunto del "despertar" de la anestesia durante un tiempo que asegure un postoperatorio sin incidente. Durante este período puede aparecer vómitos, náuseas y otras molestias de carácter menor. En el caso de las anestesiás locoregionales sentirá hormigueo en la zona anestesiada y en rara ocasión dolor de cabeza. Todo ello habitualmente son problemas de rápida solución. Ocasionalmente algunos pacientes, sea por el tipo de intervención por la gravedad de las enfermedades previas o por complicaciones imprevistas, ingresarán en la Unidad de Reanimación.</p>	
<p>Por lo tanto firme abajo dándonos su consentimiento, si después de leer estas líneas se considera suficientemente informado acerca de lo que supone una anestesia en líneas generales y de forma particular de los riesgos personalizados conociendo tanto el tipo de intervención que Vd. se le va a practicar, como su estado de salud. No dude en preguntarnos durante la consulta cualquier cuestión que quiera aclarar.</p>	
EL PACIENTE	EL MÉDICO
Fdo.: _____	Fdo.: _____


D) Control post-operatorio:

- Control de constantes.
- Control del sangrado vaginal.
- Analgesia, sólo si la demanda la paciente por dolor (Ibuprofeno 600mg/8 horas o paracetamol 650 mg/8 horas si es alérgica a los anti-inflamatorios no esteroideos – AINEs-).

Damos el alta médica a las 12 horas si evoluciona sin incidencias.

Entregamos hoja de recomendaciones generales tras el legrado obstétrico <sup>(576)</sup>.

## E) Recomendaciones generales tras el aborto espontáneo-legrado obstétrico:



SERVICIO PROVINCIAL DE SALUD  
CONSEJERÍA DE SALUD  
HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA  
MÁLAGA

**URGENCIAS DE GINECOLOGÍA**

**RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL ABORTO LEGRADO.**

- Es posible que manche como en una regla normal durante los 15 ó 20 días tras el procedimiento, aunque puede que no manche nada e incluso que manche unos días sí y otros no. En cualquiera de los casos es normal.
- La primera regla normal tras la intervención suele retrasarse, pudiendo aparecer entre los 30 - 50 días próximos y quizá sea más abundante de lo normal.
- Pueden que aparezca unas décimas de fiebre (hasta 38) que desaparecerán en 48 horas. Si no es así, deberá ponerse en contacto con su médico de familia.
- Si presenta las molestias típicas de una regla, puede tomar el analgésico que normalmente utilice.
- Es posible que tenga molestias en los pechos, que suelen ceder por sí solas en pocos días.
- Para prevenir complicaciones se aconseja seguir en los próximos días las siguientes recomendaciones:
  - ✓ Utilice compresas, no tampones.
  - ✓ No realice lavados vaginales internos. Se recomienda ducha diaria, no baño. Puede lavarse la cabeza.
  - ✓ No debe mantener relaciones sexuales con penetración mientras dure el sangrado.
- No haga gimnasia intensa ni ejercicio físico brusco en las primeras semanas
- Mantenga reposo relativo durante 7 u 8 días.
- Si desea volver a quedarse embarazada, es aconsejable esperar que pasen al menos dos ciclos menstruales.
- Si eres Rh negativo, se te administrará la gammaglobulina Anti-D para evitar problemas en posteriores embarazos

**RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS EN EL ABORTO**

- Es normal que paséis por todas las fases de un duelo normal. Primero sentiréis aturdimiento, un choque o incredulidad ante lo que os ha ocurrido para seguidamente entrar en una fase de nostalgia por el bebé perdido, que se puede acompañar de llanto y desesperación.
- No reprimid vuestro dolor, expresadlo, comunicaros vuestros sentimientos, aunque sean negativos en este momento. No sirve de nada reprimir sentimientos y sí puede empeorar la situación.
- No dudéis en consultar todas las dudas que os vayan surgiendo.

A continuación os aconsejamos lecturas y sitios de internet donde podéis encontrar ayuda

- 📖 Johnson, J.M. et al. (2002). ABORTO ESPONTÁNEO. UN LIBRO PARA LOS PADRES. Centering Corporation.
- 📖 Ilse, Sherokee. (2005). BRAZOS VACÍOS. SOBRELLEVANDO EL ABORTO ESPONTÁNEO, EL NACIMIENTO DE UN BEBÉ MUERTO Y LA MUERTE INFANTIL. Ed. Arlene Applebaum
- Superando un aborto. Foro. Disponible en <http://superandounaborto.foroactivo.com/>

## 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 4.1 VARIABLES DEPENDIENTES:

- a) Eficacia del tratamiento médico: variable categórica, según resultado de éxito o fracaso del tratamiento con misoprostol vaginal.
- b) Grado de satisfacción: variable cualitativa, categorizada por muy satisfecha, satisfecha, poco satisfecha o insatisfecha con el tratamiento recibido.
- c) ¿Repetiría el tratamiento?: variable categórica, según respuesta afirmativa o negativa de las pacientes.
- d) ¿Aconsejaría el tratamiento?: variable categórica según afirmación o negación de las pacientes.

### 4.2 VARIABLES INDEPENDIENTES:

- a) En la Tabla 1 se relacionan las variables demográficas y antecedentes personales, y su significado.

Tabla 1. Relación de variables independientes asociadas con aspectos epidemiológicos y antecedentes personales.

Edad	Cuantitativa	Edad en años en el momento del diagnóstico de aborto espontáneo
Grado de estudios	Cualitativa	Nivel de estudios que tiene la paciente categorizado por: no estudios, estudios básicos o estudios universitarios
Nº de embarazos	Cuantitativa	Nº de gestaciones que ha tenido la paciente hasta el momento del diagnóstico de aborto espontáneo, incluyendo la actual
Nº de partos	Cuantitativa	Nº de gestaciones anteriores de la paciente que han finalizado mediante parto vaginal
Nº de cesáreas	Cuantitativa	Nº de gestaciones anteriores de la paciente que han terminado mediante cesárea
Nº de abortos	Cuantitativa	Nº de gestaciones anteriores de la paciente que se han interrumpido espontáneamente
Nº de legrados	Cuantitativa	Nº de abortos previos de la paciente que se han tratado con legrado obstétrico evacuador

- b) En la Tabla 2 se exponen las variables independientes que se relacionan con los datos clínicos y de laboratorio.

Tabla 2. Relación de variables independientes clínicas y de laboratorio.

Edad gestacional		Cuantitativa	Semana de gestación en la que la paciente es diagnosticada de aborto espontáneo
Grupo sanguíneo y Rh		Cualitativa	Clasificación de la sangre de las pacientes de acuerdo con las características presentes o no en la superficie de los hematíes y en el suero de la sangre
Administración de Gamma-globulina Anti D		Cualitativa	Administración o no de Gamma-globulina AntiD según el factor Rh de la paciente sea negativo o positivo respectivamente
Hemoglobina	En 1ª y 2ª visita	Cuantitativa	Cifra de hemoglobina en analítica de 1ª visita (momento del diagnóstico de aborto espontáneo) y 2ª visita (al octavo día para revisión del tratamiento médico)
Hematocrito	En 1ª y 2ª visita	Cuantitativa	Nivel de hematocrito en analítica de 1ª y 2ª visita
Volumen de sangrado	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Volumen del sangrado vaginal objetivado a la exploración física llevada a cabo en la 1ª visita (al diagnóstico de aborto espontáneo), en control entre visitas (cuando la paciente acude antes de su cita para revisión) y en la 2ª visita (al octavo día de iniciar el tratamiento médico para valoración del resultado). Se ha categorizado como: mayor que regla, igual que regla, menor que regla o no sangrado
Diagnóstico ecográfico	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Diagnóstico establecido según la imagen ecográfica observada en la 1ª visita, en control entre visitas o en la 2ª visita. Se ha clasificado como: aborto incompleto, aborto diferido o huevo huero
Aspecto del endometrio	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Características ecográficas que muestra el endometrio en los casos de aborto incompleto en la 1ª visita, en control entre visitas o en la 2ª visita. Hablamos de aspecto homogéneo o heterogéneo
Morfología del saco gestacional	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Regularidad o irregularidad del saco gestacional en los casos de huevo huero diagnosticados en la 1ª visita, en el control entre visitas o en la 2ª visita
Valor numérico de la medición ecográfica	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cuantitativa	Cifra resultante de la medición ecográfica de la longitud endometrial en los casos de aborto incompleto, del CRL en los abortos diferidos o del diámetro del saco gestacional en los huevos hueros. Esto se aplica tanto en la 1ª visita, en el control entre visitas o en la 2ª visita

- c) En la Tabla 3 se muestran las variables independientes relacionadas con la conducta terapéutica.

Tabla 3. Relación de variables independientes asociadas a la conducta terapéutica.

Tratamiento en 1ª visita	Cualitativa	Opción terapéutica establecida en el momento del diagnóstico de aborto espontáneo: tratamiento médico (con misoprostol vaginal) o quirúrgico (legrado)
Causas del legrado en 1ª visita	Cualitativa	Motivo por el que se rechaza el tratamiento médico. Son los criterios de exclusión expuestos anteriormente
Motivo de consulta en control entre visitas	Cualitativa	Causa por la que la paciente acude a Urgencias antes de la 2ª visita prevista. Se ha categorizado por: sangrado abundante, dolor, ansiedad materna, fiebre y otros
¿Continúa el tratamiento médico en el control entre visitas?	Cualitativa	Categoría, según respuesta afirmativa (continúa) o negativa (se abandona el tratamiento con misoprostol y se practica legrado)
Causa del legrado en el control entre visitas	Cualitativa	Motivo por el que se interrumpe el tratamiento con misoprostol antes de la revisión al octavo día. Se ha clasificado como: sangrado muy abundante, paciente hemodinámicamente inestable, fiebre, sospecha de endometritis, ansiedad materna, causas personales, intolerancia al misoprostol y otros

- d) En la Tabla 4 se presentan las variables independientes que se vinculan con los efectos secundarios del misoprostol.

Tabla 4. Variables independientes ligadas a los efectos secundarios del misoprostol

Sangrado vaginal	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cualitativa	Presencia de sangrado vaginal referido por las pacientes cuando se les pregunta por posibles efectos secundarios del misoprostol en el control entre visitas, en la 2ª visita o en la encuesta telefónica que se hace al mes de iniciar el tratamiento
Tipo de sangrado	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cualitativa	Características del sangrado vaginal descrito por las pacientes como efecto asociado al misoprostol. Se clasifican en 3 categorías: mayor que regla, igual que regla o menor que regla
Nº de días de sangrado	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cuantitativa	Estimación por la paciente de la duración en días del sangrado vaginal que ha tenido causado por la medicación
Dolor	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cualitativa	Presencia de dolor en hipogastrio que la paciente correlaciona con el misoprostol
Náuseas	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cualitativa	Presencia de sensación nauseosa que la paciente vincula al misoprostol
Calambres	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cualitativa	Presencia de calambres en bajo vientre que la paciente describe cuando se le interroga sobre posibles efectos secundarios del tratamiento médico
Fiebre	En control entre visitas, 2ª visita y control telefónico al mes	Cualitativa	Presencia de fiebre asociada al misoprostol

- e) En la Tabla 5 se exponen las variables independientes que se relacionan con la presencia de complicaciones del legrado en nuestra serie.

Tabla 5. Variables independientes de morbilidad del legrado

Complicaciones anestésicas	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Presencia de complicaciones relacionadas con la técnica anestésica, ya sea en el legrado que se practica en la 1ª visita, en el control entre visitas cuando se decide interrumpir el tratamiento médico, o en la 2ª visita por fracaso del misoprostol
Hemorragia	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Presencia de hemorragia tras la realización del legrado
Perforación	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Presencia de perforación uterina durante la realización del legrado
Desgarro cervical	En 1ª visita, control entre visitas y 2ª visita	Cualitativa	Realización de desgarro del cérvix durante la práctica del legrado
Infección	En control telefónico al mes	Cualitativa	Presencia de infección como complicación tardía del legrado que refieren las pacientes en la encuesta telefónica que se hace al mes del tratamiento quirúrgico

## 5. DEFINICIONES OPERATIVAS TERMINOLÓGICAS

### Huevo huero y aborto diferido:

Se refiere a la muerte in útero del embrión o feto antes de las 22 semanas de gestación, con retención de la gestación por un período prolongado de tiempo. Se distinguen dos tipos según la imagen ecográfica: el aborto diferido en el que se observa embrión-feto sin latido, y el huevo anembrionado o huevo huero, en el que se observa un saco de tamaño igual o mayor a 20 mm sin identificarse embrión en ningún momento <sup>(577)</sup>. Nos hemos basado en la evidencia procedente de estudios anteriores para establecer los puntos de corte fijados como criterios de inclusión para el tratamiento con misoprostol <sup>(578-581)</sup>.

### Aborto incompleto:

El cuadro clínico se caracteriza por la expulsión parcial de los productos de la concepción <sup>(577)</sup>. De nuevo fijamos el punto de corte del grosor endometrial a partir del cual consideramos aborto incompleto candidato a tratamiento médico fundamentándonos en literatura previa <sup>(582-584)</sup>.

### Aborto completo (éxito del misoprostol):

Éste sucede cuando se produce la expulsión total y completa del tejido embrionario <sup>(577)</sup>. Se ha visto que el punto de corte del grosor endometrial  $\leq 15$ mm de características homogéneas (sin evidencia de productos de la concepción retenidos) como criterio de éxito, es un criterio que no se asocia a complicaciones graves ni a corto ni a largo plazo y que no requiere intervenciones posteriores <sup>(582-590)</sup>.

Es interesante tener en cuenta que cuando se observa material heterogéneo en la cavidad endometrial, el Doppler ayuda a distinguir entre restos ovulares y contenido hemático.

### Hemoglobina < 9gr/dl:

Establecemos como límite para excluir a la paciente de la opción de tratamiento médico un valor de hemoglobina < 9gr/dl basándonos en la ensayos existentes, donde se ha estimado que el misoprostol ocasiona un cambio del nivel de hemoglobina con respecto a su valor basal (previo al tratamiento), de  $-0,7 \pm 1,1$  (media  $\pm$  DE, gr/dl) <sup>(591-592)</sup>. Apoyándonos en ello, dado que la mayor pérdida de hemoglobina registrada en dichos estudios (límite superior) sería aproximadamente 2 gr/dl, consideramos que para que la paciente sea candidata al tratamiento médico, su hemoglobina mínima basal debe ser 9 gr/dl, de tal manera que si acontecieran grandes cambios

en los valores de hemoglobina (hasta 2 gr/dl), quedara con 7 gr/dl finalmente, cifra que, salvo importante cortejo sintomático acompañante, no requiere transfusión sanguínea.

Trombopenia < 100.000 o cualquier trastorno de la coagulación:

Las pacientes con estas características fueron excluidas de los ensayos clínicos con misoprostol, y por tanto no son candidatas a utilizarlo.

Inestabilidad hemodinámica:

Podemos definir el estado de inestabilidad hemodinámica como aquel en que la perfusión a los tejidos con oxígeno y nutrientes es inadecuada para soportar la función celular. Bioquímicamente, un aporte de oxígeno deficiente genera metabolismo anaerobio y una excesiva producción de ácido láctico. Clínicamente los pacientes presentan alteración del sensorio, oliguria, taquicardia, acidosis metabólica, y finalmente hipotensión arterial, como un signo tardío <sup>(593)</sup>

Fiebre:

Complejo sintomático caracterizado por hipertermia acompañada, en una proporción variable de casos, de escalofríos, sudoración, taquicardia, artromialgias, herpes labial y, más raramente, delirio y convulsiones. Se acepta como límite superior de la temperatura bucal normal la cifra de 37,3°C, admitiéndose que las variaciones de un individuo a otro se sitúan entre 36,8°C y 37,8°C <sup>(594)</sup>.

Endometritis:

Inflamación causada por una infección del tracto genital superior que interesa al endometrio. Se incluye dentro del proceso denominado enfermedad inflamatoria pélvica, que además del endometrio puede comprender la participación de cualquiera de las siguientes localizaciones: trompa de Falopio (salpingitis), ovarios (ooforitis), miometrio (miometritis), serosa uterina y ligamentos anchos (parametritis) y peritoneo pélvico <sup>(595)</sup>.

Aborto provocado:

Aquel que sucede cuando la interrupción del embarazo se debe a una intervención deliberada con esa finalidad, ya sea autoinducido o por un médico <sup>(577)</sup>.

Aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante:

Aborto inminente con aumento del sangrado y dolor por las contracciones uterinas, produciéndose la dilatación del cérvix (pueden visualizarse restos ovulares a través del orificio cervical externo o en vagina, si la expulsión del producto ya se ha iniciado <sup>(577)</sup>. Un sangrado continuo mayor que regla obliga a cohibir rápidamente la hemorragia para evitar que la paciente se desestabilice hemodinámicamente; por ello no tenemos el margen de tiempo que necesita el misoprostol para actuar y habremos de recurrir al legrado obstétrico-evacuador.

#### Gestación molar.

También llamada enfermedad trofoblástica. Comprende un heterogéneo grupo de lesiones caracterizadas por una vacuolización hidrópica de la vellosidad corial acompañada de una proliferación del trofoblasto. El diagnóstico ecográfico muestra la cavidad uterina ocupada por múltiples ecos puntiformes “en racimo” <sup>(596)</sup>.

#### Fracaso del tratamiento médico.

Si tras aplicar el tratamiento con misoprostol, éste no ha sido eficaz, (no se ha llegado al diagnóstico de aborto completo), se ha de completar el tratamiento con legrado.

#### Causas personales:

Motivaciones particulares de la paciente, no médicas, por las que opta por legrado quirúrgico.

## 6. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se ha realizado individualmente en cada paciente, introduciéndolos en una base informatizada, previamente diseñada, utilizando el sistema de información hospitalario MAINAKE desarrollado por el Servicio de Sistemas de Información del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Para el análisis de los datos se ha empleado el programa estadístico SPSS, edición 15.0 para Windows (“Statistical Package for the Social Sciencies”).

A continuación mostramos las hojas de recogida de datos:

a) Hoja de primera visita:

SUPER

### Pérdidas Reproductivas

#### DATOS DEL PACIENTE

NC	NUHSA	Paciente	Edad	
47900		Prueba Prueba, Paciente	-1	
Fecha Nacimiento	DNI	INSAS	Teléfonos	
Domicilio	CP	Municipio	Provincia	
Prueba,	29000	Rincon De La Victoria	Malaga	

#### DATOS DEL INFORME

Primera visita    Visita entre controles    Segunda visita (8º día)    Control telefónico (Al mes)

**Primera visita**

Fecha: 28/10/2010    Grado de formación:

**Datos obstétricos**

Embarazos	Partos	Abortos	Cesareas	Legrados	FUR	FUR por ecografia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Datos laboratorio**

Hemoglobina	Hematocrito	GS-Rh	Gammaglobulina
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Control ecográfico**

Control ecográfico	Valor control (mm)	Aspecto
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Volumen sangrado genital**

Volumen sangrado:

**Tratamiento**

Tratamiento:

Realizado por:

Observaciones:


 Guardar     Salir

b) Hoja de visita entre controles:

SUPER

### Pérdidas Reproductivas

#### DATOS DEL PACIENTE

NC	NUHSA	Paciente	Edad	
47900		Prueba Prueba, Paciente	-1	
Fecha Nacimiento	DNI	INSAS	Teléfonos	
Domicilio	CP	Municipio	Provincia	
Prueba,	29000	Rincon De La Victoria	Malaga	

#### DATOS DEL INFORME

Primera visita   **Visita entre controles**   Segunda visita (8º día)   Control telefónico (Al mes)

##### Visita entre controles

Fecha  Motivo de consulta

**Exploración**

Control ecográfico  Valor del control ecográfico  Aspecto

Volumen sangrado genital

**Conducta**



Continúa tratamiento médico

**Efectos secundarios misoprostol**

Efectos secundarios	Tipo sangrado	Número de días de sangrado
<input type="checkbox"/> Sangrado	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Fiebre		
<input type="checkbox"/> Calambres		
<input type="checkbox"/> Escalofríos		
<input type="checkbox"/> Nauseas		
<input type="checkbox"/> Vómitos		
<input type="checkbox"/> Diarrea		
<input type="checkbox"/> Dolor		
<input type="checkbox"/> Cefalea		
<input type="checkbox"/> Debilidad		
<input type="checkbox"/> mareo		
<input type="checkbox"/> Rash cutáneo		
<input type="checkbox"/> Otros		

Realizado por

Observaciones


 Guardar    Salir

c) Hoja de 2ª visita (8º día):

SUPER

### Pérdidas Reproductivas

#### DATOS DEL PACIENTE

NC	INUHSA	Paciente	Edad	
47900		Prueba Prueba, Paciente	-1	
Fecha Nacimiento	DNI	INSAS	Teléfonos	
Domicilio	CP	Municipio	Provincia	
Prueba,	29000	Rincon De La Victoria	Malaga	

#### DATOS DEL INFORME

Primera visita    Visita entre controles    Segunda visita (8º día)    Control telefónico (Al mes)

##### 2ª Visita (8º día)

Fecha (2ª Visita)

**Exploración**

Control ecográfico    Valor control (mm)    Aspecto

Volumen sangrado

**Datos de laboratorio**

Hemoglobina    Hematocrito

**Legrado/Causa**



Legrado/Causa

**Efectos secundarios misoprostol**

Efectos secundarios	Tipo sangrado	Número de días de sangrado
<input type="checkbox"/> Sangrado	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Fiebre		
<input type="checkbox"/> Calambres		
<input type="checkbox"/> Escalofríos		
<input type="checkbox"/> Nauseas		
<input type="checkbox"/> Vómitos		
<input type="checkbox"/> Diarrea		
<input type="checkbox"/> Dolor		
<input type="checkbox"/> Cefalea		
<input type="checkbox"/> Debilidad		
<input type="checkbox"/> Mareo		
<input type="checkbox"/> Rash cutáneo		
<input type="checkbox"/> Otros		

Realizado por

Observaciones

 Guardar     Salir

d) Hoja de Control telefónico (al mes):

 Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario  
Virgen de la Victoria

**INFORMES ASOCIADOS  
A PACIENTES**

SUPER

### Pérdidas Reproductivas

#### DATOS DEL PACIENTE

**DATOS DEMOGRAFICOS**

NC  | NUHSA  | Paciente  | Edad  

Fecha Nacimiento  | DNI  | NSAS  | Teléfonos

Domicilio CP  | Municipio  | Provincia

#### DATOS DEL INFORME

##### Control telefónico (Al mes)

Fecha

Efectos secundarios del misoprostol

- Sangrado
- Fiebre
- Calambres
- Escalofríos
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor
- Cefalea
- Debilidad
- Mareo
- Rash cutáneo
- Otros

Tipo sangrado

Número de días de sangrado

Complicaciones tardías legrado

Observaciones

##### Cuestionario

Grado de satisfacción  Repetiría tratamiento si vuelve a tener otro aborto espontáneo

Lo aconsejaría a una amiga

Observaciones

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

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

### **7.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

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

### **7.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA O INFERENCIAL**

Para contrastar las posibles asociaciones entre dos o más variables y la intensidad de esa asociación.

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

En todos los casos se ha considerado la existencia de significación estadística a aquella con  $p \leq 0,05$ , y el intervalo de confianza se estableció en el 95%.

## 8. PROTECCIÓN DE DATOS

El estudio se ciñó estrictamente y en todo momento a las leyes de protección de datos y de protección de los derechos de los pacientes.

Todos los datos que pudieran afectar a la intimidad de las pacientes se recogieron en una base de datos protegida.

No se hizo referencia alguna a sus nombres ni se les identificó en ningún informe o publicación.

El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.

Los datos personales se desvincularon permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de las participantes (método de “anonización” de datos).

La base de datos del estudio se encontraba protegida electrónicamente con una clave para limitar el acceso únicamente a los investigadores.

### III. RESULTADOS

#### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Aquellas variables en las que prácticamente no hay diferencias analizándolas en cada grupo de tratamiento (médico y legrado), las mostramos conjuntamente, sin hacer distinción según el tratamiento recibido, para facilitar la exposición.

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

###### 1.1.1 Edad:

Nuestro estudio comprende 248 mujeres con un promedio de 33,31 años de edad, y un rango que va de 18 a 47 años. A continuación exponemos los parámetros descriptivos de esta variable. (Tabla 1)

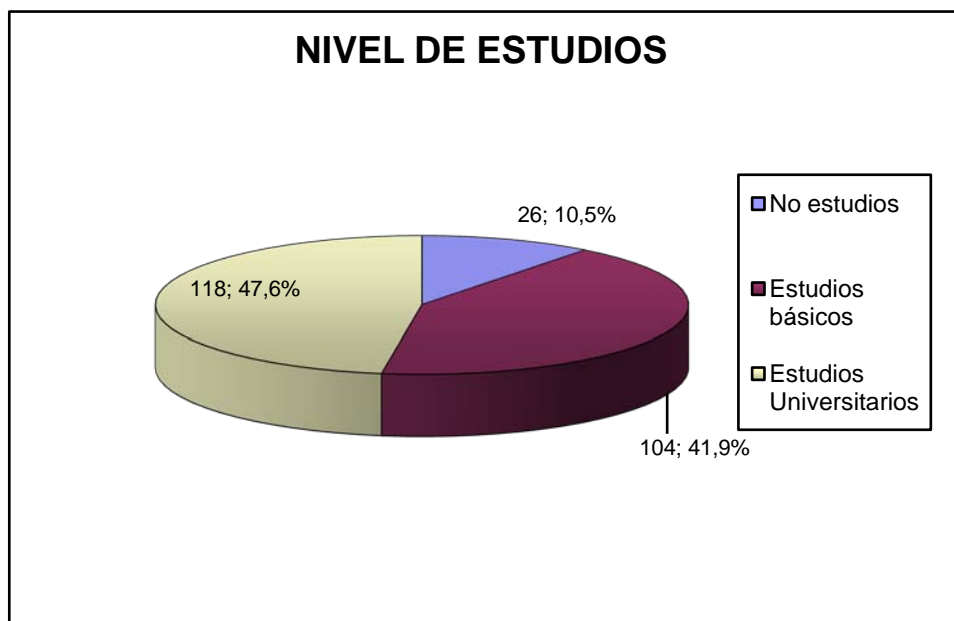
Tabla 1. Parámetros descriptivos de la edad de las pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	248	18	47	33,31	6,262

### 1.1.2 Nivel de estudios:

Analizando el nivel de estudios de nuestra población se observa que el mayor grupo (47,6%) tiene estudios universitarios. Solo un 10,5% declara no tener estudios. (Figura1)

Figura 1. Nivel de estudios (frecuencia absoluta y relativa)

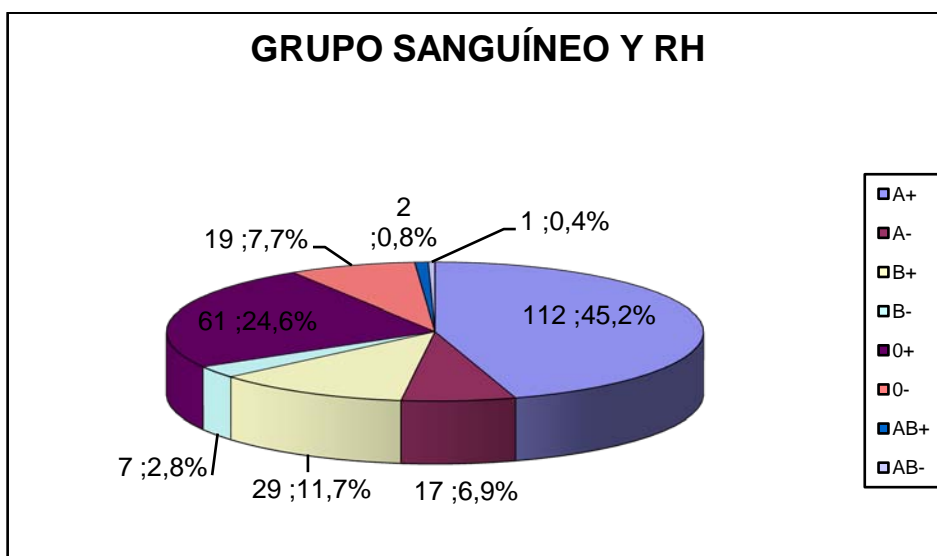


## 1.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES:

### 1.2.1 Grupo sanguíneo y RH:

Como se puede apreciar en el siguiente gráfico de sectores, el grupo sanguíneo A+ es el más frecuente en nuestra población (45,2%). (Figura 2)

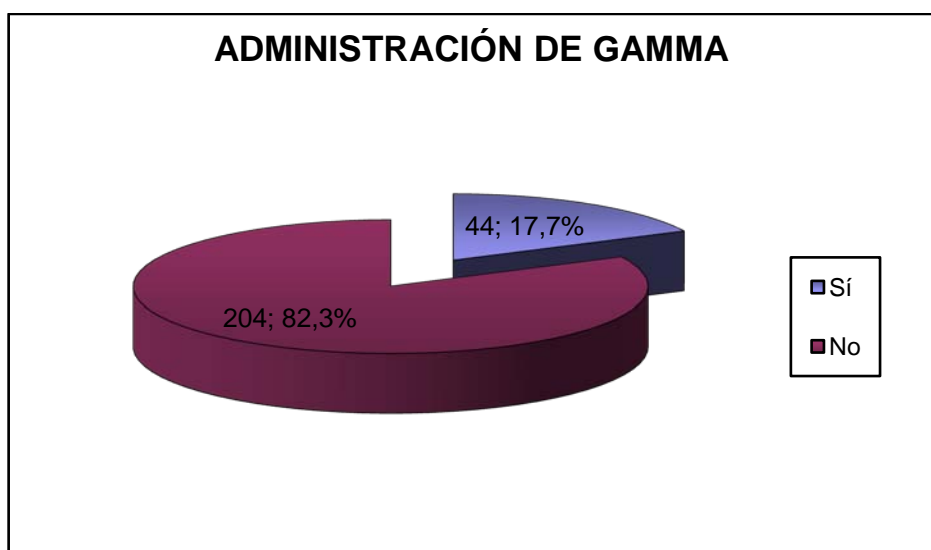
Figura 2. Grupo sanguíneo y Rh (frecuencia absoluta y relativa)



### 1.2.2 Administración de Gamma-globulina Anti-D:

Como se deduce del gráfico de la distribución del Grupo sanguíneo, sabiendo que sólo se administró gammaglobulina anti D a las pacientes Rh negativas, lo más frecuente fue no tener que administrarla (82,3%). (Figura 3)

Figura 3. Administración de Gammaglobulina Anti D (frecuencia absoluta y relativa)



### 1.2.3 Antecedentes obstétricos:

En la tabla 2 se muestran los datos relativos a los antecedentes obstétricos.

Tabla 2. Parámetros descriptivos de los antecedentes obstétricos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Nº de embarazos	248	1	11	2,08	1,365
Nº de partos	248	0	6	0,59	0,863
Nº de cesáreas	248	0	2	0,09	0,304
Nº de abortos	248	0	6	0,41	0,868
Nº de legrados	248	0	6	0,34	0,773

### 1.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS CLÍNICOS

#### 1.3.1 1ª visita:

##### Edad gestacional

El tiempo medio de gestación fue 69,5323 días (9,93 semanas). (Tabla 3)

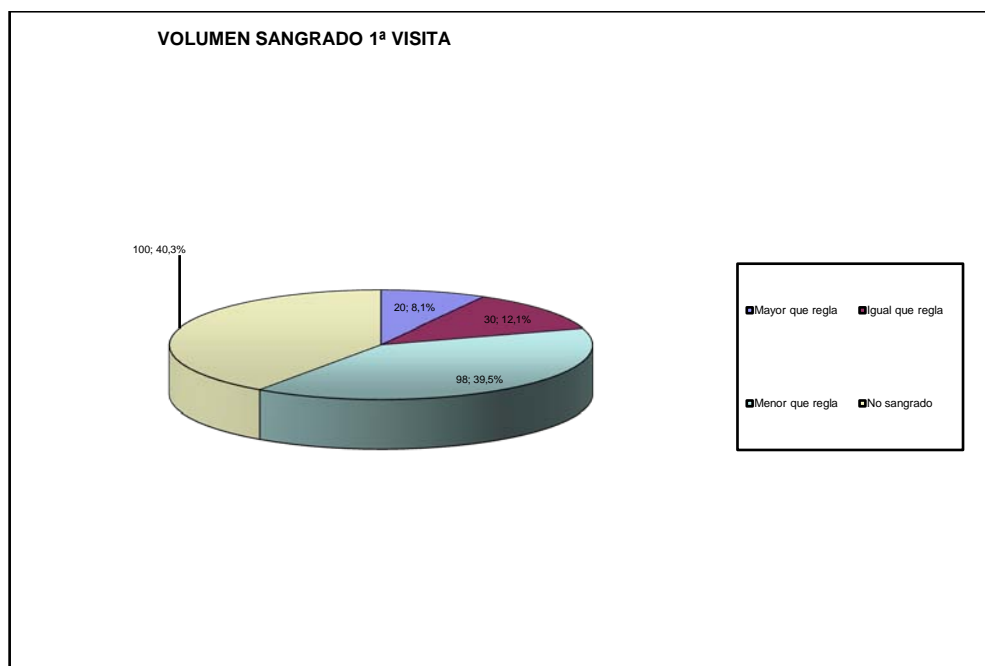
Tabla 3. Parámetros descriptivos de la edad gestacional

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Edad Gestacional	248	11,00	111,00	69,5323	16,19388

##### Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita

En la exploración física llevada a cabo en la primera visita se constató que el sangrado vaginal no fue importante (menor que regla o inexistente) en la mayor parte de los casos. (Figura 4)

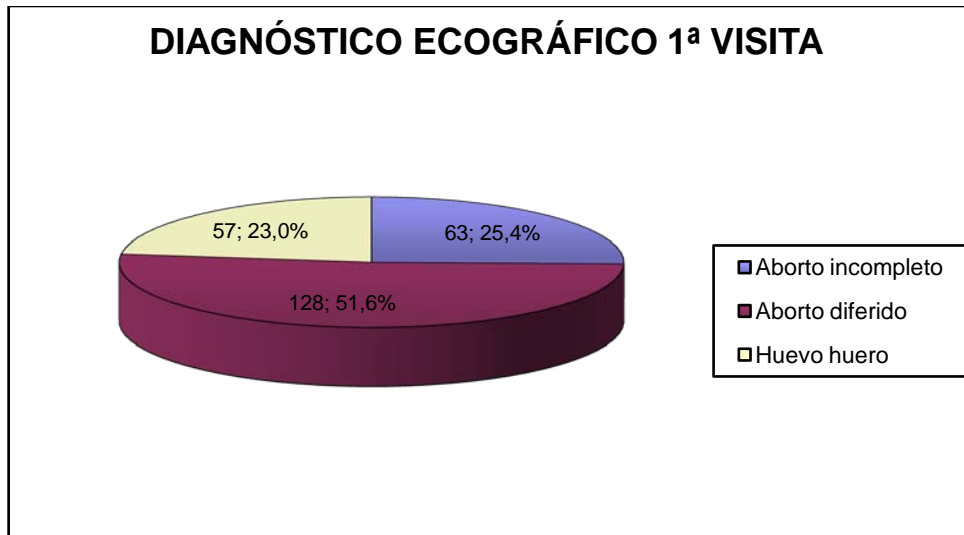
Figura 4. Volumen de sangrado vaginal en la exploración física de la 1ª visita (frecuencia absoluta y relativa)



##### Diagnóstico ecográfico en 1ª visita

Como observamos en la figura 5, el diagnóstico ecográfico más frecuente en la primera visita fue el de aborto diferido (51,6%). En los casos de aborto incompleto o huevo huero, el porcentaje fue menor y similar.

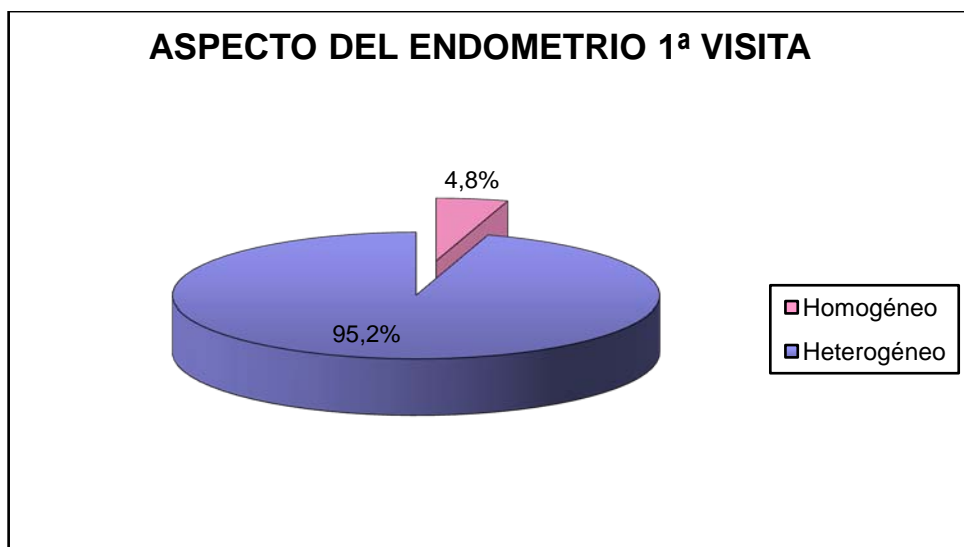
Figura 5. Diagnóstico ecográfico en 1ª visita (frecuencia absoluta y relativa)



#### Aspecto del endometrio en 1ª visita

Centrándonos en el grupo con diagnóstico ecográfico de aborto incompleto en la primera visita, se observó que el aspecto del endometrio era heterogéneo casi siempre (95,2%). (Figura 6)

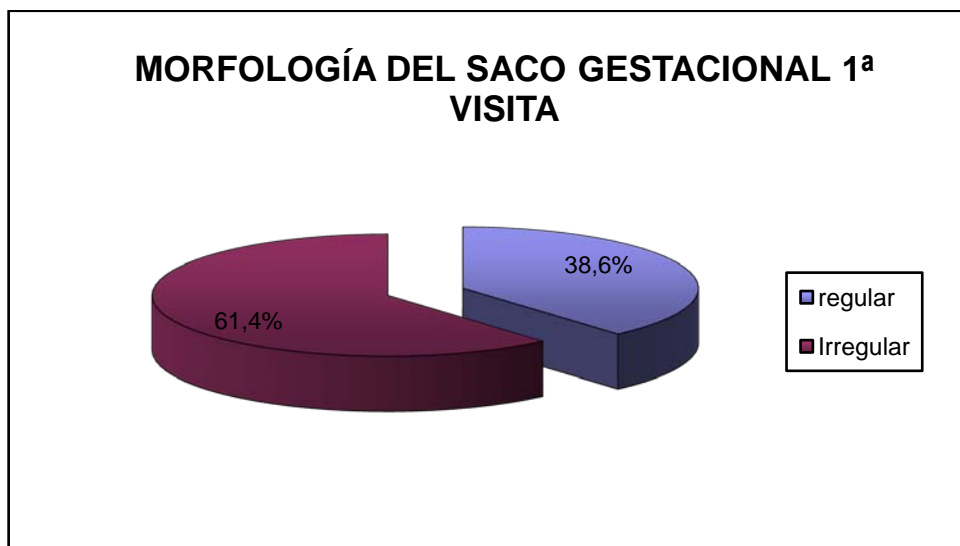
Figura 6. Aspecto ecográfico del endometrio en los casos de aborto incompleto en la 1ª visita (%)



#### Morfología del saco gestacional en 1ª visita

Entre las pacientes que presentaron un huevo huero en la exploración ecográfica de la primera visita, en aproximadamente dos tercios de las mismas el saco gestacional era irregular en la ecografía. (Figura 7)

Figura 7. Morfología del saco gestacional en las pacientes con huevo huero en la 1ª visita (%)



#### Valor numérico del control ecográfico en 1ª visita

A continuación exponemos los datos relativos a las medidas tomadas en el control ecográfico de la primera visita. (Tabla 4)

Tabla 4. Parámetros descriptivos del examen ecográfico en 1ª visita

			Media	Desv. Típica	P25	Mediana	P75
Diag. ecog. 1ª visita	Grosor endometrial	Valor numérico ecografía 1ª visita	20,0	9,9	15,0	18,0	23,0
	CRL	Valor numérico ecografía 1ª visita	15,3	11,9	7,0	12,0	19,7
	Saco gestacional	Valor numérico ecografía 1ª visita	24,0	10,6	19,0	21,0	27,0

#### Hemoglobina y hematocrito en 1ª visita

La distribución de los valores de hemoglobina y hematocrito de las pacientes en la primera visita se reflejan en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros descriptivos de los valores de hemoglobina y hematocrito 1ª visita

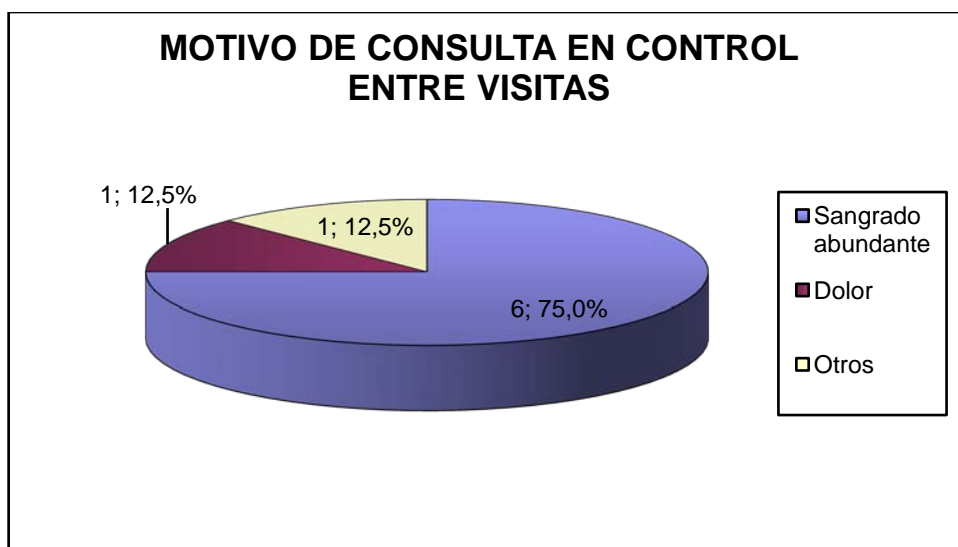
	Media	Desv. típ	ESM	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Hemoglobina 1ª visita	12,5	1,08	0,07	11,9	12,7	13,2
Hematocrito 1ª visita	37,32	3,16	0,2	35,8	37,8	39,4

### 1.3.2 Control entre visitas:

#### Motivo de consulta en control entre visitas

Como se puede observar en el siguiente gráfico de sectores, el sangrado abundante representó el principal motivo de consulta entre las pacientes en tratamiento con misoprostol que acudieron antes del día previsto para valoración. (Figura 8)

Figura 8. Motivo de consulta en control entre visitas (frecuencia absoluta y relativa)

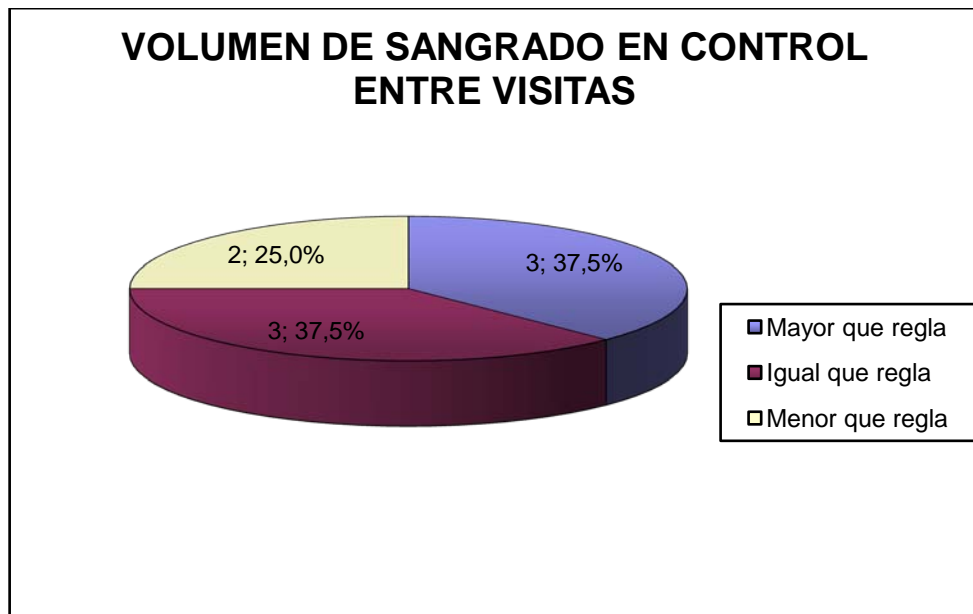


#### Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas

En la exploración física de las pacientes que acudieron entre las dos visitas programadas, todas presentaban sangrado vaginal, en su mayoría en cantidad igual o

mayor que regla. (Figura 9)

Figura 9. Volumen de sangrado vaginal en la exploración física en el control entre visitas (frecuencia absoluta y relativa)



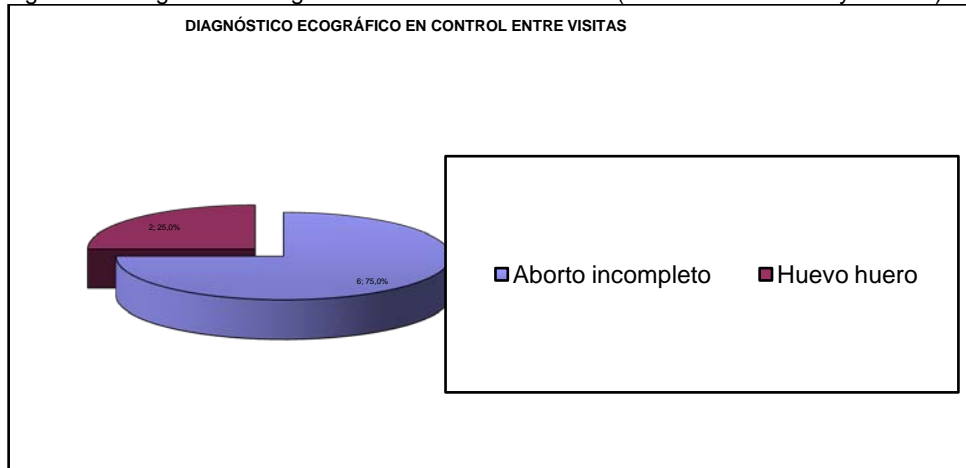
#### Diagnóstico ecográfico en control entre visitas

De las pacientes examinadas antes de finalizar la semana de tratamiento, sólo la cuarta parte presentaba en la ecografía una imagen compatible con gestación anembrionada. En el resto se observaron restos intraútero compatibles con aborto incompleto. (Figura 10)

En todos los casos de gestación anembrionada o huevo huero la morfología del saco

era irregular, y en todas las pacientes con aborto incompleto, el endometrio tenía un aspecto heterogéneo

Figura 10. Diagnóstico ecográfico en control entre visitas (frecuencia absoluta y relativa)



### Valor numérico del examen ecográfico en el control entre visitas

La tabla 6 muestra el análisis descriptivo de las medidas tomadas en el examen ecográfico de las pacientes en tratamiento médico que acuden a Urgencias antes de su cita prevista.

Tabla 6. Parámetros descriptivos del examen ecográfico en control entre visitas.

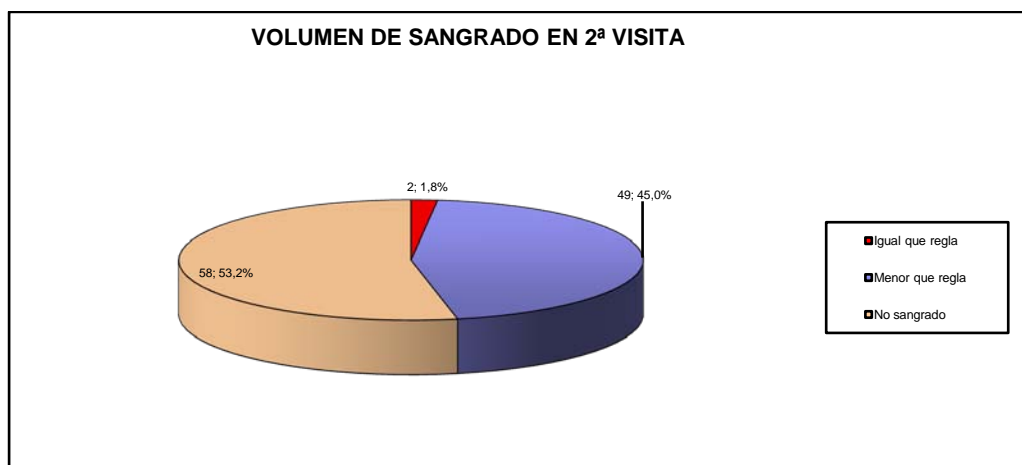
			Media	Desv. Típica	P25	Mediana	P75
Diag. ecográfico en control entre visitas	Grosor endometrial	Valor numérico ecografía en control entre visitas	16,3	3,1	13,0	17,5	18,0
	CRL	Valor numérico ecografía en control entre visitas	.	.	.	.	.
	Saco gestacional	Valor numérico ecografía en control entre visitas	13,5	12,0	5,0	13,5	22,0

### 1.3.3 2ª visita:

#### Volumen de sangrado en 2ª visita

En la exploración física de las pacientes cuando acudieron a la revisión del tratamiento médico a los ocho días, más de la mitad no presentaban sangrado, y de las que sí tenían, prácticamente en todas era menor que una regla. (Figura 11)

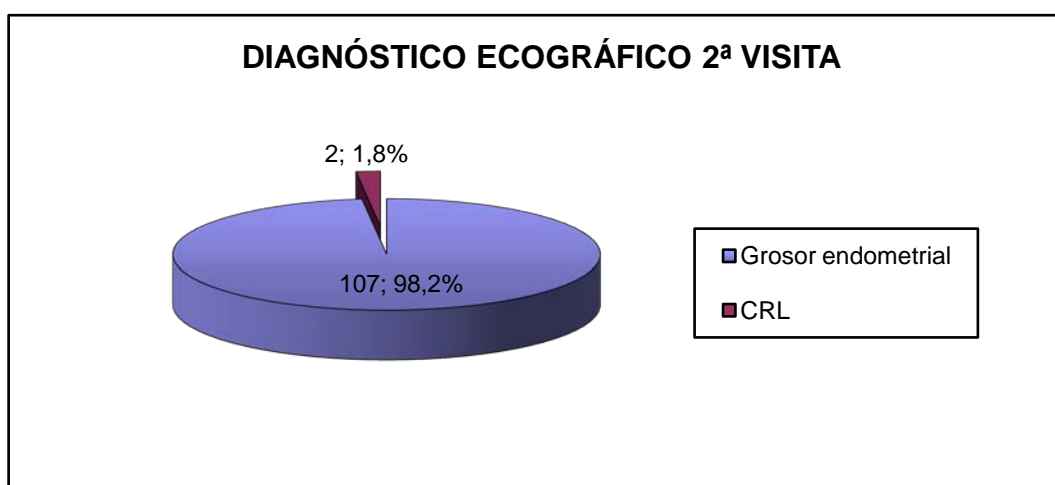
Figura 11. Volumen de sangrado vaginal en el examen físico de la 2ª visita (frecuencia absoluta y relativa)



### Diagnóstico ecográfico en 2ª visita

Lo más frecuente en el examen ecográfico realizado en la segunda visita para valoración del tratamiento con misoprostol, fue medir el grosor del endometrio (98,2%). Ya en muy pocas pacientes persistía el embrión (CRL) y en ninguna la imagen de un saco gestacional. (Figura 12)

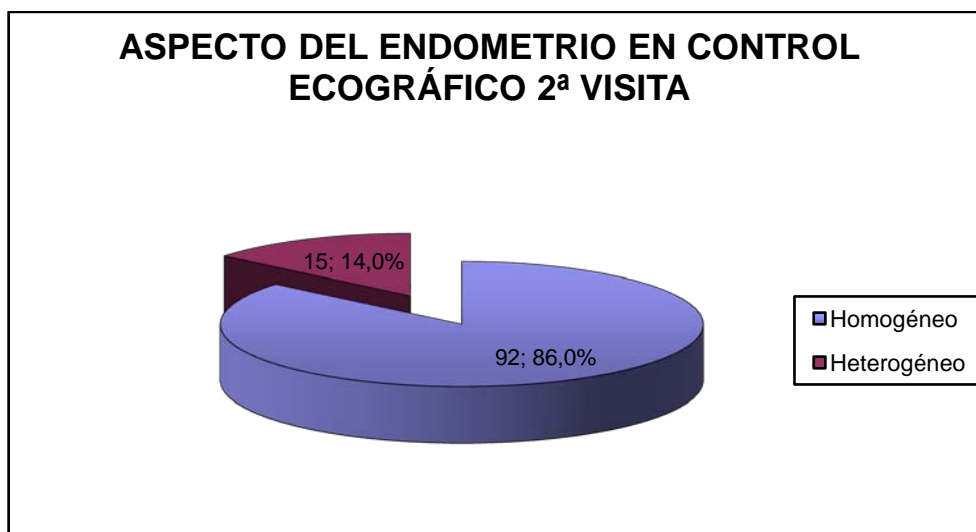
Figura 12. Diagnóstico ecográfico en la 2ª visita



### Aspecto del endometrio en 2ª visita

En el 86% de los casos, el aspecto ecográfico del endometrio en esta segunda visita era homogéneo. (Figura 13)

Figura 13. Aspecto del endometrio en el examen ecográfico de la 2ª visita (frecuencia absoluta y relativa)



#### Valor numérico del control ecográfico en 2ª visita

A continuación presentamos los datos relativos a las medidas realizadas en el examen ecográfico en la cita concertada para revisión del tratamiento médico (al octavo día). Vemos que el grosor endometrial medio fue 8,6 mm. (Tabla 7)

Tabla 7. Parámetros descriptivos del examen ecográfico en 2ª visita

			Media	Desv. Típica	P25	Mediana	P75
Control ecográfico 2ª visita	Grosor endometrial	Valor numérico ecografía 2ª visita	8,6	4,5	5,0	7,4	10,0
	CRL	Valor numérico ecografía 2ª visita	15,1	0,1	15,0	15,1	15,2
	Saco gestacional	Valor numérico ecografía 2ª visita	-	-	-	-	-

Hem

#### Hemoglobina y hematocrito en 2ª visita

El control analítico de la segunda visita mostró la siguiente información. (Tabla 8). Analizando la diferencia de hemoglobina y hematocrito entre las analíticas de la 1ª visita (al inicio del tratamiento médico) y 2ª visita (al final), observamos una pérdida media de 0,23 gr/dl de hemoglobina, y 2,27 puntos de hematocrito. En el 70 % de las pacientes sometidas a tratamiento con misoprostol, la hemoglobina ha disminuido 0,70 gr/dl, y el hematocrito 2 puntos.

Tabla 8. Parámetros analíticos del laboratorio en la 2ª visita

	Media	Desv. Típ	ESM	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Hemoglobina 2ª visita	12,68	3,47	0,33	11,80	12,30	12,90
Hematocrito 2ª visita	36,26	4,31	0,41	35,00	37,00	38,70
Dif Hb entre 1ª y 2ª visita	0,23	4,05	0,38	0,10	0,30	0,70
Dif Hto entre 1ª y 2ª visita	2,27	6,96	0,66	0,00	0,90	2,00

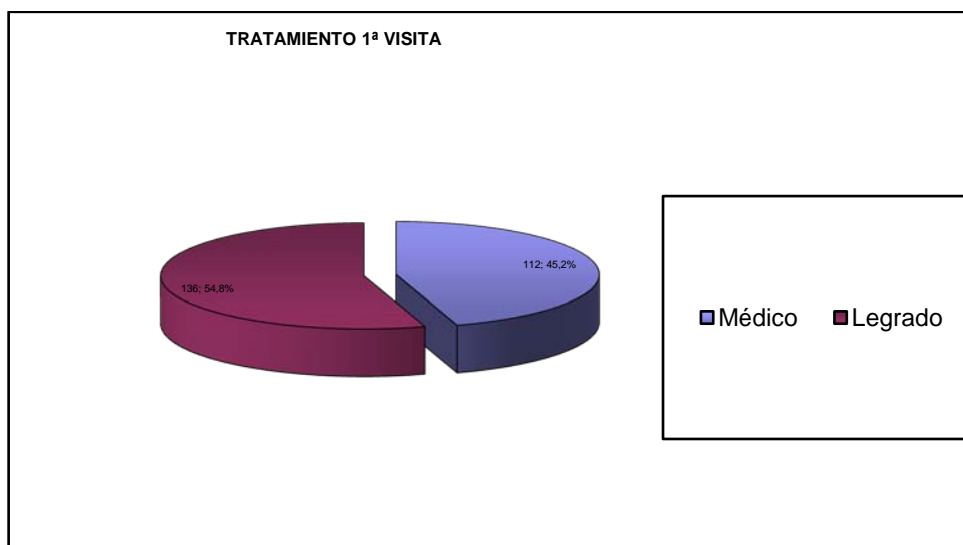
## 1.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA

### 1.4.1 1ª visita:

#### Tratamiento recibido en 1ª visita

No hubo una gran diferencia en el número de pacientes que recibió tratamiento médico con misoprostol vaginal o tratamiento quirúrgico (legrado). (Figura 14)

Figura 14. Tratamiento recibido en 1ª visita (frecuencia absoluta y relativa)



### Causas de legrado en 1ª visita

Analizando las causas por las que se optó por legrado en vez de aplicar el tratamiento médico, se observa que predominan los motivos personales de la paciente. (Figura 15 y tabla 9)

Figura 15. Causas de legrado en la 1ª visita (frecuencia absoluta y relativa)

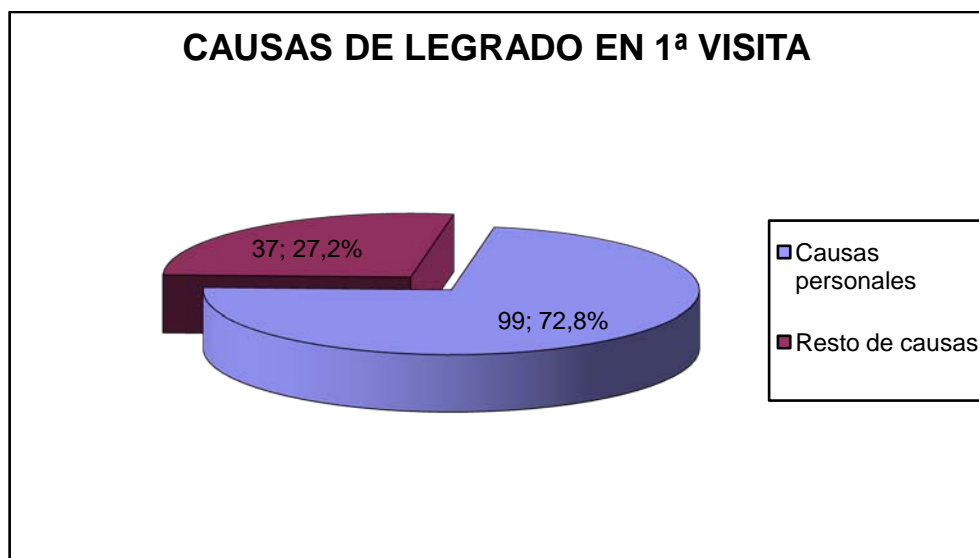


Tabla 9. Frecuencias absolutas y relativas de las distintas causas de legrado en la 1ª visita

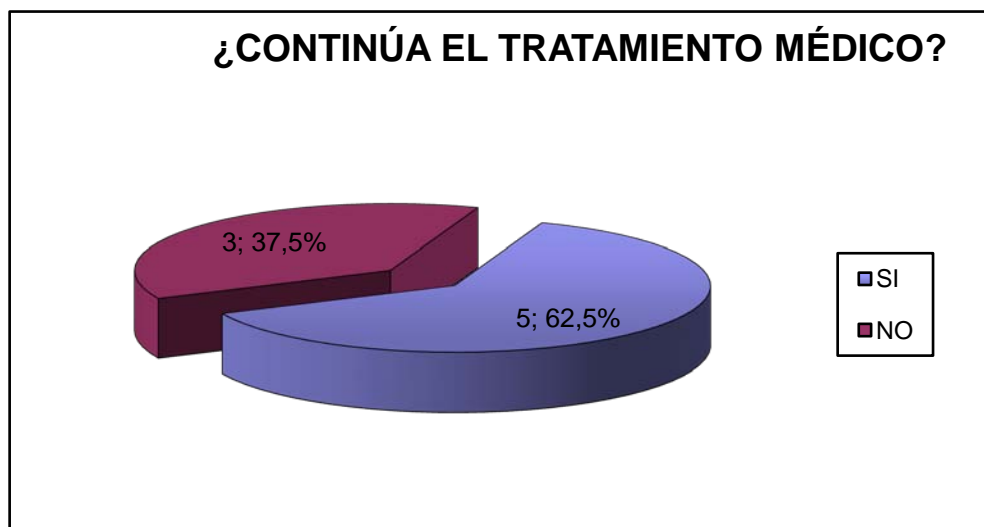
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Hemoglobina < 9gr/dl	2	1,5	1,5
Sospecha endometritis	1	0,7	2,2
Aborto provocado	6	4,4	6,6
Aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante	14	10,3	16,9
Sospecha de gestación molar	1	0,7	17,6
Causas personales	99	72,8	90,4
Otros	13	9,6	100,0
Total	136	100,0	

#### 1.4.2 Control entre visitas:

##### ¿Continúa el tratamiento médico en control entre visitas?

Son muy pocas las pacientes que acudieron a Urgencias antes de que transcurriera el tiempo que habíamos establecido para que hiciera efecto el misoprostol vaginal, y de ellas, casi dos terceras partes continuaron el tratamiento médico completando el tiempo de espera hasta la valoración de la eficacia de la medicación al octavo día. (Figura 16)

Figura 16. Conducta terapéutica ejegida (frecuencia absoluta y relativa)



##### Causa de interrupción del tratamiento médico en control entre visitas

Pues bien, las tres pacientes en las que se interrumpió el tratamiento médico presentaban en la exploración ecográfica una imagen compatible con aborto incompleto, y

en las tres, el motivo de decidir legrado fue la presencia de un sangrado vaginal muy abundante. (Tablas 10 y 11)

Tabla 10. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y la conducta terapéutica elegida

			¿Continúa el tratamiento médico?		
			Sí	No	Total
Diag. ecográfico en control entre visitas	Aborto incompleto	Recuento	3	3	6
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	50,0%	50,0%	100,0%
	Huevo huero	Recuento	2	0	2
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	100,0%	0,0%	100,0%
	Total	Recuento	5	3	8
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	62,5%	37,5%	100,0%

Tabla 11. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y las causas del legrado

			Causas legrado en control entre visitas	
			Sangrado muy abundante	Total
Diagnóstico ecográfico en control entre visitas	Aborto incompleto	Recuento	3	3
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	3	3
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	100,0%	100,0%

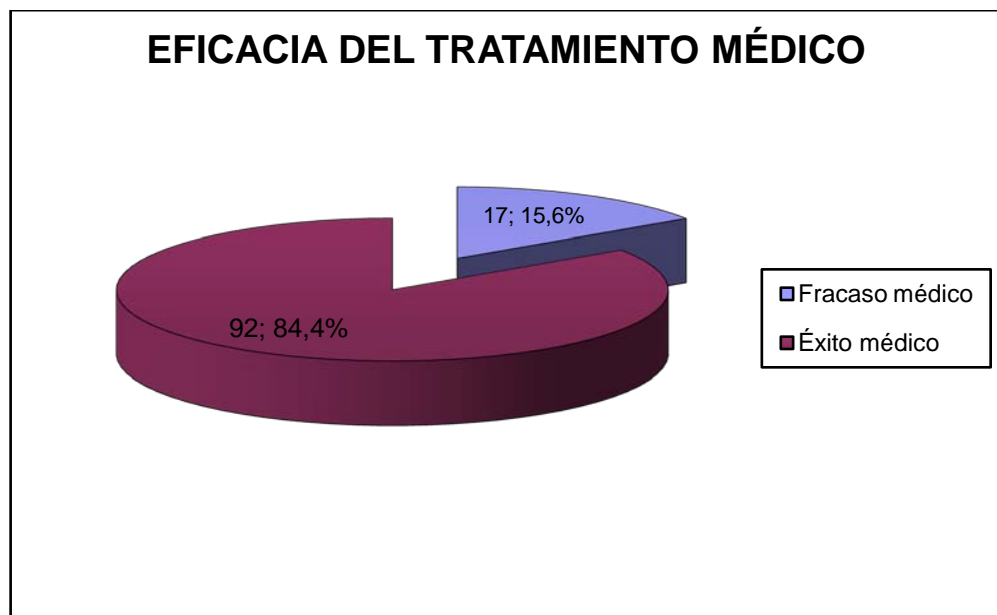
### 1.4.3 2ª visita:

#### Eficacia del tratamiento médico

En el siguiente gráfico de sectores observamos que en el 84,4% de las pacientes que recibieron misoprostol, éste ha sido eficaz confirmándose ecográficamente en la segunda

visita el diagnóstico de aborto completo, mientras que en el resto ha sido preciso recurrir al legrado para completar el tratamiento. (Figura 17)

Figura 17. Eficacia del tratamiento médico con misoprostol vaginal (frecuencia absoluta y relativa)



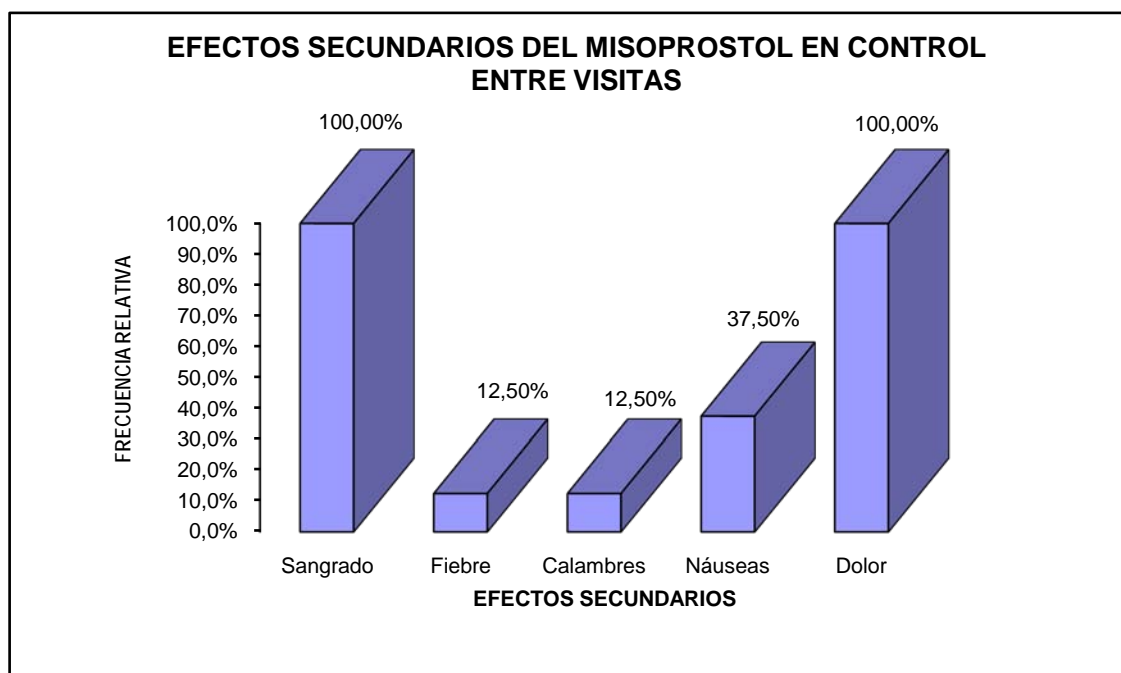
## 1.5 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MISOPROSTOL

### 1.5.1 Control entre visitas:

#### Efectos 2º del misoprostol en control entre visitas

Como vemos, los efectos secundarios del misoprostol presentes en todas las pacientes que vuelven a Urgencias antes de la cita para revisión son el sangrado y el dolor en hipogastrio. (Figura 18)

Figura 18. Efectos 2º del misoprostol en control entre visitas (frecuencia relativa)



### Volumen de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas

El sangrado que describieron estas pacientes como efecto secundario del misoprostol fue más cuantioso en aquellas a las que se etiquetó ecográficamente de aborto incompleto en el control entre visitas (tabla 12), y tuvo una duración media de 0,88 días (tabla 13)

Tabla 12. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y el volumen de sangrado como efecto 2º del misoprostol

			Volumen de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas			
			Mayor que regla	Igual que regla	Menor que regla	Total
Diagnóstico ecográfico en control entre visitas	Aborto incompleto	Recuento	3	2	1	6
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	50,0%	33,3%	16,7%	100,0%
	Huevo huero	Recuento	0	1	1	2
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	Total	Recuento	3	3	2	8
		% de Diag. ecográfico en control entre visitas	37,5%	37,5%	25,0%	100,0%

Tabla 13. Parámetros descriptivos de la duración del sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas

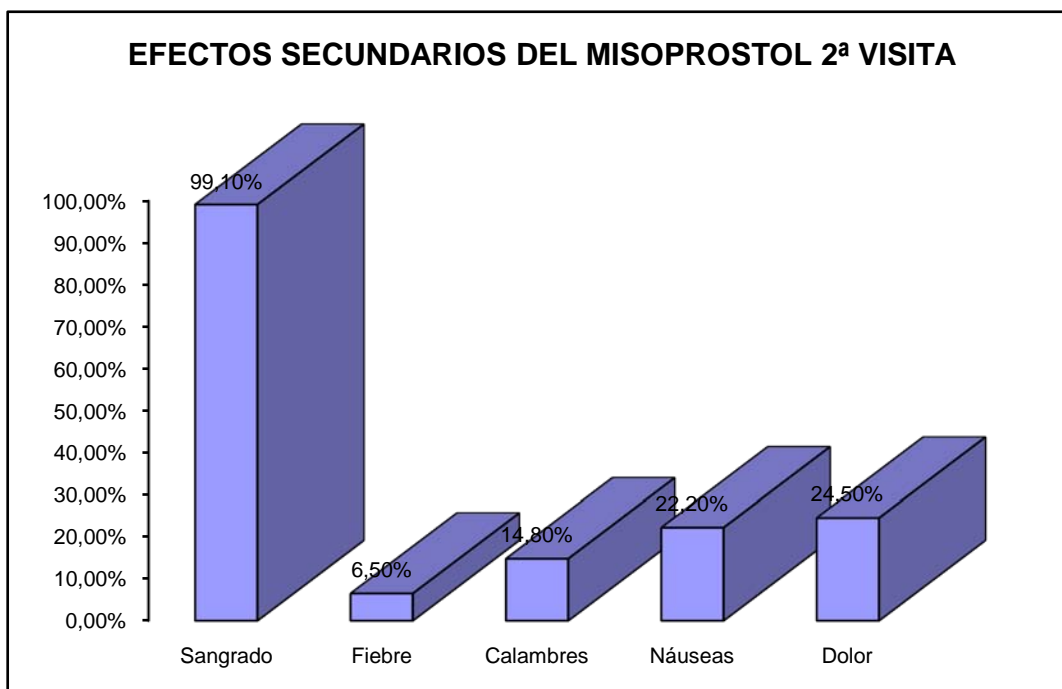
Tratamiento		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Médico	Nº de días de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas	8	0	2	0,88	0,835

### 1.5.2 2ª visita:

#### Efectos 2º del misoprostol en 2ª visita

En el gráfico 19 se pone de manifiesto el sangrado vaginal como principal efecto secundario referido en la segunda visita, presente en prácticamente todas las pacientes que han recibido misoprostol (99,1%). Le siguen en frecuencia el dolor en hipogastrio y las náuseas.

Figura 19. Efectos 2º del misoprostol en 2ª visita (frecuencia relativa)



#### Volumen de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita

El volumen de sangrado que aparece como efecto secundario del misoprostol y así lo describen las pacientes, es considerable, similar o mayor que regla habitualmente (figura 20), con una duración media de 3-4 días. (Tabla 14)

Figura 20. Volumen de sangrado como efecto 2º del tratamiento médico en 2ª visita (frecuencia absoluta y relativa)

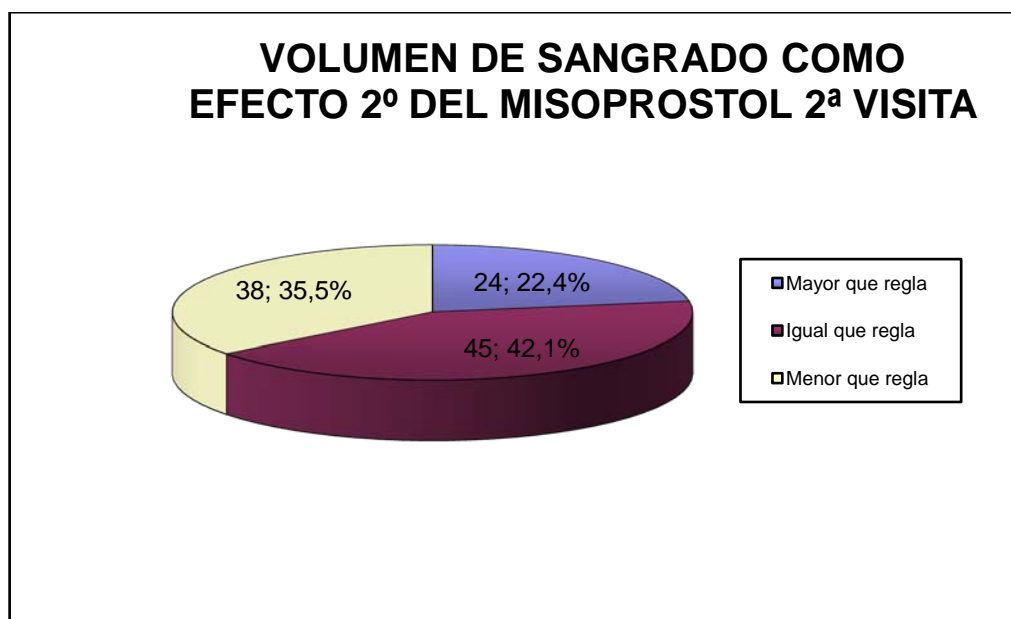


Tabla 14. Parámetros descriptivos de la duración del sangrado vaginal ocasionado por el misoprostol referido por las pacientes en la 2ª visita

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Nº de días de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita	107	1	8	3,65	1,733

### 1.5.3 Control telefónico al mes:

#### Efectos 2º del misoprostol en control telefónico al mes

En la encuesta telefónica que se hace a las pacientes al mes de inicio del tratamiento médico, la mayoría (79,5%) responden no haber tenido ningún efecto secundario del misoprostol durante ese tiempo. Sólo un 17,9% describen la presencia de un sangrado vaginal (figura 21) que, en todos los casos fue menor que regla, y con una duración media de 3,95 días. (Tabla 15)

Figura 21. Efectos 2º de misoprostol en control telefónico al mes (frecuencia relativa)

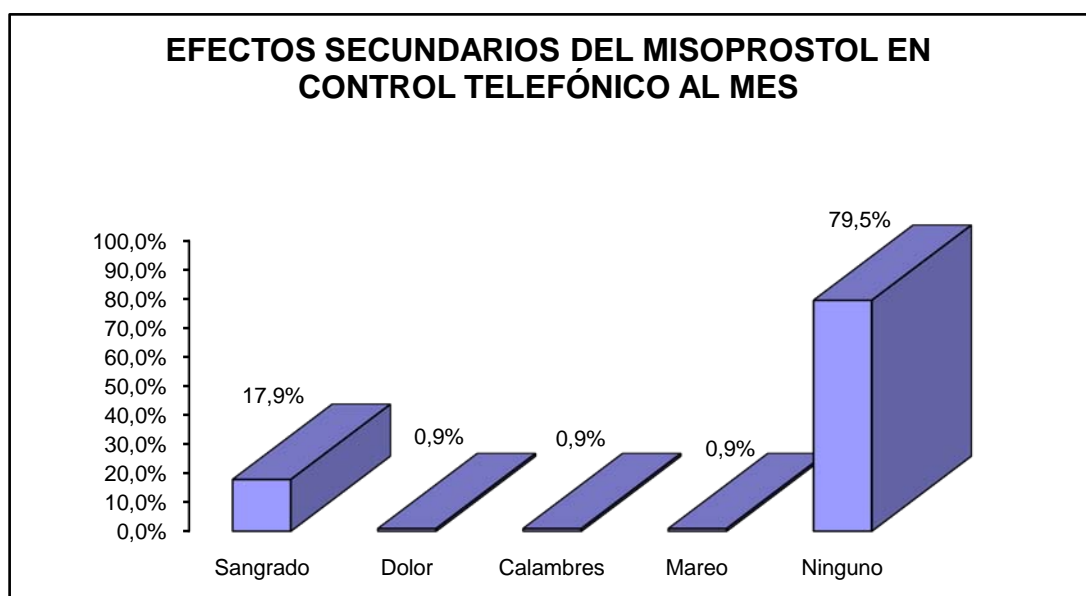


Tabla 15. Parámetros descriptivos de la duración del sangrado vaginal que refieren las pacientes asociado al tratamiento médico en el control telefónico al mes

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Nº de días de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes	20	1	10	3,95	2,259

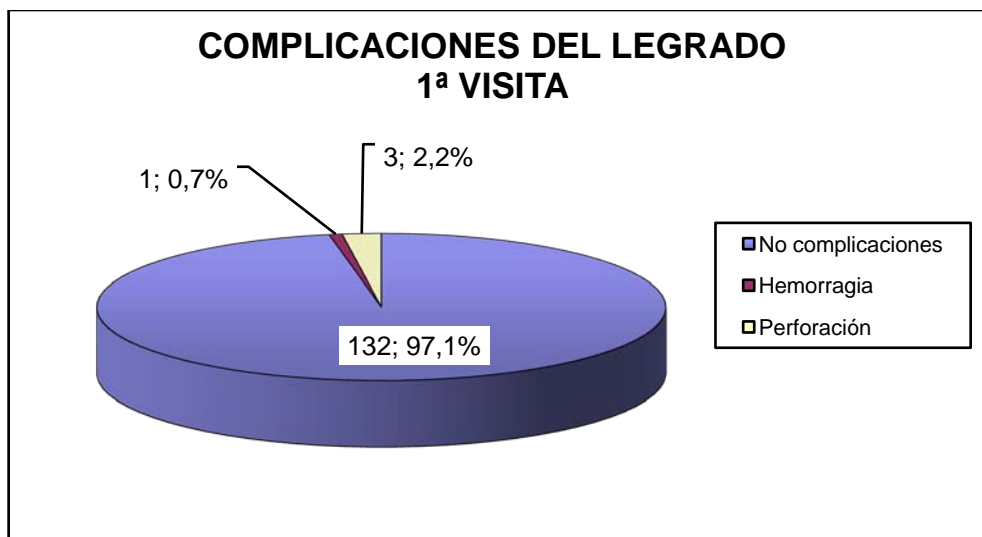
### 1.6 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES DEL LEGRADO

### 1.6.1 1ª visita:

#### Complicaciones del legrado en 1ª visita

Los legrados realizados en la primera visita habitualmente han cursado sin incidencias, salvo 3 casos de perforación uterina y uno de hemorragia profusa, que posteriormente tuvieron buena evolución tras aplicar las medidas adecuadas. (Figura 22)

Figura 22. Complicaciones del legrado en 1ª visita



### 1.6.2 Control entre visitas:

#### Complicaciones del legrado en control entre visitas

Las tres pacientes en las que se interrumpió el tratamiento médico en el control entre visitas, no tuvieron ninguna complicación en el legrado. (Tabla 16)

Tabla 16. Tabla de contingencia entre la conducta terapéutica seguida en el control entre visitas y las complicaciones del legrado en el control entre visitas

			Complicaciones del legrado en control entre visitas	
			Ninguna	Total
¿Continúa el tratamiento médico en control entre visitas?	No	Recuento	3	3
		% de no continúa el tratamiento médico	100,0%	100,0%

### 1.6.3 2ª visita:

#### Complicaciones del legrado en 2ª visita

De las 17 pacientes en las que en la revisión de la segunda visita se objetivó que el tratamiento con misoprostol no había sido efectivo y se practicó legrado obstétrico, sólo una se complicó con un sangrado importante, que cedió con un segundo legrado (re-legrado). (Tabla 17)

Tabla 17. Complicaciones del legrado en 2ª visita (frecuencia absoluta y relativa)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ninguna	16	94,1	94,1
Hemorragia	1	5,9	100,0
Total	17	100,0	

#### 1.6.4 Control telefónico al mes:

:

##### Complicaciones tardías del legrado en control telefónico al mes

En la encuesta telefónica que se hace al mes del tratamiento, sólo una paciente refirió como complicación tardía del legrado la aparición de un sangrado igual que regla. Analizando por separado los dos grupos iniciales de tratamiento, vemos que sucedió en el sector que ya inicialmente fue tratado con legrado. (Tablas 18 y 19)

Tabla 18. Complicaciones tardías del legrado en control telefónico al mes (frecuencia absoluta y relativa)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ninguna	155	99,4	99,4
Hemorragia	1	0,6	100,0
Total	156	100,0	

Tabla 19. Análisis separado de las complicaciones tardías del legrado en el control telefónico al mes, según el tratamiento de la 1ª visita (frecuencia absoluta y relativa)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Médico	Ninguna	20	17,9	100,0	100,0
Legrado	Ninguna	135	99,3	99,3	99,3
	Hemorragia	1	0,7	0,7	100,0
	Total	136	100,0	100,0	

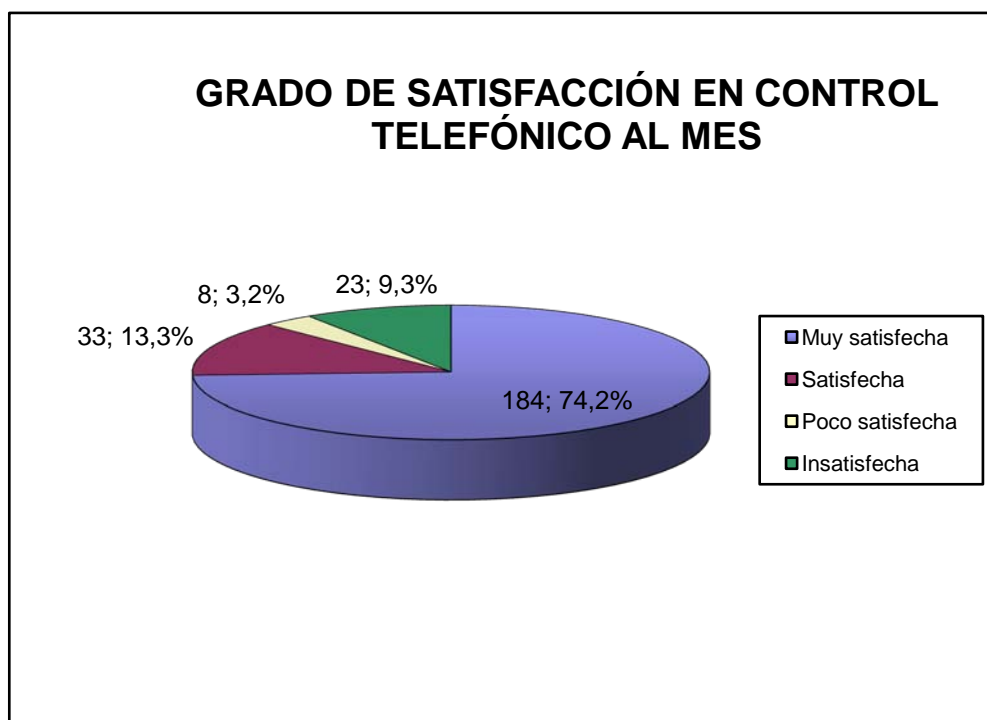
## 1.7 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRADO DE ACEPTABILIDAD DE LA PACIENTE SOBRE EL TRATAMIENTO RECIBIDO EN EL CONTROL TELEFÓNICO AL MES

### 1.7.1 Análisis del grado de satisfacción:

#### Grado de satisfacción con el tratamiento recibido

Cuando investigamos el grado de satisfacción de las pacientes que han sido tratadas por un aborto espontáneo en nuestro hospital sin hacer distinción según el tipo de tratamiento recibido, encontramos que predomina un alto nivel de satisfacción (74,2%). (Figura 23)

Figura 23. Grado de satisfacción en control telefónico al mes (frecuencia absoluta y relativa)



### Grado de satisfacción con el tto. médico o quirúrgico

Si tenemos en cuenta por separado cada grupo de tratamiento (médico y quirúrgico), observamos que hay un mayor porcentaje de máxima satisfacción en el sector del legrado (83% en el grupo del legrado vs. 63,4% en el del misoprostol), mientras que hay más insatisfacción entre las que han recibido tratamiento con misoprostol (17,9% en el grupo del tratamiento médico vs. 2,2% en el del legrado). (Figura 24, Tabla 20).

Figura 24. Grado de satisfacción según el tratamiento recibido en la 1ª visita (%)

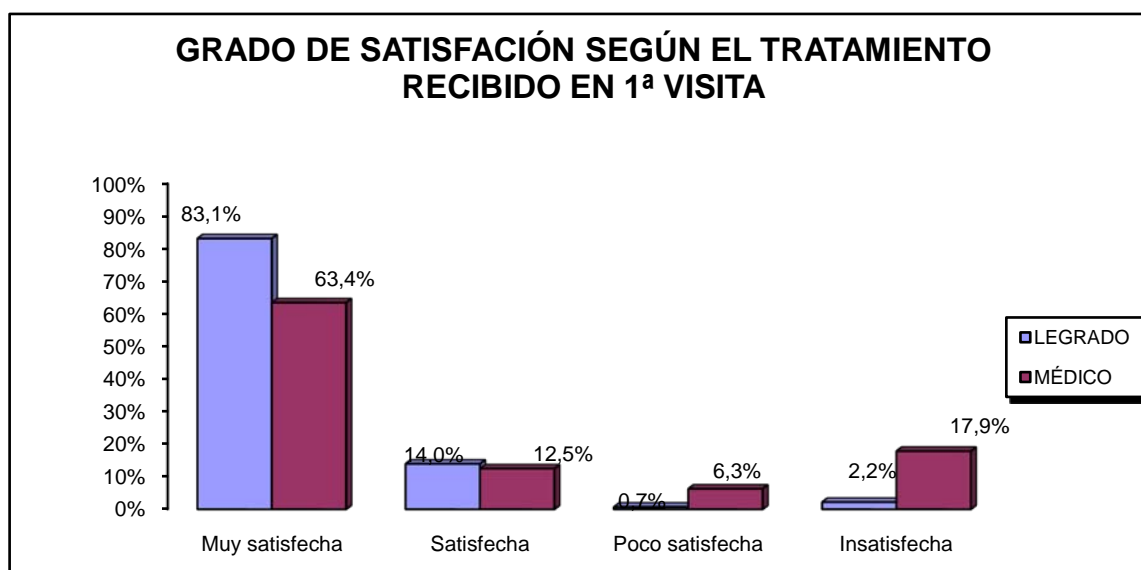


Tabla 20. Grado de satisfacción según el tratamiento recibido en la 1ª visita (frecuencia absoluta y relativa)

Tratamiento		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Médico	Muy satisfecha	71	63,4	63,4
	Satisfecha	14	12,5	75,9
	Poco satisfecha	7	6,3	82,1
	Insatisfecha	20	17,9	100,0
	Total	112	100,0	
Legrado	Muy satisfecha	113	83,1	83,1
	Satisfecha	19	14,0	97,1
	Poco satisfecha	1	0,7	97,8
	Insatisfecha	3	2,2	100,0
	Total	136	100,0	

#### 1.7.2 ¿Repetiría el mismo tratamiento?

Respecto a la pregunta de si repetirían el mismo tratamiento en el caso de volver a

tener otro aborto espontáneo, predomina la respuesta afirmativa, tanto analizándola en conjunto, si diferenciar cuál ha sido el tratamiento recibido, como si la estudiamos por separado, siendo en este último caso el sí más frecuente el grupo del legrado que en el del misoprostol (97,1% vs. 75,9%). (Figuras 25 y 26, Tabla 21)

Figura 25. ¿Repetiría el mismo tratamiento? (frecuencia absoluta y relativa)

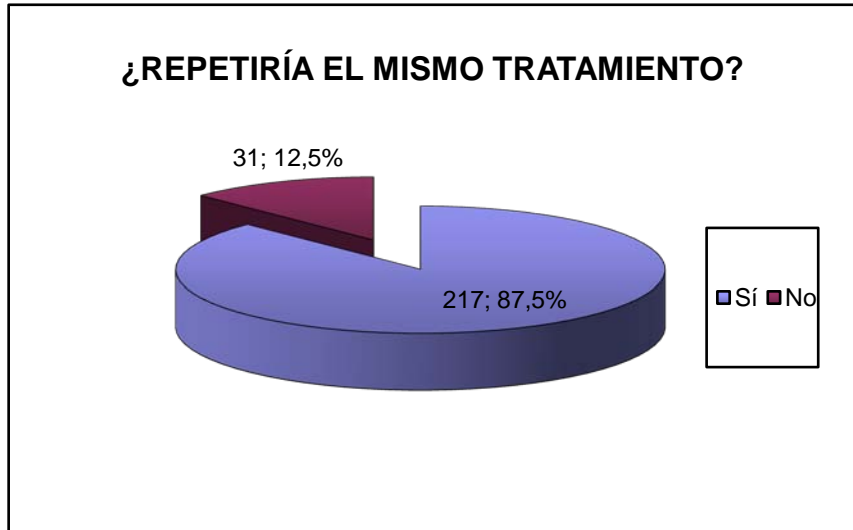


Figura 26. ¿Repetiría el mismo tratamiento? Análisis en función del tratamiento recibido en la 1ª visita (%)

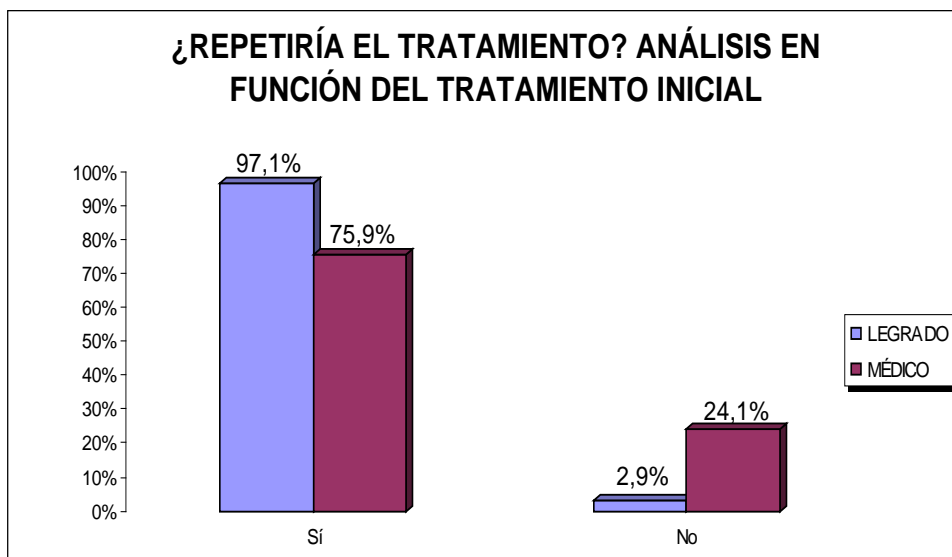


Tabla 21. ¿Repetiría el mismo tratamiento? Análisis en función del tratamiento inicial (frecuencia absoluta y relativa)

Tratamiento		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Médico	Sí	85	75,9	75,9

	No	27	24,1	100,0
	Total	112	100,0	
Legrado	Sí	132	97,1	97,1
	No	4	2,9	100,0
	Total	136	100,0	

### 1.7.3 ¿Aconsejaría el tratamiento?

Obtenemos exactamente los mismos resultados que en el apartado de si repetiría el tratamiento. (Figuras 27 y 28, Tabla 22)

Figura 27. ¿Aconsejaría el tratamiento? (frecuencia absoluta y relativa)

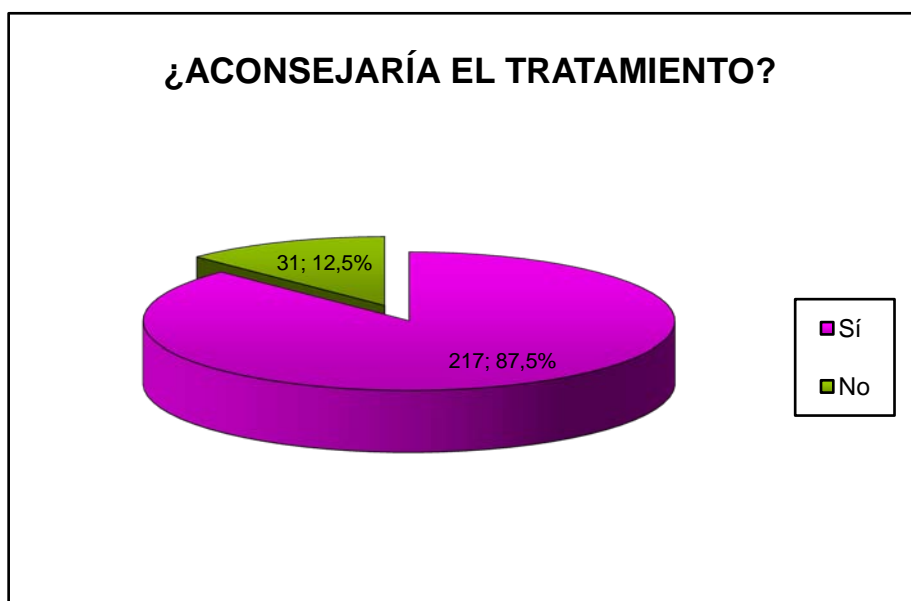


Figura 28. ¿Aconsejaría el tratamiento? Análisis en función del tratamiento recibido en la 1ª visita (%)

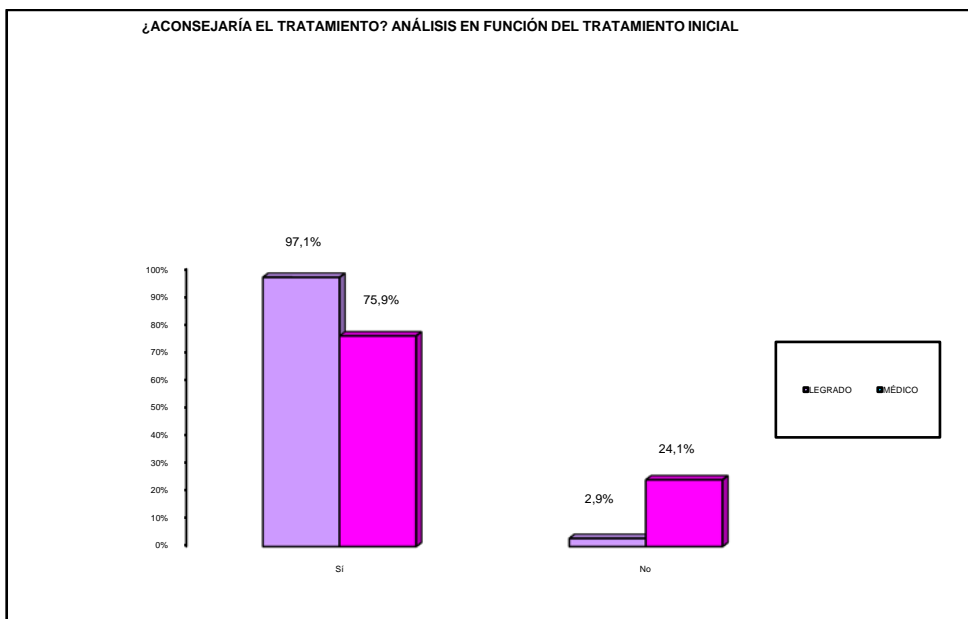


Tabla 22. ¿Aconsejaría el tratamiento? Análisis diferenciado según tratamiento inicial (frec. absoluta y relativa)

Tratamiento		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Médico	Sí	85	75,9	75,9
	No	27	24,1	100,0
	Total	112	100,0	
Legrado	Sí	132	97,1	97,1
	No	4	2,9	100,0
	Total	136	100,0	

## 2. ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE

### 2.1 SEGÚN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO MÉDICO:

#### 2.1.1 Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos:

Se aprecia que existe diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ( $p=0,025$ ) entre la edad de las pacientes que sí han respondido al misoprostol (grupo del éxito) y las que no (grupo del fracaso), hallando que son más jóvenes las del grupo del éxito.

Analizando la edad gestacional y los antecedentes obstétricos de las pacientes de cada grupo considerado según la eficacia del misoprostol (éxito del tratamiento médico vs. fracaso), sólo encontramos que hay diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,038$ ) con respecto al número de abortos previos, siendo ligeramente mayor entre las que ha fracasado el tratamiento médico con misoprostol. (Tablas 23 y 24)

Tabla 23. Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos.

	Realización de legrado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD $p=0,025$	Fracaso	17	36,82	5,015	1,216
	Éxito	92	33,21	6,174	0,644
Nº de embarazos	Fracaso	17	2,59	1,326	0,322
	Éxito	92	2,05	1,304	0,136
Nº de partos	Fracaso	17	0,71	0,686	0,166
	Éxito	92	0,65	0,895	0,093
Nº de abortos $p=0,038$	Fracaso	17	0,82	0,951	0,231
	Éxito	92	0,37	0,794	0,083
Nº de cesáreas	Fracaso	17	0,06	0,243	0,059
	Éxito	92	0,08	0,267	0,028
Nº de legrados	Fracaso	17	0,59	0,795	0,193
	Éxito	92	0,26	0,552	0,058
Edad Gestacional	Fracaso	17	9,4874	2,26444	0,54921
	Éxito	92	9,3913	2,29881	0,23967

Tabla 24. Prueba T para la igualdad de medias

	T	gl	Sig. (bilateral)
EDAD	2,278	107	0,025
Nº de embarazos	1,547	107	0,125
Nº de partos	0,235	107	0,815
Nº de abortos	2,098	107	0,038
Nº de cesáreas	-0,249	107	0,804
Nº de legrados	1,626	18,951	0,120
Edad Gestacional	0,159	107	0,874

### 2.1.2 Nº de embarazos:

Se ha realizado una tabla de contingencia con la eficacia del tratamiento médico en función del número de embarazos (incluyendo el actual, diagnosticado de aborto espontáneo) categorizado por 1 embarazo, 2 embarazos y 3 ó más embarazos, apreciándose una tendencia estadísticamente significativa ( $p=0,024$ ) al éxito en las primigestas y al fracaso en las restantes. (Tabla 25)

Tabla 25. Tabla de contingencia con el número de embarazos y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Nº embarazos	1,00	Recuento	2	42	44
		% de Éxito	11,8%	45,7%	40,4%
	2,00	Recuento	9	25	34
		% de Éxito	52,9%	27,2%	31,2%
	3 ó más	Recuento	6	25	31
		% de Éxito	35,3%	27,2%	28,4%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,024$

### 2.1.3 Partos previos:

Analizando la eficacia del tratamiento médico en función de la existencia o no de partos previos, encontramos que, sin llegar a tener significación estadística, hay una ligera propensión al fracaso si han tenido algún parto. (Tabla 26)

Tabla 26. Tabla de contingencia entre la existencia de partos previos y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito Médico	Total
Partos	No	Recuento	7	53	60
		% de Éxito	41,2%	57,6%	55,0%
	Si	Recuento	10	39	49
		% de Éxito	58,8%	42,4%	45,0%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,211$

### 2.1.4 Abortos previos:

Es significativa desde el punto de vista estadístico ( $p=0,05$ ) la diferencia entre la existencia o no de abortos previos en los dos grupos de pacientes considerados en función del resultado del tratamiento médico (éxito o fracaso), encontrando que en las pacientes que no han tenido abortos antes, es más frecuente el éxito del tratamiento con misoprostol (75% de éxito vs. 41,2% de fracaso) mientras que en las que si tienen en su historial obstétrico otros abortos previos al actual, hay mayor porcentaje de no respuesta a la medicación (58,8% de fracaso vs. 25% de éxito). (Tabla 27)

Tabla 27. Tabla de contingencia con la existencia o no de abortos previos y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Abortos	No	Recuento	7	69	76
		% de Éxito	41,2%	75,0%	69,7%
	Si	Recuento	10	23	33
		% de Éxito	58,8%	25,0%	30,3%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,05$

### 2.1.5 Legrados previos:

También hay diferencia con significación estadística ( $p=0,028$ ) en la eficacia del tratamiento médico en función de la existencia o no de legrados previos, encontrando que el éxito es más frecuente entre las pacientes que no tienen hecho ningún legrado (78,3% de éxito vs. 52,9% de fracaso) (Tabla 28)

Tabla 28. Tabla de contingencia con la existencia o no de legrados previos y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Legrados	No	Recuento	9	72	81
		% de Éxito	52,9%	78,3%	74,3%
	Si	Recuento	8	20	28
		% de Éxito	47,1%	21,7%	25,7%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado:  $p=0,028$

### 2.1.6 Cesáreas previas:

El haber tenido o no cesáreas previas no condiciona ninguna tendencia estadísticamente significativa al éxito o fracaso del tratamiento médico del aborto espontáneo. (Tabla 29)

Tabla 29. Tabla de contingencia entre la existencia o no de cesáreas previas y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Cesáreas	No	Recuento	16	85	101
		% de Éxito	94,1%	92,4%	92,7%
	Si	Recuento	1	7	8
		% de Éxito	5,9%	7,6%	7,3%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,802$

### 2.1.7 Nivel de estudios:

Se observa cierta discrepancia en el grupo que no tiene estudios, donde hay más pacientes en las que fracasa el tratamiento médico, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

También parece que existe, aunque muy levemente, un mayor nivel de estudios en el grupo de éxito del tratamiento con misoprostol, sin que este hallazgo alcance significación estadística. (Tabla 30)

Tabla 30. Tabla de contingencia con el nivel de estudios y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso Médico	Éxito médico	Total
Nivel de estudios	No estudios	Recuento	3	8	11
		% de Éxito	17,6%	8,7%	10,1%
	Estudios básicos	Recuento	7	38	45
		% de Éxito	41,2%	41,3%	41,3%
	Estudios Universitarios	Recuento	7	46	53
		% de Éxito	41,2%	50,0%	48,6%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,504$

### 2.1.8 Grupo sanguíneo y Rh:

Se ha realizado una tabla de contingencia con el Grupo sanguíneo-Rh de las pacientes y el éxito del tratamiento médico, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 31)

Tabla 31. Tabla de contingencia del Grupo sanguíneo-Rh con el éxito del misoprostol

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Grupo sanguíneo y RH	A+	Recuento	5	48	53
		% de Éxito	29,4%	52,2%	48,6%
	A-	Recuento	1	6	7
		% de Éxito	5,9%	6,5%	6,4%
	B+	Recuento	2	10	12
		% de Éxito	11,8%	10,9%	11,0%
	B-	Recuento	0	3	3
		% de Éxito	0,0%	3,3%	2,8%
	0+	Recuento	6	20	26
		% de Éxito	35,3%	21,7%	23,9%
	0-	Recuento	3	4	7
		% de Éxito	17,6%	4,3%	6,4%
	AB+	Recuento	0	1	1
		% de Éxito	0,0%	1,1%	0,9%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: p=0,290

### 2.1.9 Hemoglobina y hematocrito:

Comparando los dos grupos de pacientes (aquellas en las que ha sido efectivo el tratamiento médico y aquellas en las que no) en función de los datos analíticos, encontramos que sólo hay diferencias estadísticamente significativas en el nivel de hemoglobina detectado en la primera visita (que es ligeramente superior en el grupo del éxito del misoprostol) ( $p=0,027$ ), y el valor del hematocrito en la analítica realizada en la segunda visita (que también es mayor en las pacientes que sí han respondido al tratamiento médico) ( $p=0,021$ ) (Tablas 32 y 33)

Tabla 32. Prueba T para la igualdad de medias.

	Realización de legrado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hemoglobina 1ª visita *	Fracaso	17	12,1176	1,15717	0,28066
	Éxito	92	12,6652	0,87636	0,09137
Hematocrito 1ª visita	Fracaso	17	36,5353	3,19001	0,77369
	Éxito	92	37,7141	2,47171	0,25769
Hemoglobina 2ª visita	Fracaso	17	13,1824	5,42266	1,31519
	Éxito	92	12,5891	3,00401	0,31319
Hematocrito 2ª visita **	Fracaso	17	34,0588	6,59461	1,59943
	Éxito	92	36,6641	3,65641	0,38121

\* Hemoglobina 1ª visita:  $p=0,027$

\*\* Hematocrito 2ª visita:  $p=0,021$

Tabla 33. Prueba T para la igualdad de medias.

	t	Gl	Sig. (bilateral)
Hemoglobina 1ª visita	-2,245	107	0,027
Hematocrito 1ª visita	-1,723	107	0,088
Hemoglobina 2ª visita	0,647	107	0,519
Hematocrito 2ª visita	-2,334	107	0,021

#### 2.1.10 Diagnóstico ecográfico en 1ª visita:

En las pacientes que presentan en la primera visita un diagnóstico ecográfico de aborto incompleto hay una discreta mayor tendencia al éxito del tratamiento médico, sucediendo al contrario en los otros subtipos del aborto espontáneo, no siendo esta observación estadísticamente significativa. (Tabla 34)

Tabla 34. Tabla de contingencia entre el diagnóstico ecográfico en la 1ª visita y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Diag. ecográfico 1ª visita	Aborto incompleto	Recuento	3	24	27
		% de Éxito	17,6%	26,1%	24,8%
	Aborto diferido	Recuento	9	44	53
		% de Éxito	52,9%	47,8%	48,6%
	Huevo huero	Recuento	5	24	29
		% de Éxito	29,4%	26,1%	26,6%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: p=0,760

### 2.1.11 Morfología del saco gestacional en 1ª visita:

En los casos etiquetados como huevo huero en la primera visita, parece que la morfología regular del saco gestacional en la exploración ecográfica condiciona una peor respuesta al tratamiento médico, mientras que la irregularidad, de forma menos evidente, parece predisponer al éxito del tratamiento, hallazgos que no son estadísticamente significativos. (Tabla 35)

Tabla 35. Tabla de contingencia de la morfología del saco gestacional en la 1ª visita y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Morfología saco gestacional 1ª visita	regular	Recuento	2	7	9
		% de Éxito	40,0%	25,9%	28,1%
	Irregular	Recuento	3	20	23
		% de Éxito	60,0%	74,1%	71,9%
	Total	Recuento	5	27	32
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,520$

### 2.1.12 Aspecto del endometrio en 1ª visita:

En las pacientes que presentaban un diagnóstico de aborto incompleto en la primera visita, se ha encontrado una ligera mejor respuesta al tratamiento con misoprostol en aquellas en las que en el examen ecográfico el endometrio tenía un aspecto homogéneo; en cambio, en el grupo con endometrio heterogéneo, es algo más frecuente el fracaso, careciendo estas observaciones de significación estadística. (Tabla 36)

Tabla 36. Tabla de contingencia con el aspecto del endometrio en la 1ª visita y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso Médico	Éxito médico	Total
Aspecto del endometrio 1ª visita	Homogéneo	Recuento	0	4	4
		% de Éxito	0,0%	14,8%	13,3%
	Heterogéneo	Recuento	3	23	26
		% de Éxito	100,0%	85,2%	86,7%
	Total	Recuento	3	27	30
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,474$

### 2.1.13 Valor numérico del examen ecográfico en 1ª visita:

No hayamos relación estadísticamente significativa entre el valor numérico de la medida tomada en el examen ecográfico, ya sea del grosor endometrial, CRL o diámetro mayor del saco gestacional (según se trate de un aborto incompleto, aborto diferido o gestación anembrionada, respectivamente) y la eficacia del tratamiento médico (Tablas 37 y 38).

Tabla 37. Valor numérico del examen ecográfico en 1ª visita.

	Realización de legrado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Grosor endometrial	Fracaso	3	22,000	5,2915	3,0551
	Éxito	24	17,958	13,1562	2,6855
CRL	Fracaso	9	16,178	10,2281	3,4094
	Éxito	44	11,239	6,7842	1,0228
Saco gestacional	Fracaso	5	23,000	13,3417	5,9666
	Éxito	24	21,817	7,8536	1,6031

Tabla 38. Prueba T para la igualdad de medias.

	t	Gl	Sig. (bilateral)
Grosor endometrial	0,519	25	0,608
CRL	1,817	51	0,075
Saco gestacional	0,271	27	0,788

### 2.1.14 Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita:

Centrándonos en el volumen del sangrado vaginal que mostraban las pacientes a la exploración física en la primera visita, hemos detectado que, en el caso de que sí hubiera sangrado presente, la tendencia es al fracaso del tratamiento médico cuando dicho sangrado era menor que regla, tendencia que no llega a ser significativa en términos estadísticos. (Tabla 39)

Tabla 39. Tabla de contingencia entre el volumen de sangrado vaginal en la 1ª visita y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso Médico	Éxito médico	Total
Volumen sangrado 1ª visita	Mayor que regla	Recuento	0	6	6
		% de Éxito	0,0%	6,5%	5,5%
	Igual que regla	Recuento	0	13	13
		% de Éxito	0,0%	14,1%	11,9%
	Menor que regla	Recuento	12	41	53
		% de Éxito	70,6%	44,6%	48,6%
	No sangrado	Recuento	5	32	37
		% de Éxito	29,4%	34,8%	33,9%
	Tota	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: p=0,131

### 2.1.15 Diagnóstico ecográfico en control entre visitas:

Se observa que el diagnóstico de aborto incompleto en el control entre visitas se vincula más, aunque no de forma estadísticamente significativa, al fracaso del tratamiento con misoprostol, sucediendo al contrario con el huevo huero. (Tabla 40)

Tabla 40. Tabla de contingencia del diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso Médico	Éxito médico	Total
Diag. ecográfico en control entre visitas	Aborto incompleto	Recuento	1	2	3
		% de Éxito	100,0%	50,0%	60,0%
	Saco gestacional	Recuento	0	2	2
		% de Éxito	0,0%	50,0%	40,0%
	Total	Recuento	1	4	5
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,361$

### 2.1.16 Morfología del saco gestacional en control entre visitas:

Atendiendo a la morfología que presenta el saco gestacional en los casos de huevo huero objetivados en el examen ecográfico realizado en el control entre visitas, se observa un buen resultado del tratamiento médico en todas aquellas pacientes en las que dicha morfología era irregular. (Tabla 41)

Tabla 41. Tabla de contingencia de la morfología del Saco gestacional en el control entre visitas y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. Médico	
			Éxito médico	Total
Morfología saco gestacional en control entre visitas	Irregular	Recuento	2	2
		% de Éxito	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	2	2
		% de Éxito	100,0%	100,0%

No se ha calculado ningún estadístico porque morfología del saco gestacional en el control entre visitas y éxito del tratamiento médico son constantes.

### 2.1.17 Aspecto del endometrio en control entre visitas:

Si tenemos en cuenta el aspecto ecográfico del endometrio en las pacientes con aborto incompleto en el control entre visitas, el resultado fue un éxito del tratamiento médico en todos los casos en que el endometrio era heterogéneo. (Tabla 42)

Tabla 42. Tabla de contingencia entre el aspecto del endometrio en el control entre visitas y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico	
			Éxito médico	Total
Aspecto del endometrio en control entre visitas	Heterogéneo	Recuento	6	6
		% de Éxito	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	6	6
		% de Éxito	100,0%	100,0%

No ha calculado ningún estadístico porque aspecto del endometrio en control entre visitas y éxito del tratamiento médico son constantes.

### 2.1.18 Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas:

Analizando el volumen del sangrado vaginal objetivado a la exploración física en las pacientes cuando acuden a Urgencias antes del día programado para la revisión del tratamiento médico, parece que es más frecuente que el misoprostol sea eficaz en las que dicho sangrado es igual que regla, al contrario de lo que sucede en las que tienen un sangrado menor que regla, pero esta apreciación no es estadísticamente significativa. (Tabla 43)

Tabla 43. Tabla de contingencia con el volumen de sangrado vaginal en el control entre visitas y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso Médico	Éxito médico	Total
Volumen sangrado en control entre visitas	Igual que regla	Recuento	0	3	3
		% de Éxito	0,0%	75,0%	60,0%
	Menor que regla	Recuento	1	1	2
		% de Éxito	100,0%	25,0%	40,0%
	Total	Recuento	1	4	5
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,171$

### 2.1.19 Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas:

También se observa un mayor porcentaje de éxito del tratamiento médico en el grupo que refirió un sangrado igual que regla como efecto secundario del misoprostol en el control entre visitas, mientras que en el sector cuyo sangrado fue menor que regla predomina el fracaso, sin llegar a ser esto significativo desde el punto de vista estadístico. (Tabla 44)

Tabla 44. Tabla de contingencia entre el tipo de sangrado como efecto secundario del misoprostol en control entre visitas y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas	Igual que regla	Recuento	0	3	3
		% de Éxito	0,0%	75,0%	60,0%
	Menor que regla	Recuento	1	1	2
		% de Éxito	100,0%	25,0%	40,0%
	Total	Recuento	1	4	5
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,171$

### 2.1.20 Diagnóstico ecográfico en 2ª visita:

Cuando en el examen ecográfico realizado en la visita de revisión del tratamiento médico (2ª visita) no se visualiza embrión, sino sólo endometrio, es más frecuente que el misoprostol de buen resultado. Este dato tiene significación estadística ( $p=0,001$ ) (Tabla 45)

Tabla 45. Tabla de contingencia del diagnóstico ecográfico en la 2ª visita con el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Control ecográfico 2ª visita	Aborto incompleto	Recuento	15	92	107
		% de Éxito	88,2%	100,0%	98,2%
	Aborto diferido	Recuento	2	0	2
		% de Éxito	11,8%	0,0%	1,8%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,001$

### 2.1.21 Aspecto del endometrio en 2ª visita:

Analizando las características del endometrio en el control ecográfico de la 2ª visita, podemos decir que de forma estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ), el endometrio homogéneo se asocia a éxito del tratamiento médico, mientras que el aspecto heterogéneo se liga al fracaso. (Tabla 46)

Tabla 46. Tabla de contingencia entre la morfología del aspecto del endometrio en la 2ª visita y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Aspecto del endometrio 2ª visita	Homogéneo	Recuento	0	92	92
		% de Éxito	0,0%	100,0%	86,0%
	Heterogéneo	Recuento	15	0	15
		% de Éxito	100,0%	,0%	14,0%
	Total	Recuento	15	92	107
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.1.22 Volumen de sangrado vaginal en 2ª visita:

Se ha realizado una tabla de contingencia con la eficacia del tratamiento médico en función del volumen del sangrado vaginal presente en las pacientes en tratamiento con misoprostol que son revisadas al 8º día (2ª visita), apreciándose una tendencia estadísticamente significativa ( $p=0,017$ ) a, por una parte, que entre las pacientes que sí sangran haya peor respuesta al tratamiento conforme la cuantía del sangrado es menor, y por otro lado, a que entre las pacientes que no presentan sangrado se de una buena respuesta con más frecuencia. (Tabla 47)

Tabla 47. Tabla de contingencia del volumen de sangrado en 2ª visita y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso Médico	Éxito médico	Total
Volumen sangrado 2ª visita	Igual que regla	Recuento	0	2	2
		% de Éxito	0,0%	2,2%	1,8%
	Menor que regla	Recuento	13	36	49
		% de Éxito	76,5%	39,1%	45,0%
	No sangrado	Recuento	4	54	58
		% de Éxito	23,5%	58,7%	53,2%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: $p=0,017$

### 2.1.23 Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita:

Es más frecuente que el misoprostol sea eficaz en aquellas pacientes que relatan un sangrado igual o mayor que regla como efecto secundario de dicho medicamento en la 2ª visita, sucediendo lo contrario cuando el sangrado es menor que regla. Estos hallazgos son estadísticamente significativos ( $p=0,041$ ). (Tabla 48)

Tabla 48. Tabla de contingencia con el tipo de sangrado como efecto secundario del misoprostol en 2ª visita y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita	Mayor que regla	Recuento	3	21	24
		% de Éxito	18,8%	23,1%	22,4%
	Igual que regla	Recuento	3	42	45
		% de Éxito	18,8%	46,2%	42,1%
	Menor que regla	Recuento	10	28	38
		% de Éxito	62,5%	30,8%	35,5%
	Total	Recuento	16	91	107
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,041$

### 2.1.24 Efectos secundarios del misoprostol en control telefónico al mes:

Sin llegar a ser significativo desde el punto de vista estadístico, en el control telefónico que se hace al mes, las pacientes en las que ha fracasado el tratamiento médico ha sido algo más frecuente el sangrado vaginal como efecto secundario del misoprostol durante ese mes. (Tabla 49)

Tabla 49. Tabla de contingencia entre los efectos secundarios del misoprostol en el control telefónico al mes y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. Médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Efectos 2º del misoprostol en control telefónico al mes	Sangrado	Recuento	1	15	16
		% de Éxito	100,0%	83,3%	84,2%
	Dolor	Recuento	0	1	1
		% de Éxito	0,0%	5,6%	5,3%
	Calambres	Recuento	0	1	1
		% de Éxito	0,0%	5,6%	5,3%
	Mareo	Recuento	0	1	1
		% de Éxito	0,0%	5,6%	5,3%
	Total	Recuento	1	18	19
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:p=0,978

### 2.1.25 Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes:

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las características del sangrado que refieren las pacientes como efecto secundario tardío del misoprostol en la encuesta telefónica llevada a cabo al mes del tratamiento, y la eficacia del mismo. (Tabla 50)

Tabla 50. Tabla de contingencia del tipo de sangrado como efecto secundario del misoprostol en el control telefónico al mes y el éxito del tratamiento médico.

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes	Menor que regla	Recuento	2	18	20
		% de Éxito	15,4%	19,6%	19,0%
	No sangrado	Recuento	11	74	85
		% de Éxito	84,6%	80,4%	81,0%
	Total	Recuento	13	92	105
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi- cuadrado:  $p=0,719$

### 2.1.26 Grado de satisfacción:

Se ha observado un significativo ( $p=0,000$ ) mayor grado de satisfacción en el grupo en que ha tenido éxito el tratamiento médico, así como una absoluta (100%) y significativa ( $p=0,000$ ) insatisfacción en el sector del fracaso. (Tabla 51)

Tabla 51. Tabla de contingencia con el grado de satisfacción y el éxito del tratamiento médico

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
Grado de satisfacción en control telefónico al mes	Muy satisfecha	Recuento	0	71	71
		% de Éxito	0,0%	77,2%	65,1%
	Satisfecha	Recuento	0	14	14
		% de Éxito	0,0%	15,2%	12,8%
	Poco satisfecha	Recuento	0	7	7
		% de Éxito	0,0%	7,6%	6,4%
	Insatisfecha	Recuento	17	0	17
		% de Éxito	100,0%	0,0%	15,6%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.1.27 ¿Repetiría el tratamiento médico? ¿Lo aconsejaría?:

Ante la pregunta de si volverían a optar de nuevo por el tratamiento médico en el caso de que tuvieran otro aborto espontáneo, o si lo aconsejaría a una amiga, entre las pacientes en las que ha sido efectivo en esta ocasión el tratamiento con misoprostol vaginal hay una respuesta afirmativa mayor, mientras que en el grupo en el que ha fracasado, es más frecuente una respuesta negativa. Estos datos tienen significación estadística ( $p=0,000$ ). (Tablas 52 y 53)

Tabla 52. Tabla de contingencia entre volver a repetir el tratamiento médico y el éxito del mismo

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
¿Repetiría el mismo tto.?	Sí	Recuento	0	85	85
		% de Éxito	0,0%	92,4%	78,0%
	No	Recuento	17	7	24
		% de Éxito	100,0%	7,6%	22,0%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

Tabla 53. Tabla de contingencia entre si aconsejaría el tratamiento médico y el éxito del mismo

			Éxito del tto. médico		
			Fracaso médico	Éxito médico	Total
¿Aconsejaría el mismo tto.?	Sí	Recuento	0	85	85
		% de Éxito	0,0%	92,4%	78,0%
	No	Recuento	17	7	24
		% de Éxito	100,0%	7,6%	22,0%
	Total	Recuento	17	92	109
		% de Éxito	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

## 2.2 SEGÚN EL GRADO DE SATISFACCIÓN EN EL CONTROL TELEFÓNICO AL MES:

## 2.2.1 Edad, edad gestacional y antecedentes obstétricos:

No hay diferencias estadísticamente significativas ni en la edad, ni en la edad gestacional, ni en los antecedentes obstétricos de las pacientes, cuando las comparamos en función del grado de satisfacción que muestran con el tratamiento que han recibido. (Tablas 54 y 55)

Tablas 54. Análisis de varianza ANOVA.

		N	Media	Desv. típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mín.	Máx.
						Límite inferior	Límite superior		
EDAD	Muy satisfecha	184	33,28	6,069	0,447	32,40	34,17	19	47
	Satisfecha	33	31,79	6,882	1,198	29,35	34,23	18	43
	Poco satisfecha	8	33,88	7,220	2,553	27,84	39,91	23	44
	Insatisfecha	23	35,48	6,316	1,317	32,75	38,21	19	44
	Total	248	33,31	6,262	0,398	32,52	34,09	18	47
Nº de embarazos	Muy satisfecha	184	2,04	1,380	0,102	1,84	2,24	1	11
	Satisfecha	33	2,21	1,409	0,245	1,71	2,71	1	6
	Poco satisfecha	8	2,00	1,069	0,378	1,11	2,89	1	4
	Insatisfecha	23	2,26	1,322	0,276	1,69	2,83	1	6
	Total	248	2,08	1,365	0,087	1,91	2,25	1	11
Nº de partos	Muy satisfecha	184	0,58	0,890	0,066	0,45	0,71	0	6
	Satisfecha	33	0,67	0,854	0,149	0,36	0,97	0	3
	Poco satisfecha	8	0,50	0,756	0,267	-0,13	1,13	0	2
	Insatisfecha	23	0,61	0,722	0,151	0,30	0,92	0	2
	Total	248	0,59	0,863	0,055	0,48	0,70	0	6
Nº de abortos	Muy satisfecha	184	0,39	0,873	0,064	0,26	0,51	0	6
	Satisfecha	33	0,42	0,902	0,157	0,10	0,74	0	3
	Poco satisfecha	8	0,38	0,518	0,183	-0,06	0,81	0	1
	Insatisfecha	23	0,61	0,891	0,186	0,22	0,99	0	3
	Total	248	0,41	0,868	0,055	0,30	0,52	0	6
Nº de cesáreas	Muy satisfecha	184	0,09	0,309	0,023	0,05	0,14	0	2
	Satisfecha	33	0,12	0,331	0,058	0,00	0,24	0	1

	Poco satisfecha	8	0,13	0,354	0,125	-0,17	0,42	0	1
	Insatisfecha	23	0,04	0,209	0,043	-0,05	0,13	0	1
	Total	248	0,09	0,304	0,019	0,05	0,13	0	2
Nº de legrados	Muy satisfecha	184	0,31	0,766	0,056	0,20	0,42	0	6
	Satisfecha	33	0,42	0,902	0,157	0,10	0,74	0	3
	Poco satisfecha	8	0,38	0,518	0,183	-0,06	0,81	0	1
	Insatisfecha	23	0,43	0,728	0,152	0,12	0,75	0	3
	Total	248	0,34	0,773	0,049	0,24	0,44	0	6

Tablas 55. Análisis de varianza ANOVA.

	GI	F	Sig.
EDAD	3	1,603	0,189
Nº de embarazos	3	0,302	0,824
Nº de partos	3	0,134	0,940
Nº de abortos	3	0,453	0,715
Nº de cesáreas	3	0,325	0,808
Nº de legrados	3	0,342	0,795

### 2.2.2 Nº de embarazos:

Se ha realizado una tabla de contingencia entre el grado de satisfacción con el tratamiento recibido y el número de embarazos (incluyendo el actual, etiquetado de aborto espontáneo), categorizado por 1 embarazo, 2 y 3 o más, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre grupos. (Tabla 56)

Tabla 56. Tabla de contingencia con el número de embarazos y grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Nº embarazos	1,00	Recuento	82	15	3	7	107
		% satisfacción	44,6%	45,5%	37,5%	30,4%	43,1%
	2,00	Recuento	54	6	3	9	72
		% satisfacción	29,3%	18,2%	37,5%	39,1%	29,0%
	3 o más	Recuento	48	12	2	7	69
		% satisfacción	26,1%	36,4%	25,0%	30,4%	27,8%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,604$

### 2.2.3 Partos previos:

Tampoco hay diferencias con significación estadística en el grado de satisfacción con el tratamiento recibido según la paciente haya tenido o no partos. Aunque tienden ligeramente a mostrar un sentimiento de insatisfacción, aquellas que sí han tenido algún parto vaginal. (Tabla 57)

Tabla 57. Tabla de contingencia de la existencia o no de partos y el grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Partos	No	Recuento	112	18	5	12	147
		%satisfacción	60,9%	54,5%	62,5%	52,2%	59,3%
	Si	Recuento	72	15	3	11	101
		%satisfacción	39,1%	45,5%	37,5%	47,8%	40,7%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		%satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: p=0,798

## 2.2.4 Abortos y legrados previos:

Considerando la existencia o no de abortos o legrados previos, observamos una cierta propensión de las pacientes a estar satisfechas con el tratamiento del aborto espontáneo actual si no han tenido abortos o legrados antes y estar insatisfechas si sí han experimentado con anterioridad otro aborto o un legrado. Este hallazgo no llega a ser estadísticamente significativo. (Tablas 58 y 59)

Tabla 58. Tabla de contingencia entre la existencia o no de abortos previos y el grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisfecha	Total
Abortos	No	Recuento	139	26	5	13	183
		% satisfacción	75,5%	78,8%	62,5%	56,5%	73,8%
	Si	Recuento	45	7	3	10	65
		% satisfacción	24,5%	21,2%	37,5%	43,5%	26,2%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,188$

Tabla 59. Tabla de contingencia entre la existencia o no de legrados previos y el grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Legrados	No	Recuento	145	26	5	15	191
		% satisfacción	78,8%	78,8%	62,5%	65,2%	77,0%
	Si	Recuento	39	7	3	8	57
		% satisfacción	21,2%	21,2%	37,5%	34,8%	23,0%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,369$

## 2.2.5 Cesáreas previas:

El haber tenido o no cesáreas no condiciona ninguna tendencia estadísticamente significativa a la satisfacción o insatisfacción con el tratamiento recibido. (Tablas 60)

Tabla 60. Tabla de contingencia entre la existencia o no de cesáreas previas y el grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Cesáreas	No	Recuento	168	29	7	22	226
		%satisfacción	91,3%	87,9%	87,5%	95,7%	91,1%
	Si	Recuento	16	4	1	1	22
		%satisfacción	8,7%	12,1%	12,5%	4,3%	8,9%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		%satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,765$

## 2.2.6 Nivel de estudios:

Se ha realizado una tabla de contingencia con el grado de satisfacción que muestran las pacientes respecto al tratamiento recibido en el control telefónico al mes y el nivel de estudios, objetivándose la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos; aunque se detecta una ligera tendencia a la insatisfacción en el grupo que carece de estudios, así como una actitud contraria entre las pacientes universitarias. (Tabla 61)

Tabla 61. Tabla de contingencia del nivel de estudios y el grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Nivel de estudios	No estudios	Recuento	21	1	0	4	26
		% satisfacción	11,4%	3,0%	0,0%	17,4%	10,5%
	Estudios básicos	Recuento	68	21	5	10	104
		% satisfacción	37,0%	63,6%	62,5%	43,5%	41,9%
	Estudios Universitarios	Recuento	95	11	3	9	118
		% satisfacción	51,6%	33,3%	37,5%	39,1%	47,6%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,063$

## 2.2.7 Hemoglobina y hematocrito:

Los datos analíticos (hemoglobina y hematocrito en 1ª y 2ª visita) no muestran diferencias con significación estadística según el grado de satisfacción con el tratamiento administrado. (Tablas 62 y 63)

Tabla 62. Análisis de varianza ANOVA.

		N	Media	Desv. típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mín.	Máx.
						Límite inferior	Límite superior		
Hemoglobina 1ª visita	Muy satisfecha	184	12,4951	1,05106	0,07749	12,3422	12,6480	7,70	14,90
	Satisfecha	33	12,6364	1,24820	0,21728	12,1938	13,0790	9,10	15,50
	Poco satisfecha	8	12,8625	1,10057	0,38911	11,9424	13,7826	10,50	14,20
	Insatisfecha	23	12,1826	1,07011	0,22313	11,7199	12,6454	9,60	13,60
	Total	248	12,4968	1,08295	0,06877	12,3613	12,6322	7,70	15,50
Hematocrito 1ª visita	Muy satisfecha	184	37,2663	3,07108	0,22640	36,8196	37,7130	23,10	45,00
	Satisfecha	33	37,7333	3,88882	0,67696	36,3544	39,1122	26,10	45,90
	Poco satisfecha	8	38,1000	2,57737	0,91124	35,9453	40,2547	33,50	42,00
	Insatisfecha	23	36,9217	3,02714	0,63120	35,6127	38,2308	29,40	41,20
	Total	248	37,3234	3,16400	0,20091	36,9277	37,7191	23,10	45,90
Hemoglobina 2ª visita	Muy satisfecha	71	12,7451	3,35971	0,39872	11,9498	13,5403	9,10	39,70
	Satisfecha	14	11,9071	1,13033	0,30209	11,2545	12,5598	9,00	14,00
	Poco satisfecha	7	12,3714	,98947	0,37398	11,4563	13,2865	10,40	13,50
	Insatisfecha	17	13,1824	5,42266	1,31519	10,3943	15,9704	9,20	33,70
	Total	109	12,6817	3,46507	0,33189	12,0238	13,3395	9,00	39,70
Hematocrito 2ª visita	Muy satisfecha	71	36,7944	3,80664	0,45177	35,8933	37,6954	13,00	41,20
	Satisfecha	14	35,7286	3,36530	0,89942	33,7855	37,6716	26,60	40,70
	Poco satisfecha	7	37,2143	2,56478	0,96940	34,8423	39,5863	32,10	39,80
	Insatisfecha	17	34,0588	6,59461	1,59943	30,6682	37,4495	11,50	40,50
	Total	109	36,2578	4,31387	0,41319	35,4388	37,0768	11,50	41,20

Tabla 63. Análisis de varianza ANOVA.

	Gl	F	Sig.
Hemoglobina 1ª visita	3	1,134	0,336
Hematocrito 1ª visita	3	0,486	0,692
Hemoglobina 2ª visita	3	0,372	0,774
Hematocrito 2ª visita	3	2,084	0,107

## 2.2.8 Diagnóstico ecográfico en 1ª visita:

Analizando el grado de satisfacción en función del examen ecográfico llevado a cabo en la primera visita, no se encontraron diferencias con significación estadística ni con respecto al diagnóstico establecido, categorizado por aborto incompleto, aborto diferido o huevo huero; ni con respecto a las características ecográficas de las imágenes (morfología del saco gestacional en las pacientes con huevo huero o aspecto del endometrio en el aborto incompleto). (Tablas 64-66)

Tabla 64. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico de la 1ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Diag. ecográfico 1ª visita	Aborto incompleto	Recuento	42	15	2	4	63
		% satisfacción	22,8%	45,5%	25,0%	17,4%	25,4%
	Aborto diferido	Recuento	99	12	4	13	128
		% satisfacción	53,8%	36,4%	50,0%	56,5%	51,6%
	Saco gestacional	Recuento	43	6	2	6	57
		% satisfacción	23,4%	18,2%	25,0%	26,1%	23,0%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,203$

Tabla 65. Tabla de contingencia entre la morfología del saco gestacional en la 1ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Morfología saco gestacional 1ª visita	Regular	Recuento	18	2	0	3	23
		% satisfacción	41,9%	25,0%	0,0%	50,0%	39,0%
	Irregular	Recuento	25	6	2	3	36
		% satisfacción	58,1%	75,0%	100,0%	50,0%	61,0%
	Total	Recuento	43	8	2	6	59
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,495$

Tabla 66. Tabla de contingencia entre el aspecto del endometrio en la 1ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Aspecto del endometrio 1ª visita	Homogéneo	Recuento	5	0	1	0	6
		% satisfacción	11,1%	0,0%	33,3%	0,0%	9,0%
	Heterogéneo	Recuento	40	15	2	4	61
		% satisfacción	88,9%	100,0%	66,7%	100,0%	91,0%
	Total	Recuento	45	15	3	4	67
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,203$

## 2.2.9 Volumen de sangrado vaginal en 1ª visita:

Es más frecuente que las pacientes en las que se objetiva un sangrado vaginal menor que regla en la primera visita se manifiesten como insatisfechas con el tratamiento recibido, mientras que en el resto de los grupos predomina un sentimiento mayor o menor de satisfacción, observación que alcanza significación estadística ( $p=0,002$ ). (Tabla 67)

Tabla 67. Tabla de contingencia con el volumen de sangrado en la 1ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Volumen sangrado 1ª visita	Mayor que regla	Recuento	11	9	0	0	20
		% satisfacción	6,0%	27,3%	0,0%	0,0%	8,1%
	Igual que regla	Recuento	25	4	0	1	30
		% satisfacción	13,6%	12,1%	0,0%	4,3%	12,1%
	Menor que regla	Recuento	70	10	4	14	98
		% satisfacción	38,0%	30,3%	50,0%	60,9%	39,5%
	No sangrado	Recuento	78	10	4	8	100
		% satisfacción	42,4%	30,3%	50,0%	34,8%	40,3%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,002$

### 2.2.10 Tratamiento establecido en 1ª visita:

Encontramos con más frecuencia un mayor grado de satisfacción respecto al tratamiento recibido en el grupo de pacientes que fueron tratadas con legrado en lugar de con misoprostol vaginal, donde en cambio predomina la insatisfacción, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ). (Tabla 68)

Tabla 68. Tabla de contingencia entre el tratamiento establecido en la 1ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Tratamiento	Médico	Recuento	71	14	7	20	112
		% satisfacción	38,6%	42,4%	87,5%	87,0%	45,2%
	Legrado	Recuento	113	19	1	3	136
		% satisfacción	61,4%	57,6%	12,5%	13,0%	54,8%
	Total	Recuento	184	33	8	23	248
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.2.11 Causa del legrado en 1ª visita:

El sentimiento de insatisfacción ha sido mayor cuando los motivos de hacer legrado en la primera visita en vez de aplicar tratamiento médico han sido causas personales, en cambio, en el resto de causas, la tendencia es a la satisfacción, teniendo este hallazgo significación estadística ( $p=0,000$ ). (Tabla 69)

Tabla 69. Tabla de contingencia entre las causas del legrado en la 1ª visita y el grado de satisfacción.

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Causas legrado 1ª visita	Hemoglobina <9gr/dl	Recuento	2	0	0	0	2
		% satisfacción	1,8%	0,0%	0,0%	0,0%	1,5%
	Sospecha endometritis	Recuento	1	0	0	0	1
		% satisfacción	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%
	Aborto provocado	Recuento	1	5	0	0	6
		% satisfacción	0,9%	26,3%	0,0%	0,0%	4,4%
	Aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante	Recuento	6	8	0	0	14
		% satisfacción	5,3%	42,1%	0,0%	0,0%	10,3%
	Sospecha de gestación molar	Recuento	0	1	0	0	1
		% satisfacción	0,0%	5,3%	0,0%	0,0%	0,7%
	Causas personales	Recuento	91	4	1	3	99
		% satisfacción	80,5%	21,1%	100,0%	100,0%	72,8%
	Otros	Recuento	12	1	0	0	13
		% satisfacción	10,6%	5,3%	0,0%	0,0%	9,6%
Total	Recuento	113	19	1	3	136	
	% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

## 2.2.12 Complicaciones del legrado en 1ª visita:

Se constata que la aparición de complicaciones en el legrado que se practica en la primera visita lleva aparejada de forma significativa la presencia de insatisfacción ( $p=0,000$ ). (Tabla 70)

Tabla 70. Tabla de contingencia de las complicaciones del legrado en la 1ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Complicaciones del legrado en 1ª visita	No complicaciones	Recuento	113	18	1	0	132
		% satisfacción	100,0%	94,7%	100,0%	0,0%	97,1%
	Hemorragia	Recuento	0	0	0	1	1
		% satisfacción	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,7%
	Perforación	Recuento	0	1	0	2	3
		% satisfacción	0,0%	5,3%	0,0%	66,7%	2,2%
	Total	Recuento	113	19	1	3	136
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.2.13 Diagnóstico ecográfico en control entre visitas:

Se ha realizado una tabla de contingencia con el grado de satisfacción en función del diagnóstico ecográfico en el control entre visitas, objetivándose que en el grupo con un huevo huero hay un mayor porcentaje de máxima satisfacción, mientras que entre las pacientes con un aborto incompleto es más frecuente la insatisfacción; no obstante, esta observación no es estadísticamente significativa. (Tabla 71)

Tabla 71. Tabla de contingencia entre el diagnóstico ecográfico en el control entre visitas y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes			
			Muy satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Control ecográfico en control entre visitas	Aborto incompleto	Recuento	0	2	4	6
		% satisfacción	0,0%	66,7%	100,0%	75,0%
	Huevo huero	Recuento	1	1	0	2
		% satisfacción	100,0%	33,3%	0,0%	25,0%
	Total	Recuento	1	3	4	8
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,108$

## 2.2.14 Morfología del saco gestacional en control entre visitas:

Atendiendo a la morfología que presenta el saco gestacional en los casos de huevo huero objetivado en el examen ecográfico realizado en el control entre visitas, la tendencia es a la satisfacción en mayor o menor grado de las pacientes cuando dicha morfología es irregular. (Tabla 72)

Tabla 72. Tabla de contingencia de la morfología del saco gestacional en el control entre visitas y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes		
			Muy satisfecha	Poco satisfecha	Total
Morfología saco gestacional en control entre visitas	Irregular	Recuento	1	1	2
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	1	1	2
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%

No se ha calculado ningún estadístico porque morfología del saco gestacional en control entre visitas es una constante.

### 2.2.15 Aspecto del endometrio en control entre visitas:

Si ahora valoramos el grado de satisfacción en función del aspecto ecográfico del endometrio en los casos de aborto incompleto en el control entre visitas, la inclinación es hacia la insatisfacción cuando el endometrio es heterogéneo. (Tabla 73)

Tabla 73. Tabla de contingencia del aspecto del endometrio en el control entre visitas con el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes		
			Poco satisfecha	Insatisfecha	Total
Aspecto del endometrio en control entre visitas	Heterogéneo	Recuento	2	4	6
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	2	4	6
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%

No se ha calculado ningún estadístico porque aspecto del endometrio en control entre visitas es una constante.

## 2.2.16 Volumen de sangrado vaginal en control entre visitas:

Valorando el nivel de satisfacción en función del volumen de sangrado vaginal que presentan las pacientes, ya sea en la exploración física que se realiza en el control entre visitas, como en la información recabada al preguntarles por los efectos secundarios del misoprostol, se observa una tendencia a la satisfacción cuando el sangrado es igual que regla, pero no mayor, donde es más frecuente la insatisfacción, sin que podamos decir de estas apreciaciones que tengan significación estadística. (Tablas 74 y 75)

Tabla 74. Tabla de contingencia con el volumen de sangrado en el control entre visitas y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes			
			Muy satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Volumen sangrado en control entre visitas	Mayor que regla	Recuento	0	0	3	3
		% satisfacción	0,0%	0,0%	75,0%	37,5%
	Igual que regla	Recuento	1	2	0	3
		% satisfacción	100,0%	66,7%	0,0%	37,5%
	Menor que regla	Recuento	0	1	1	2
		% satisfacción	0,0%	33,3%	25,0%	25,0%
	Total	Recuento	1	3	4	8
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,161$

Tabla 75. Tabla de contingencia entre el tipo de sangrado como efecto secundario del misoprostol en control entre visitas y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes			
			Muy satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control entre visitas	Mayor que regla	Recuento	0	0	3	3
		% satisfacción	0,0%	0,0%	75,0%	37,5%
	Igual que regla	Recuento	1	2	0	3
		% satisfacción	100,0%	66,7%	0,0%	37,5%
	Menor que regla	Recuento	0	1	1	2
		% satisfacción	0,0%	33,3%	25,0%	25,0%
	Total	Recuento	1	3	4	8
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,161$

### 2.2.17 Legrado en control entre visitas (interrupción del tto.médico):

Aunque no haya habido ninguna complicación en el acto quirúrgico, se muestran insatisfechas todas las pacientes a las que se les ha realizado legrado en el control entre visitas. (Tabla 76)

Tabla 76. Tabla de contingencia de las complicaciones del legrado en el control entre visitas y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes	
			Insatisfecha	Total
Complicaciones del legrado en control entre visitas	Ninguna	Recuento	3	3
		% satisfacción	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	3	3
		% satisfacción	100,0%	100,0%

No se ha calculado ningún estadístico porque complicaciones del legrado en control entre visitas y grado de satisfacción en control telefónico al mes son constantes.

## 2.2.18 Diagnóstico ecográfico en 2ª visita:

Se constata una predisposición a la satisfacción en mayor o menor grado en las pacientes en las que en la segunda visita para revisión del tratamiento médico, la imagen que se midió en la ecografía fue el grosor endometrial, mientras que en los casos en los que persistía embrión, y por tanto la medida tomada es el CRL, la insatisfacción es más frecuente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,012$ ). (Tabla 77)

Tabla 77. Tabla de contingencia con el diagnóstico ecográfico de la 2ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Control ecográfico 2ª visita	Grosor endometrial	Recuento	71	14	7	15	107
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	88,2%	98,2%
	CRL	Recuento	0	0	0	2	2
		% satisfacción	0,0%	0,0%	0,0%	11,8%	1,8%
	Total	Recuento	71	14	7	17	109
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,012$

### 2.2.19 Aspecto del endometrio en 2ª visita:

Hay un manifiesto y significativo ( $p=0,000$ ) sentimiento de insatisfacción en aquellas pacientes en las que el aspecto ecográfico del endometrio en la segunda visita era heterogéneo, al contrario de lo que sucede cuando el endometrio se veía homogéneo, donde la satisfacción está presente con mayor frecuencia y en mayor o menor intensidad, y también con significación estadística. (Tabla 78)

Tabla 78. Tabla de contingencia entre el aspecto del endometrio en la 2ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Aspecto del endometrio 2ª visita	Homogéneo	Recuento	71	14	7	0	92
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	9,0%	86,0%
	Heterogéneo	Recuento	0	0	0	15	15
		% satisfacción	9,0%	9,0%	9,0%	100,0%	14,0%
	Total	Recuento	71	14	7	15	107
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.2.20 Volumen de sangrado vaginal en 2ª visita:

Se observa más insatisfacción cuando hay sangrado vaginal menor que regla presente en la exploración física llevada a cabo en la segunda visita, en cambio, la ausencia de sangrado se asocia más a satisfacción. Dicha observación es estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ). (Tabla 79)

Tabla 79. Tabla de contingencia del volumen de sangrado en la 2ª visita con el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Volumen sangrado 2ª visita	Igual que regla	Recuento	0	1	1	0	2
		% satisfacción	0,0%	7,1%	14,3%	0,0%	1,8%
	Menor que regla	Recuento	22	9	5	13	49
		% satisfacción	31,0%	64,3%	71,4%	76,5%	45,0%
	No sangrado	Recuento	49	4	1	4	58
		% satisfacción	69,0%	28,6%	14,3%	23,5%	53,2%
	Total	Recuento	71	14	7	17	109
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.2.21 Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita:

Se ha realizado una tabla de contingencia con el tipo de sangrado vaginal como efecto secundario del misoprostol descrito en la segunda visita por las pacientes y el grado de satisfacción en el control telefónico al mes, apreciándose, con carácter estadísticamente significativo ( $p=0,026$ ), que cuando dicho sangrado es mayor que regla, es más frecuente que las pacientes se declaren satisfechas, poco satisfechas cuando es igual que regla e insatisfechas cuando no hay sangrado. (Tabla 80)

Tabla 80. Tabla de contingencia con el tipo de sangrado como efecto secundario del misoprostol en la 2ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en 2ª visita	Mayor que regla	Recuento	13	7	1	3	24
		% satisfacción	18,6%	50,0%	14,3%	18,8%	22,4%
	Igual que regla	Recuento	35	3	4	3	45
		% satisfacción	50,0%	21,4%	57,1%	18,8%	42,1%
	Menor que regla	Recuento	22	4	2	10	38
		% satisfacción	31,4%	28,6%	28,6%	62,5%	35,5%
	Total	Recuento	70	14	7	16	107
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,026$

## 2.2.22 Complicaciones del legrado en 2ª visita:

Todas las pacientes a las que se les practica legrado en la segunda visita, (sabiendo que esto sucede porque se constata que el misoprostol no ha sido eficaz y por tanto quedan restos intraútero que hay que evacuar), se manifiestan insatisfechas en el control telefónico al mes, hayan sucedido complicaciones o no durante el legrado. (Tabla 81)

Tabla 81. Tabla de contingencia entre las complicaciones del legrado en la 2ª visita y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes	
			Insatisfecha	Total
Complicaciones del legrado en 2ª visita	Ninguna	Recuento	16	16
		% satisfacción	94,1%	94,1%
	Hemorragia	Recuento	1	1
		% satisfacción	5,9%	5,9%
	Total	Recuento	17	17
		% satisfacción	100,0%	100,0%

No se ha calculado ningún estadístico porque grado de satisfacción en control telefónico al mes es una constante.

### 2.2.23 Efectos 2º del misoprostol en control telefónico al mes:

Se ha realizado una tabla de contingencia con el grado de satisfacción de las pacientes en la encuesta telefónica efectuada al mes del tratamiento y los efectos secundarios del misoprostol acontecidos a lo largo de ese tiempo, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre estas variables. (Tabla 82)

Tabla 82. Tabla de contingencia de los efectos secundarios del misoprostol en el control telefónico al mes y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Efectos 2º del misoprostol en control telefónico al mes	Sangrado	Recuento	7	5	3	1	16
		% satisfacción	100,0%	100,0%	50,0%	100,0%	84,2%
	Dolor	Recuento	0	0	1	0	1
		% satisfacción	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	5,3%
	Calambres	Recuento	0	0	1	0	1
		% satisfacción	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	5,3%
	Mareo	Recuento	0	0	1	0	1
		% satisfacción	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	5,3%
	Total	Recuento	7	5	6	1	19
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado: p=0,563

### 2.2.24 Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes:

Analizando el grado de satisfacción manifestado por las pacientes en el control telefónico que se hace al mes del tratamiento en función del tipo de sangrado vaginal descrito como efecto secundario tardío del misoprostol, encontramos que cuando dicho sangrado ha sido menor que regla, es más frecuente que se definan como poco satisfechas (71,4%), mientras que cuando no ha habido sangrado, hay más pacientes que se declaran muy satisfechas (88,7%). Estos datos tienen significación estadística ( $p=0,000$ ). (Tabla 83)

Tabla 83. Tabla de contingencia del tipo de sangrado como efecto secundario del misoprostol en el control telefónico al mes y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Tipo de sangrado como efecto 2º del misoprostol en control telefónico al mes	Menor que regla	Recuento	8	5	5	2	20
		% satisfacción	11,3%	35,7%	71,4%	15,4%	19,0%
	No sangrado	Recuento	63	9	2	11	85
		% satisfacción	88,7%	64,3%	28,6%	84,6%	81,0%
	Total	Recuento	71	14	7	13	105
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

### 2.2.25 Complicaciones del legrado en control telefónico al mes:

El sentimiento de poca satisfacción es el que se da con más frecuencia en las pacientes que han tenido una hemorragia como complicación tardía del legrado, siendo esta observación estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ). (Tabla 84)

Tabla 84. Tabla de contingencia con las complicaciones del legrado en el control telefónico al mes y el grado de satisfacción

			Grado de satisfacción en control telefónico al mes				
			Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Insatisf.	Total
Complicaciones del legrado en control telefónico al mes	Ninguna	Recuento	113	19	0	23	155
		% satisfacción	100,0%	100,0%	0,0%	100,0%	99,4%
	Hemorragia	Recuento	0	0	1	0	1
		% satisfacción	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,6%
	Total	Recuento	113	19	1	23	156
		% satisfacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado:  $p=0,000$

#### IV. DISCUSIÓN:

##### 1. CONSIDERACIONES SOBRE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Edad:

Los dos grupos de nuestro estudio (grupo del tratamiento médico y grupo del tratamiento quirúrgico), no presentaron diferencias en cuanto a la edad de las pacientes, mostrando una media de 33 años (con un rango que va de 18 a 47 años), y encontrándose el 75 % de ellas en el intervalo menor de 40 años. Analizando la literatura existente relacionada con nuestro tema, hallamos valores muy parecidos en todas las poblaciones de estudio.

La explicación que se podría sugerir ante este hecho es que la edad es fundamental para la incidencia del aborto espontáneo, de manera que éste aumenta a medida que también lo hace aquella. Un estudio británico realizado en 1.2 millones de embarazos mostró que el riesgo de tener un aborto espontáneo aumentaba según los diferentes grupos etarios: entre los 20-24 años fue del 11,1%, entre los 25-29 del 11,9%, entre los 30-34 años del 15%, entre los 35-39 años del 24,6% y entre los 40-44 años del 51%, observándose una incidencia muy superior, de hasta el 93,4%, a partir de los 45 años <sup>(24)</sup>.

- Nivel de estudios:

El nivel de estudios tampoco muestra diferencias en los dos grupos de pacientes de nuestra serie, declarando un 47,6% de las mismas tener estudios universitarios, el 41,9 % una formación básica, y sólo el 10,5 % no tener ninguno.

Muy pocos trabajos sobre el manejo médico de las pérdidas reproductivas precoces recogen esta variable, y característicamente están realizados en países desarrollados, como E.E.U.U. <sup>(597)</sup>, donde también el grupo mayoritario de pacientes manifiesta ser universitarias. No encontramos ninguna investigación emplazada en lugares con escasos recursos donde se tenga en consideración la formación académica de las mujeres.

- Subtipo de aborto espontáneo:

Entre las pacientes incluidas en nuestro estudio, el diagnóstico ecográfico más frecuente al inicio del mismo en los dos grupos de tratamiento fue el de aborto diferido (51,6% de los casos),

seguido por el aborto incompleto (25,4%), y muy de cerca por la gestación anembrionada o huevo huero (23%). Esto coincide con los datos del ensayo randomizado que llevan a cabo Demetroulis y colaboradores en Reino Unido <sup>(530)</sup>, donde el aborto diferido fue el diagnóstico presente en mayor medida en el momento de la inclusión en la investigación, así como también muestra Petrou en su estudio, donde el 77% de las pacientes presentaban un aborto diferido frente al 23% con un aborto incompleto <sup>(598)</sup>.

Pero estos hallazgos que encontramos en estudios realizados en países desarrollados no concuerdan habitualmente con los obtenidos en países con menos recursos (como Tanzania <sup>(534)</sup>, Mozambique <sup>(537)</sup> o Burkina Faso <sup>(514)</sup>, donde la mayoría de las mujeres se presentan con un aborto incompleto, en parte porque muy pocos centros sanitarios de primer nivel disponen de ecografía, lo que ocasiona que la muerte embrionaria precoz se diagnostique raramente <sup>(599)</sup>, y en parte porque los abortos “inseguros” ocurren desproporcionadamente en estos países, y al ser abortos que las mujeres se autoinducen o son realizados en servicios de profesionales menos cualificados, una proporción significativa de ellos quedarán como incompletos <sup>(71)</sup>.

- **Edad gestacional:**

Atendiendo a la edad gestacional, los resultados también han sido muy homogéneos en los dos grupos de tratamiento, con una media de 69,53 días (9,93 semanas de gestación). Coincide con la media de edad gestacional de muchos ensayos sobre el misoprostol; así sucede con el estudio que llevan a cabo Ayres de Campo y colaboradores en Portugal, que refleja 9,8 semanas de media de edad gestacional <sup>(600)</sup>, también lo vemos con Pang y colaboradores en Hong Kong <sup>(520)</sup>, donde la media de edad gestacional de las pacientes incluidas en su investigación son 10 semanas al igual que ocurre en el estudio desarrollado en Londres por Demetroulis y colaboradores <sup>(530)</sup>, también reflejando 10 semanas como media.

Influyen en este hallazgo dos cuestiones, una es epidemiológica, puesto que por lo general, el 85% de las pérdidas reproductivas precoces acontecen antes de la duodécima semana de embarazo <sup>(577)</sup>, y otra es metodológica, ya que se ha establecido en todos esos estudios, al igual que en el nuestro, un límite de edad gestacional de 12 semanas.

- **Antecedentes obstétricos:**

En cuanto a los antecedentes obstétricos, los datos son muy similares en los dos grupos de nuestro estudio (manejo médico y quirúrgico), siendo el perfil de paciente más frecuente aquella primigesta (su primer embarazo es el actual, etiquetado de aborto espontáneo), nulípara (sin

ningún parto vaginal anterior) y sin abortos ni legrados previos. Otros autores muestran las mismas características en su serie (Pang y colaboradores <sup>(520)</sup>, Shwekerela <sup>(534)</sup> o Herabutya y cols. <sup>(601)</sup>. No ocurre así con la población del ensayo prospectivo randomizado de Demetroulis y colaboradores <sup>(530)</sup>, donde un 70 % de las pacientes han tenido  $\geq 1$  partos frente al 30% de nulíparas.

Respecto a estas variables comentadas, en nuestro estudio sólo hemos encontrado que existe una relación estadísticamente significativa con el éxito del tratamiento médico para:

- Edad de las pacientes: se observa que son más jóvenes las pacientes que responden bien al misoprostol (media de edad en el grupo de éxito: 33 años, frente a 36 años en el grupo de fracaso,  $p=0,025$ ).
- Nº de embarazos: hay una tendencia estadísticamente significativa al éxito en las primigestas y al fracaso en las restantes ( $p=0,024$ ). Esto concuerda con los resultados que obtienen Creinin y colaboradores, los cuales proponen como hipótesis explicativa de este hallazgo que la receptividad del útero a los efectos del misoprostol parece cambiar con el crecimiento o distensión del miometrio en embarazos anteriores <sup>(602)</sup>.
- Nº de abortos previos: en las pacientes que no han tenido abortos antes es más frecuente el éxito del tratamiento con misoprostol (75% de éxito entre las que no han tenido ningún aborto previo vs. 41,2 % en las que sí,  $p=0,05$ ).
- Nº de legrados previos: responden mejor las que no han tenido ningún legrado obstétrico (78,3% frente al 52,9%,  $p=0,028$ ).

Los autores que han realizado un análisis inferencial bivalente entre estas variables y la eficacia del misoprostol como tratamiento de las pérdidas reproductivas precoces, no han observado estas diferencias estadísticamente significativas resultantes de nuestro estudio (salvo Creinin que coincide con nosotros respecto al número de embarazos), pero sí reflejan otros resultados a considerar; así, mientras que en nuestro análisis no detectamos en el grupo del tratamiento médico la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico ecográfico establecido en el momento de inclusión de las pacientes y la eficacia del misoprostol, hay estudios donde sí la hay, como sucede en el ensayo randomizado que llevan a cabo Zhang y colaboradores, donde se pone de manifiesto que las pacientes con una gestación anembrionada tienen una tasa de éxito del tratamiento médico menor que los otros subtipos de aborto espontáneo (93% de éxito en las pacientes con aborto incompleto, 88% en el caso de aborto diferido y 81 % en aquellas con huevo huero,  $p=0,02$ ) <sup>(597)</sup>.



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

- **Vía de administración del misoprostol:**

La biodisponibilidad del misoprostol por la vía vaginal es tres veces mayor que 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% del nivel máximo 240 minutos después de la administración <sup>(450,603,604)</sup>. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de haber sido administrado.

Los resultados de los estudios disponibles señalan que la vía vaginal permite que el misoprostol permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo que si se usa por la vía oral, cuando se utilizan preparados comerciales originalmente desarrollados para uso por esta última vía <sup>(450)</sup>. Una de las razones de este hecho es que en el caso de la vía vaginal no ocurre el primer paso hepático, evitando que parte del misoprostol sea inmediatamente metabolizado en el sistema porta.

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

Y así se constata en un estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico que incluyó 1168 mujeres embarazadas saludables de hasta 9 semanas de gestación que solicitaban el aborto médico, y a las que se dividió en dos grupos, según el misoprostol, un día después de la mifepristona, se administrara vía oral o vaginal. Se obtuvieron unas tasas de aborto completo del 95% para el misoprostol oral y del 99% para el vaginal ( $p=0,001$ ) <sup>(605)</sup>.

En concordancia con estos resultados son los datos de otros ensayos que muestran que dosis mayores por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal <sup>(606,607)</sup>.

Buscando esta mayor eficacia, nosotros hemos utilizado la vía vaginal para la administración del misoprostol en nuestro estudio; no obstante, hay que mencionar que aunque el consenso es casi unánime, y así lo hemos constatado en la literatura existente <sup>(451,604,605)</sup>, de que el misoprostol por vía vaginal tiene una eficacia clínica mayor que por vía oral, hay indicios de que las mujeres prefieren el misoprostol oral <sup>(608)</sup>, a pesar a su vez, de que parece que los efectos secundarios son mayores cuando se usa esta última vía, esto es, la oral <sup>(30-34)</sup> y esto debe ser motivo de futuras investigaciones más precisas.

- **Dosis de misoprostol:**

La dosis de misoprostol establecida en nuestro protocolo ha sido 800 µg / 24 horas/2 dosis.

Para fijar esta dosis nos hemos basado en una revisión de estudios del misoprostol en el tratamiento del aborto incompleto que muestra una tasa variable de eficacia con un rango de dosis que va de 400 a 1200 µg. La dosis más ensayada ha sido 600 µg. Pero se observó que regímenes repetidos de 800 µg mostraban una tasa de éxito ligeramente superior (506,507,538)

Es importante reseñar que para el aborto incompleto en concreto, la dosis propuesta por la Organización Mundial de la Salud es 600µg de misoprostol oral, porque se ha visto que es la menor dosis efectiva, con resultados casi tan eficientes como un legrado-aspiración con esta misma indicación (523,533,609,610). Pero para el aborto retenido, se ha observado que aumentando la dosis a 800 µg y usando la vía vaginal se mejora la tasa de éxito (609,611,612).

En nuestro protocolo hemos decidido aplicar una misma pauta (800 µg / 24 horas / 2 dosis, vía vaginal) en todos los casos de aborto espontáneo, sin hacer distinción entre incompleto o retenido, con el fin de facilitar el entrenamiento y aplicación de dicho tratamiento en nuestro medio, el cual está sometido a una gran presión asistencial; a lo que se añade que el aumento de los efectos secundarios ocasionado por esta mayor dosis (800 µg vs. 600µg), no es valorable a la vista de los resultados de la bibliografía existente (502,514,520,530).

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

Estudios farmacocinéticos (450) muestran que cuando se añade agua al comprimido de misoprostol administrado vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados durante más tiempo, hasta seis horas después de la administración, lo que sugiere que la absorción aumenta en esta situación.

Esta última observación concuerda con relatos de que los comprimidos no se disuelven en todas las mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal (613,614).

Es probable que de esta observación empírica resulte la costumbre de muchos clínicos de humedecer los comprimidos antes o después de su introducción en la vagina, y así lo hemos recomendado nosotros al explicar la posología a las pacientes, diciéndoles que humedezcan previamente los comprimidos con 0,5 a 1 ml de agua o suero fisiológico para facilitar su disolución.

Lo cierto es que, aunque se ha observado un pequeño incremento en la concentración sanguínea del fármaco cuando se le agrega agua, parece que esto no tiene implicación clínica significativa, y así lo constatan Gilles JM y colaboradores en un ensayo donde participaron 80

pacientes con un aborto espontáneo a las que se dividió en dos grupos, grupo 1 (se les aplicó el misoprostol vaginal previamente humedecido con solución salina) y grupo 2 (sin humedecer), y se obtuvo una tasa de éxito (diagnóstico de aborto completo) del 83% y 87% respectivamente ( $p=0,59$ ) <sup>(579)</sup>.

Como los comprimidos de misoprostol se deben disolver en el pH ácido del estómago, la solubilidad del fármaco administrado vaginalmente debería ser mejor investigada. Sin embargo, un estudio que simuló este ambiente, humedeciendo el comprimido con soluciones ácidas antes de ser utilizado por vía vaginal, no encontró diferencias en su efecto clínico <sup>(614)</sup>.

De todas maneras, probablemente éste es un detalle que hay que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del misoprostol desarrollados originalmente para uso oral, lo que representa aún la mayor parte de los casos.

Brasil y Perú son los únicos países que tenían hasta ahora misoprostol específicamente preparado para uso vaginal, registrado y disponible en el mercado; recientemente el laboratorio Bial Industrial Farmacéutica ha comercializado misoprostol en comprimidos vaginales de 25 y 200  $\mu\text{g}$  (Misofar ®) en España.

- **Profilaxis antibiótica:**

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

Una revisión de la Cochrane evaluando la profilaxis antibiótica sistemática antes de la evacuación uterina quirúrgica del aborto incompleto, encontró que no había evidencia suficiente para aplicar cobertura antibiótica de forma rutinaria, siendo el juicio clínico el que debe decidir en cada caso <sup>(615)</sup>.

En concordancia con esto, encontramos que la literatura muestra tasas muy bajas de infección como complicación del tratamiento del aborto espontáneo. Un estudio en Reino Unido comparando el tratamiento médico, quirúrgico y el manejo expectante de la interrupción espontánea del embarazo, encontró una tasa de infección muy baja y similar en el seguimiento al 10<sup>o</sup>-14<sup>o</sup> día entre 1200 mujeres asignadas a uno de esos regímenes: quirúrgico=3%, conducta

expectante=3% y misoprostol=2% (RR=0,7 con un intervalo de confianza del 95% para el tratamiento quirúrgico versus médico) <sup>(501)</sup>.

The Food and Drug Administration (F.D.A) tampoco tiene información suficiente para recomendar el uso profiláctico de antibiótico. Los informes sobre sepsis fatales son muy raros, 1/100.000, y habitualmente han sido casos positivos a Clostridium Sordelli.

Además, la utilización de antibiótico profiláctico conlleva un riesgo de efectos adversos importantes, tales como reacciones alérgicas severas. También el uso de profilaxis antibiótica puede estimular el crecimiento de superbacterias resistentes a cualquier antibiótico.

Y por último, tampoco se conoce qué antibiótico y qué régimen es el más efectivo en tales casos.

Así pues, el examen clínico y la historia clínica de la paciente continúan siendo métodos fiables para el médico para determinar la necesidad de administrar antibiótico.

- **Confirmación del éxito del misoprostol:**

- Herramienta diagnóstica:

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

No obstante, se ha visto que la evaluación clínica debería ser suficiente para que el médico sea capaz de determinar la necesidad de intervención quirúrgica por fracaso del tratamiento médico, (sabiendo que el diagnóstico clínico de aborto incompleto se establece cuando tras la expulsión del material ovular, se observa la persistencia de metrorragia, canal cervical permeable y dolor <sup>(616)</sup>), aunque, ocasionalmente la confirmación ecográfica sea necesaria.

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

Estudios posteriores en lugares poco desarrollados usaron la tecnología con menos frecuencia. Por ejemplo, en un ensayo clínico llevado a cabo en Moldavia y Madagascar, el uso de la ecografía era limitado, con un seguimiento ecográfico en menos del 3% de los casos en Madagascar y alrededor del 30% de las veces en Moldavia <sup>(617)</sup>.

Una revisión de los datos recogidos en cinco países de bajos recursos reveló que la ecografía se empleó como medio diagnóstico en la primera visita en aproximadamente el 30% de las pacientes. En ese mismo estudio, se constató que en menos del 5% de los casos se utilizó la tecnología para confirmar el aborto completo (Blum J, unpublished análisis 2008).

Pues bien, las tasas de seguridad y eficacia de estos estudios fueron altas, mostrando que el tratamiento médico puede ser aplicado con seguridad a las pacientes en ausencia de confirmación ecográfica.

Así, podemos decir que hay evidencia creciente de que la ecografía no es indispensable en el protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo (618,619); no obstante, los clínicos o centros sanitarios que ofrezcan el tratamiento con misoprostol deben tener centros de referencia con instalaciones de mayor nivel y/o personal entrenado y equipado para manejar posibles complicaciones (como el embarazo ectópico no diagnosticado, un sangrado abundante y continuo y retención de restos ovulares que no se han conseguido evacuar).

o Criterio de éxito:

Uno de los principales problemas con muchos ensayos publicados sobre el tratamiento médico de las pérdidas reproductivas precoces es la definición de éxito.

Los estudios sobre el aborto médico, cuyas tasas de éxito comúnmente exceden el 95% (620), no usan el grosor endometrial para definirlo; en ellos se ha visto que las mujeres en las que desaparece ecográficamente el saco gestacional, es muy probable que no necesiten ninguna intervención más. Este criterio tan poco estricto explica la alta tasa de éxito. También Reynolds y colaboradores establecen la ausencia del saco gestacional en la ecografía transvaginal como criterio para definir el éxito después del tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre, documentando que se asocia con las tasas más altas éxito a corto y largo plazo, así como con síntomas leves y autolimitados en los días siguientes al tratamiento (586)

Creinin (585) defiende que no se puede establecer una relación directa entre el grosor endometrial y la necesidad o no de legrado en pacientes con aborto espontáneo tratadas con misoprostol, debiendo ser los signos y síntomas clínicos más que el grosor endometrial los que deben guiar las decisiones terapéuticas.

Sin embargo, en otros estudios sobre el manejo médico del aborto espontáneo <sup>(517,602)</sup>, se confirma que casi todas las pacientes con un grosor endometrial menor de 30 mm. después del tratamiento con misoprostol también completan la expulsión de restos ovulares espontáneamente y sin incidencias.

Finalmente, hay autores que utilizan un punto de corte del grosor endometrial  $\leq 15$ mm de características homogéneas (sin evidencia de productos de la concepción retenidos que distorsionen la línea media endometrial) como criterio de éxito, porque se ha visto que este criterio no se asocia a complicaciones graves ni a corto ni a largo plazo y no requiere intervenciones posteriores <sup>(582-590)</sup>, mientras que un punto de corte menos exigente (30 mm.) puede enmascarar un saco gestacional colapsado aún retenido. Por ello, éste es el criterio que hemos aplicado en nuestro protocolo para valorar la eficacia del misoprostol.

### 3. CONSIDERACIONES SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO

- En nuestra investigación hemos obtenido una tasa de éxito del tratamiento médico del 84,4%.

En los estudios publicados, el rango de éxito del misoprostol varía del 13% al 100%, con una media de aproximadamente el 92% (tabla 1)

Tabla 1. Eficacia del misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo, según vía de administración, dosis y tiempo de espera

Autor	Vía	Dosis	Veces	T´ obser.	Éxito	N
De Jorge 1995 <sup>(518)</sup>	Oral	400	1	12 h.	13%	50
Chung 1999 <sup>(510)</sup>	Oral	400	4	24 h.	51%	635
Pang 2001 <sup>(520)</sup>	Oral	800	2	24 h.	64%	95
Demetrioulis 2001 <sup>(530)</sup>	Vag.	800	1	8-10 h.	93%	80
Bohm 2005 <sup>(526)</sup>	Vag.	400	1	7 días	81%	126
Gronlund 2002 <sup>(621)</sup>	Vag.	400	1	8 días	90%	78
Bagratee 2004 <sup>(536)</sup>	Vag.	600	2	7 días	100%	104
Moodliar 2005 <sup>(528)</sup>	Vag.	600	1	7 días	91,5%	94

Zhang 2005 <sub>(609)</sub>	Vag.	800	2	8 días	84%	491
Tang 2003 <sub>(611)</sub>	Subl.	600	1	7 días	85,7%	80
Tang 2006 <sub>(622)</sub>	Subl.	600	3	7 días	92%	180
Ngoc 2005 <sub>(532)</sub>	Oral	600	1	7 días	94,6%	300
Phupong 2004 <sub>(612)</sub>	Oral	600	1	7 días	86%	100
Ngoc 2004 <sub>(623)</sub>	Oral	800	2	10 días	94,6%	300
Blanchard 2004 <sub>(521)</sub>	Vag.	600	1	14 días	66%	169
Shelly 2005 <sub>(524)</sub>	Vag.	400	1	14 días	80%	40
Ngai 2001 <sub>(535)</sub>	Vag.	400	3	15 días	100%	59
Week 2005 <sub>(533)</sub>	Oral	600	1	14 días	93%	317

Como se puede verificar en la tabla 1, la tasa de éxito, definida como vaciamiento uterino completo dispensando del legrado, parece depender más del tiempo de espera para obtener el efecto, que de la dosis o vía de administración <sup>(599)</sup>.

Las tasas de éxito aumentan cuando el tiempo de espera es de hasta 7 a 10 días, y parecen no mejorar aunque se continúe esperando hasta el 14<sup>o</sup> ó 15<sup>o</sup> día. Por lo tanto, se recomienda una espera de 7 a 10 días antes de evaluar el éxito del tratamiento médico y considerar la opción de evacuación quirúrgica si todavía se encuentran restos intraútero <sup>(624,625)</sup>, siendo este criterio el que hemos aplicado en nuestro protocolo.

Los primeros estudios sobre el uso del misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo utilizaron un rango amplio de dosis (de 400 µg a 1200 µg) y diferentes vías de administración (oral, vaginal, sublingual, etc.), mostrando tasas variables de eficacia (3-66%) <sup>(518-520,522)</sup>. Una interpretación cuidadosa de estos resultados es complicada, debido a que los regímenes de dosis probados varían ampliamente, así como, en la mayoría de los casos, la definición clínica de éxito. Además, con frecuencia, la valoración de los resultados fueron confundidos por una evaluación clínica prematura, que en la mayoría de los ensayos se llevó a cabo en el primer día del tratamiento.

Por ejemplo, Chung y colaboradores, en un estudio prospectivo observacional de 225 mujeres con aborto espontáneo tratadas con dosis repetidas de 400 µg de misoprostol oral, realizaron la evaluación clínica con ecografía transvaginal 48 horas después del inicio del tratamiento <sup>(522)</sup>. El corto intervalo de tiempo entre la primera dosis de misoprostol y la valoración ecográfica del resultado puede haber contribuido en parte a la relativamente baja tasa de éxito obtenida (66%).

Pues bien, la evidencia resultante de estos estudios fue lo suficientemente convincente como para animar a los investigadores a comprometerse a realizar estudios más cuidadosos, con estrictos criterios de inclusión y exclusión, a partir de los cuales generar datos fiables sobre la eficacia del tratamiento médico. La mayoría de estos ensayos se llevaron a cabo en hospitales ubicados en lugares con pocos recursos, con limitadas instalaciones, y por lo tanto, son muy útiles porque también proporcionan cierta validez externa en cuanto a cómo se puede protocolizar el método en estos sitios. En dichos ensayos, se probó una dosis oral de 600 µg en más de 1000 mujeres <sup>(514,515,534,537)</sup>, obteniéndose una tasa de éxito del 91-99%. En la mayoría de los casos, la evacuación uterina completa fue confirmada usando sólo el criterio clínico. Únicamente uno de los cuatro estudios publicados (en Burkina Faso) aplicando este régimen requirió en su protocolo que se cerciorara el aborto completo mediante ultrasonidos. En el resto de localizaciones (Tanzania, Mozambique y Uganda) la ecografía estaba disponible pero sólo para utilizarla si se consideraba necesario porque no fuera posible determinar clínicamente el estado de aborto de las pacientes.

- Respecto a la medicación empleada, dado que la bibliografía muestra una tasa de éxito significativamente más alta utilizando el tratamiento combinado (mifepristona + misoprostol) para el aborto médico, muchos clínicos e investigadores se preguntan por qué las mujeres con un embarazo normal no deseado pueden recibir un régimen de tratamiento que parece ser más efectivo que el investigado en mujeres con un embarazo anormal deseado (misoprostol sólo).

Y en efecto, múltiples y amplios ensayos sobre el aborto médico inducido han demostrado tasas de más del 95% de aborto completo usando 200 mg. de mifepristona seguido a las 6-24 horas más tarde de 800 µg de misoprostol vaginal en gestaciones de hasta 63 días <sup>(605,626,627)</sup>.

Pues bien, Groulund y colaboradores investigan la eficacia de este tratamiento combinado en pacientes con aborto espontáneo, y ponen de manifiesto que el añadir mifepristona no aumenta la tasa de éxito (74% de éxito en el grupo tratado con mifepristona + misoprostol, 71 % de éxito en el grupo del misoprostol sólo) <sup>(621)</sup>.

- Por último, reseñar que autores con mayor experiencia en el uso del misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo sugieren que la tasa de éxito aumenta cuando el equipo de salud tiene confianza y experiencia en el manejo del misoprostol con esta indicación, entendiendo el mecanismo de acción y orientando adecuadamente a sus pacientes <sup>(622)</sup>. Así pues, debemos tener en cuenta esto y aplicar el entrenamiento necesario para mejorar los resultados.



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

- Los efectos secundarios serios o prolongados del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo son muy raros. Sin embargo, la literatura muestra que el sangrado vaginal y el dolor en hipogastrio son efectos esperados en relación con el proceso terapéutico, y en efecto, en nuestro estudio han sido los efectos secundarios referidos con más frecuencia (sangrado vaginal=99,10%, dolor=24,5%).

Efectos secundarios potenciales del fármaco incluyen calambres, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea y rash cutáneo.

El sangrado vaginal es común y típicamente dura hasta dos semanas, con días adicionales de spotting que pueden continuar hasta la próxima menstruación. En cinco ensayos randomizados controlados (n=1484), las pacientes informaron en un número significativamente mayor de un sangrado “fuerte” (mayor que una regla) y “normal” (como una regla) con misoprostol que tras el legrado-aspiración <sup>(514,515,532,534,537)</sup>. En ambos grupos de tratamiento comunicaron una similar duración de sangrado “leve” (menor que una regla) o spotting a continuación tanto del legrado-aspiración como del misoprostol.

Que las pacientes hablen de un sangrado “fuerte” con el tratamiento médico es habitual. En nuestro estudio, la mayor parte de las pacientes describen un sangrado  $\geq$  que regla (64,5 %). Con el legrado-aspiración, el mayor volumen de sangrado uterino ocurre durante el acto quirúrgico, por lo que solamente el médico observa el sangrado más fuerte. En contraste, en el caso del tratamiento con misoprostol, el sangrado se inicia o en breve se intensifica (dependiendo de la presentación clínica), y es la paciente, no el clínico, la principal observadora de este proceso terapéutico.

Decir que muy pocos eventos adversos serios (incluyendo la transfusión sanguínea y anemia) se han documentado en los estudios existentes, y en esta misma línea encontramos nuestros resultados, donde la diferencia estimada de los niveles de hemoglobina y hematocrito entre las analíticas al inicio y al final del tratamiento médico muestra una pérdida sanguínea poco relevante (diferencia media de hemoglobina=0,23 gr/dl, diferencia media de hematocrito=2,27 puntos). Otros autores informan de una disminución media de hemoglobina de 0,7 gr/dl <sup>(92)</sup> y de 0,5 gr/dl <sup>(591,592)</sup>.

Otros efectos secundarios del misoprostol incluyen, como ya hemos comentado, el dolor en hipogastrio, los calambres, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos, la mayoría de los cuales se autolimitan en pocas horas <sup>(628)</sup>.

En estudios que comparan 600 µg de misoprostol oral con el legrado-aspiración para el tratamiento del aborto incompleto, en el grupo del tratamiento médico, el dolor abdominal fue referido por un 15% al 94% de las pacientes, los calambres por un 56% al 95%, las náuseas y vómitos por un 5% al 33%, los escalofríos por un 5% al 85%, fiebre por el 0,4% al 2% y fiebre con escalofríos por un 3,8% al 15% (502,514,532,534,537).

En ensayos donde la dosis de misoprostol probada es 800 µg se detectó la presencia de dolor en hipogastrio en el 10% al 95% de las pacientes, calambres en el 67,5 %, náuseas en el 7,3% al 45%, vómitos en el 2,1% al 15%, y fiebre en el 11,5% al 25% (520,530,579).

En nuestro estudio encontramos que estos efectos secundarios aparecen en la siguiente proporción: dolor en un 24,5%, calambres en un 14,8%, náuseas en un 22,2% y fiebre en un 6,5%. Vemos pues que hay una variabilidad individual muy grande.

El dolor en hipogastrio puede ser más fuerte que el que experimentan durante una menstruación normal. Se pueden emplear anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) para aliviar el dolor sin que se afecte el éxito del tratamiento (459,460,629).

Los calambres en bajo vientre generalmente comienzan en las primeras horas, pero pueden aparecer incluso a los 10 minutos de la administración del misoprostol.

Las náuseas tienden a desaparecer a las 2-6 horas tras la administración del misoprostol; se puede aconsejar a las pacientes que tomen antieméticos si precisan.

La diarrea no se registra con frecuencia en los estudios publicados, aunque en un estudio que comparó el legrado-aspiración con el misoprostol, hasta el 51% de las mujeres que usaron misoprostol informaron tenerla (502).

Los escalofríos son un efecto secundario frecuente del misoprostol, pero son transitorios y normalmente disminuyen después de 24 horas.

La fiebre es menos común y no indica necesariamente infección. Se puede usar un antipirético para disminuir la fiebre si se necesita.

Muy excepcionalmente, una erupción cutánea leve ocurre tras la administración del misoprostol. Este efecto secundario no está recogido en la literatura en relación al misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo, pero sí en su empleo para el aborto médico así como en otras indicaciones (628). Si aparece una erupción cutánea, no es precisa ninguna intervención, aunque si es importante, se puede administrar un antihistamínico.

Datos sobre los efectos secundarios de los regímenes oral versus sublingual se recogieron en un estudio llevado a cabo en Moldavia-Madagascar sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En este estudio, aproximadamente dos terceras partes de las

pacientes comunicaron dolor abdominal sin diferencia entre los dos brazos del ensayo: 62,2% oral y 67,3% sublingual. De forma similar no hubo diferencias en la presencia de sangrado: 24% y 26% en el régimen oral y sublingual respectivamente. Otros efectos adversos durante el período de observación fueron raros, e incluían cefalea (1%) y mareo y debilidad (1%) (617).

Pang y colaboradores compararon los efectos adversos del misoprostol oral versus vaginal, y encontraron un aumento de la incidencia de los mimos en la vía oral, aunque dicho aumento sólo fue estadísticamente significativo en el caso de la diarrea (520). Este hallazgo es consistente con el resultado de otro estudio sobre la cinética de absorción del misoprostol administrado vía oral o vaginal, donde se pone de manifiesto que, aunque la biodisponibilidad general es más alta en el caso del misoprostol vaginal, el pico de concentración plasmática con el misoprostol oral es 1,6 veces más alto comparado con la vía vaginal (451). Se cree que este pico de concentración plasmática más alto es la causa del aumento de los efectos adversos sistémicos cuando se usa la ruta oral de administración.

En contraposición a las observaciones anteriores, Creinin y colaboradores encontraron que el misoprostol vaginal se asociaba con un incremento de los efectos secundarios con respecto a la vía oral; sin embargo, se ha visto que la dosis de misoprostol vaginal que empleó en su estudio era dos veces más alta que la del grupo oral, lo que hace la interpretación de los resultados muy difícil (506).

En la siguiente tabla exponemos la tasa de efectos secundarios del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo, según vía de administración, dosis y tiempo de espera.

Tabla 2.

Autor	Vía	Dosis (µg)	Náuseas (en 24h)	Vómito %	Diarrea %	Fiebre %	Hemorragia %
Ngai 2001 <sup>(535)</sup>	Vag.	400	45,5	23,3	12,3	-	3,3
Bagratee 2004 <sup>(536)</sup>	Vag.	600	34,6	15,4	21,2	-	
Demetroulis 2001 <sup>(530)</sup>	Vag.	800	15	7,5	-	-	10
Creinin 1997 <sup>(506)</sup>	Vag.	800	-	13	38	-	-

Tang 2003 <sub>(611)</sub>	Vag.	600	50	22,5	27,5	47,5	-
Creinin 1997 <sub>(506)</sub>	Oral	400	-	30	50	-	-
Weeks 2005 <sub>(533)</sub>	Oral	600	-	-	3	3,8	3,1
Ngoc 2005 <sub>(532)</sub>	Oral	600	22,1	12,8	34,3	10,1	-
Ngoc 2005 <sub>(532)</sub>	Oral	600	13,1	11,7	45,7	8,3	-
Tang 2003 <sub>(611)</sub>	Subl.	600	60	17,5	70	57,5	-
Tang 2006 <sub>(622)</sub>	Subl.	600	50	15	68	60	-

Por último decir que en compensación, se elimina la posibilidad de lesiones traumáticas y anestésicas propias del método quirúrgico.

Weeks y colaboradores <sup>(610)</sup> apoyan esta observación en su estudio, concluyendo que las complicaciones fueron menos frecuentes entre las pacientes que recibieron misoprostol en lugar de legrado-aspiración (0,9% versus 9,8%, con un RR=0,1, y un Intervalo de Confianza para el 95% de 0,01-0,78). Con respecto a los efectos secundarios, en las 6 horas siguientes al tratamiento, el grupo tratado con misoprostol informó de la presencia de un sangrado más fuerte, pero de un nivel más bajo de dolor que el grupo del legrado-aspiración. También Shwekerela y colaboradores observan más efectos secundarios en el brazo del estudio tratado con misoprostol, y en cambio, una puntuación media del dolor más alta en las pacientes sometidas a legrado-aspiración <sup>(534)</sup>.

En definitiva, el total de complicaciones parece ser menor con misoprostol que con el legrado (como muestran también otros trabajos <sup>(624,630)</sup>), y así se le debe informar a la paciente a la hora de optar por una opción u otra de tratamiento.

## 5. CONSIDERACIONES SOBRE EL GRADO DE ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO

- En la literatura existente encontramos que el misoprostol es altamente aceptado por las mujeres para el tratamiento del aborto espontáneo, hallazgo que está en concordancia con nuestros resultados, donde un 63,4% de las pacientes se declara “muy satisfecha”, y un 12,5% como “satisfecha”.

Por ejemplo, en un estudio de 447 mujeres en Burkina Faso, la mayoría informó que estaban “satisfechas” o “muy satisfechas” con el método recibido (misoprostol=96,8%, legrado=86,6%), elegirían el mismo tratamiento en un nuevo episodio de aborto espontáneo (misoprostol=94,5%, legrado=86,6%) y lo recomendarían a una amiga (misoprostol=94,5%, legrado=85,2%) <sup>(514)</sup>.

Otros ensayos randomizados muestran que las pacientes consideran al misoprostol mucho más aceptable que al legrado para el manejo del aborto espontáneo. Un ensayo que incluyó a 300 mujeres en Tanzania tuvo como resultado que más pacientes estaban muy satisfechas con misoprostol (75%) que con el legrado (55%) ( $p=0,001$ ), y una proporción más alta en el grupo del tratamiento médico dijo que lo recomendaría a una amiga (95% versus 75%,  $p<0,001$ ) <sup>(534)</sup>. Este sentimiento se hizo eco en otro estudio con 270 pacientes en Mozambique; aquellas que se trataron con misoprostol fueron significativamente más propensas a encontrarse “muy satisfechas” con el tratamiento médico y a elegir el mismo tratamiento de nuevo (misoprostol=86,5%, legrado=36,6%,  $p<0,001$ ) <sup>(537)</sup>.

En nuestros resultados, sin embargo, el porcentaje de pacientes que se manifiestan “muy satisfechas” es mayor en el grupo del legrado (legrado=83,1%, misoprostol=63,4%), como sucede también en el ensayo que lleva a cabo Niinimäki en Finlandia, donde se observa mayor satisfacción entre las pacientes tratadas con legrado evacuador <sup>(638)</sup>.

Por último, una investigación desarrollada en Hong Kong evaluando el impacto psicológico y la satisfacción de las pacientes con el tratamiento médico versus el quirúrgico para el aborto espontáneo, no halló diferencias en la tasa de satisfacción entre las mujeres tratadas con misoprostol o cirugía <sup>(631)</sup>. Aquellas mujeres en las que el misoprostol fracasó y por tanto hubo que recurrir al legrado para completar el tratamiento, por lo general estaban menos satisfechas que aquellas en las que el método fue efectivo, hallazgo que es concordante con nuestro estudio. En el grupo del misoprostol eran más propensas a decir que recomendarían el método a una amiga (79% versus 69%,  $p=0,05$ ) y que elegirían el tratamiento recibido otra vez (79% para el misoprostol versus 48% para el legrado,  $p=0,01$ ). No sucede así en nuestra serie, donde se prefiere repetir y se aconseja con más frecuencia el tratamiento quirúrgico (97,1% lo repetirían y lo aconsejarían en el grupo del legrado vs. el 75,9% del grupo del misoprostol).

Lo cierto es que el tratamiento médico del aborto espontáneo no está muy extendido en nuestro medio, y lo desconocen muchas pacientes e incluso muchos médicos, y este desconocimiento y falta de apoyo por los clínicos puede influir en la elección terapéutica y en el grado de satisfacción.



## 6. CONSIDERACIONES SOBRE LA RELACIÓN COSTE/BENEFICIO DEL MISOPROSTOL

- El misoprostol indicado para el tratamiento del aborto espontáneo podría disminuir la carga asistencial que esta patología supone para los centros sanitarios de tercer nivel, así como reducir los costes de los sistemas de salud de todo el mundo. Podría limitar la carga sobre los cirujanos cualificados y de igual modo, minimizar la necesidad de equipamiento y suministros quirúrgicos, quirófanos y medios de esterilización y anestesia.

Además, el misoprostol tiene la ventaja adicional de ser altamente aceptado por las pacientes, ya que es un método menos medicalizado y menos invasivo que el tratamiento quirúrgico estándar (538).

Un análisis de minimización de costes realizado junto a un ensayo multicéntrico randomizado comparó costes directos e indirectos del procedimiento con misoprostol versus legrado para el tratamiento del aborto espontáneo (632). Los costes directos por paciente fueron significativamente más bajos en el grupo del misoprostol (media=433 €) comparado con el grupo del legrado (media=683 €). La diferencia de medias entre ambos brazos del estudio fue 250 € (95% CI 184 a 316 €,  $p < 0,001$ ).

La media de los costes indirectos fue 486 € y 428 € respectivamente ( $p > 0,05$ ), con una diferencia de las medias entre ambos grupos de 60 € (95% CI 61 a 179 €,  $p = 0,51$ ). Y el coste total para el proceso médico con misoprostol fue 915 € versus 1107 € para el tratamiento quirúrgico, con una diferencia media entre ambos de 192 € (95% CI 33 a 351 €,  $p = 0,04$ )

Las diferencias a favor del misoprostol fueron mayores en aquellas pacientes en las que tuvo éxito el tratamiento médico y no se precisó legrado adicional, ya que la necesidad de éste por no conseguirse la evacuación uterina completa, tuvo un gran impacto en los costes directos (con una media de 788 €)

Así pues, el estudio muestra que el uso del misoprostol para el manejo de las pérdidas reproductivas precoces es menos costoso que el legrado.

Estos resultados están en concordancia con los del estudio llevado a cabo por Doyle y colaboradores (633). De igual modo, un análisis económico que comparó el tratamiento médico, quirúrgico y expectante del aborto espontáneo, encontró que el manejo médico y el expectante fueron más baratos que el quirúrgico (634). Otro estudio similar halló que el tratamiento médico fue el menos costoso (1000 dólares por paciente), seguido por la actitud expectante (1172 dólares) y la evacuación quirúrgica (2007 dólares), esto es, mostró que el coste del manejo quirúrgico

supuso más del doble que utilizando misoprostol, y ello sin contar el costo indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes <sup>(574)</sup>.

Nosotros no hemos realizado un análisis de los costes directos e indirectos de cada procedimiento. La única información de que disponemos es: que el proceso quirúrgico tiene un coste establecido en nuestro hospital de 1741,86 €, la caja de 40 comprimidos de misoprostol vale 10,45 € y cada visita a Urgencias de Obstetricia y Ginecología supone un coste de 144,24 € (recordemos que en el tratamiento médico hay dos visitas programadas y en el caso del legrado, al menos hay una visita en la que se hace el diagnóstico de aborto espontáneo). Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.), el tratamiento médico con misoprostol, incluyendo el coste del fármaco, analgésicos, dos visitas al Servicio de Urgencias y dos ecografías, no supera los 700 €<sup>(577)</sup>.

Ya esto nos puede orientar sobre la diferencia económica, no obstante, serían necesarias investigaciones más precisas para cuantificar de forma exhaustiva los costes en nuestro medio.

## 7. CONSIDERACIONES SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA COMPARANDO TRATAMIENTOS

- **Misoprostol versus manejo expectante:**

Encontramos en la literatura múltiples estudios que han comparado el misoprostol con el manejo expectante de las pérdidas reproductivas espontáneas precoces, tanto de forma explícita como implícita (comparando misoprostol con placebo) <sup>(501,524,526,535,536)</sup>.

La tasa de éxito para el misoprostol varía del 71-100% en estos estudios, comparada con el 60-86% obtenido en el caso de la conducta expectante.

Trinder y colaboradores, en un gran ensayo controlado y randomizado sobre el manejo del aborto espontáneo con tratamiento médico, quirúrgico o expectante, no encontró diferencias significativas en la incidencia de infección o serios eventos adversos entre los tres métodos <sup>(501)</sup>.

Otros estudios muestran que aunque a largo plazo (8 semanas), la conducta expectante tiene resultados parecidos al uso de misoprostol, el sangrado es más breve y el período de espera más corto con el tratamiento farmacológico <sup>(524,536)</sup>.

Los autores de una revisión de la Cochrane comparando el manejo quirúrgico y expectante, resaltan el papel potencial del misoprostol, ya que constituye otra opción de tratamiento para las mujeres que padecen un aborto espontáneo y que hasta la introducción del misoprostol para tal fin, tenían que “elegir entre cirugía o no hacer nada” <sup>(635)</sup>.

- **Misoprostol versus tratamiento quirúrgico:**

Trece estudios comparan el tratamiento médico con la intervención quirúrgica para el manejo del aborto espontáneo <sup>(501,514,515,517,518,522,524,528,530,531,534,537,636)</sup>. La media de éxito del misoprostol y cirugía fue 92% y 98% respectivamente.

Weeks y colaboradores obtuvieron una tasa de éxito del 96,3% con misoprostol, que fue ligeramente mejor que con el tratamiento quirúrgico (91,5%) <sup>(515)</sup>.

Ensayos randomizados desarrollados en Tanzania, Burkina Faso y Mozambique tienen resultados similares, con un rango de eficacia que en el caso del misoprostol va del 90% al 99%, y en el grupo del legrado-aspiración del 99,1% al 100% <sup>(514,534,537)</sup>.

Estos resultados muestran que el misoprostol es una alternativa segura y efectiva a la cirugía o al manejo expectante del aborto espontáneo. De hecho, en 2006, la revisión de la Cochrane

anteriormente mencionada, comparando el tratamiento quirúrgico frente a la conducta expectante, no obtuvo evidencia suficiente para apoyar una recomendación terapéutica sobre otra <sup>(635)</sup>.

Sin embargo, los autores discuten las ventajas y desventajas de cada método de tratamiento. Sugieren que la conducta expectante es una opción aceptable para aquellas pacientes a las que no les preocupa el sangrado y además están dispuestas a aceptar una tasa más alta de que continúe el aborto incompleto (con posibilidad de una evacuación quirúrgica más tarde), y es una opción aceptable porque el manejo expectante tiene un riesgo más bajo de infección comparado con la cirugía <sup>(599)</sup>.

El misoprostol se ajusta bien dentro de esta estrategia: al igual que sucede con la actitud expectante, la evacuación uterina completa tarda más tiempo, pero es improbable que tenga un riesgo tan alto de infección como la cirugía.

Así pues, en un sistema de prestación de servicios, el misoprostol tiene un lugar entre la conducta expectante y el tratamiento quirúrgico, y por lo tanto llena un vacío terapéutico en la atención del aborto espontáneo <sup>(635)</sup>, ofreciendo tanto a las mujeres como a los clínicos una alternativa terapéutica altamente aceptable. En este sentido encontramos estudios que muestran que las pacientes prefieren el tratamiento médico a la cirugía invasiva, y ponen de manifiesto que, efectivamente, las pacientes con aborto espontáneo eligen más la opción médica con misoprostol <sup>(534,537,637)</sup>, (aunque cuando su prioridad es la resolución del proceso lo antes posible, optan por el legrado, como así se pone de manifiesto en el estudio <sup>(639)</sup>.

Por estas razones, el tratamiento médico está ganando lentamente importancia como un método para la evacuación uterina en las pérdidas reproductivas precoces, fácil de usar, asequible y de bajo costo, que podría revolucionar el tratamiento para esta condición <sup>(538)</sup>.

## **8. CONSIDERACIONES SOBRE LA UTILIDAD DEL MISOPROSTOL PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO EN PAÍSES CON POCOS RECURSOS**

- En lugares con escasos recursos, donde muy pocos centros sanitarios de primer nivel están equipados con ecografía, la muerte embrionaria precoz se diagnostica raramente <sup>(599)</sup>. En cambio, la mayoría de las mujeres se presentan con un aborto incompleto, por ejemplo, con el cérvix entreabierto con un sangrado vaginal importante y/o la expulsión incompleta de restos ovulares.

Ambos, el aborto incompleto espontáneo o inducido (a menudo clínicamente difícil o imposible de distinguir), llevan a las mujeres a solicitar ayuda con mucha frecuencia.

Los casos de aborto incompleto constituyen una gran parte del total de pacientes obstétricas en muchos lugares poco desarrollados, llegando a suponer el 39% de todos los ingresos ginecológicos en un gran hospital regional de Tanzania <sup>(534)</sup>.

Así pues, disponer de medios de tratamiento seguros, efectivos, aceptables y asequibles para el aborto incompleto, y por extensión, el aborto espontáneo en general, constituye por tanto una prioridad, en particular, para los clínicos y hospitales emplazados en localizaciones con escasos recursos.

Hasta hace poco, el único tratamiento existente para el aborto espontáneo era quirúrgico (dilatación y legrado-curetaje), el cual fue reemplazado en muchos sitios por el método, igualmente efectivo pero más barato y seguro, de legrado-aspiración. Al respecto, una revisión de la Cochrane de dos ensayos, evidenció que el legrado-aspiración se asocia con una disminución estadísticamente significativa de la pérdida sanguínea (17 mL menos de media, con un CI del 95% de entre 24 y 10 mL menos), con menor dolor (RR 0,74, CI 95% 0,61-0,90) y una duración más corta del procedimiento en comparación con el legrado-curetaje (1,2 minutos menos de media, CI 95% de entre 1,5 y 0,87 minutos menos). No hubo diferencias en perforación uterina, necesidad de re-evacuación o sepsis al revisar conjuntamente los dos estudios, por lo que la tasa de complicaciones no varía en función del método empleado <sup>(640)</sup>.

Pero desafortunadamente, el legrado-aspiración no está siempre disponible en lugares de pocos recursos, porque requiere un equipamiento y entrenamiento especial para su uso.

Además, los métodos quirúrgicos generalmente han incrementado los riesgos asociados con la instrumentación del útero: lesiones traumáticas, infección, desgarros del cérvix, perforación uterina, hemorragia y reacciones a la anestesia. Como se evidencia en la literatura, en países del tercer mundo, los mayores riesgos de infección con el aborto espontáneo ocurren como resultado de la instrumentación del útero, en vez de por la falta de evacuar rápidamente los productos de la concepción <sup>(599)</sup>.

Por último, en muchos países pobres, las mujeres que residen lejos de los centros sanitarios de segundo y tercer nivel, no tienen acceso a profesionales entrenados y equipados quirúrgicamente.

Así pues, el misoprostol puede llenar este vacío de prestación de servicios mediante el aumento de la reserva potencial de clínicos disponibles para tratar esta condición.

## V. CONCLUSIONES:

- **El misoprostol es seguro.** Más de 600 estudios han sido publicados sobre el uso del misoprostol en Obstetricia y Ginecología que han involucrado a más de 90.000 mujeres, con altas tasas de seguridad.
- **El misoprostol es efectivo.** Numerosos ensayos randomizados muestran que el misoprostol tiene una tasa de éxito del 71% al 100% para el tratamiento del aborto espontáneo. En nuestro estudio obtenemos el 84,4% de éxito.
- **El misoprostol es altamente aceptado** por las mujeres para el tratamiento de las pérdidas reproductivas precoces. La mayoría de las pacientes se declaran muy satisfechas e incluso lo repetirían.
- **El misoprostol es barato**, tiene una larga vida media, carece de necesidad de refrigeración y está disponible en todo el mundo.
- **La utilización del misoprostol** para el tratamiento del aborto espontáneo **es ventajosa**, tanto en lugares con pocos recursos, como en países desarrollados, contribuyendo a reducir los costes sanitarios.
- **Sus efectos secundarios son bien tolerados.** El efecto secundario más frecuente es el sangrado vaginal, que habitualmente es descrito como igual o mayor que regla y de escasa duración. Le sigue en frecuencia el dolor en hipogastrio, que suele ser leve y cede fácilmente con analgésicos.
- A la vista de nuestros resultados, podríamos definir el **perfil ideal de candidata** para el tratamiento médico de las pérdidas reproductivas precoces así: mujer joven, primigesta, sin abortos ni legrados previos.
- En nuestro medio, el empleo del misoprostol permite a **la paciente la posibilidad de elegir el tratamiento** (médico o quirúrgico), siempre que las condiciones clínicas lo permitan.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Acién P. Aborto. En: Tratado de Obstetricia y Ginecología. Ediciones Mohillo.1998; 348-364.
2. OMS/WHO. International recommendations on definitions of live birth and fetal death. Federal Security Agency. Public Health Service, National Office of Vital Statistics, 1950.
3. FIGO. Terminología de la reproducción humana. VII Asamblea General. Moscou, 1973. Boletín de Ginecología 5:19, 1974.
4. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Aborto. En: Williams Obstetricia. 21ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004; 733-56.
5. Copeland, L.J., Jarrell, J.F., McGregor, J.A., Ginecología, Ed. Médica Panamericana, 1ª edición en español (1ª reimpresión) 1996; pp.200.
6. Bajo JM, Fabre E, Álvarez P, et al. Amenaza de aborto y aborto. Signos ecográficos de mala evolución de la gestación, cap. 17. En: Ultrasonografía en infertilidad. Editorial Marbán 2009; 298-324.
7. Rempen A. The incidente of abortions of viable pregnancies in the first trimestre. Zentralbl Gynakol 1993; 115(6):249-257.
8. Levi CS, Lyons EA,Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SC. Endovaginal vs: demostración de cardiac activity in embryos of less than 5.0mm in crown-rump length. Radiology 1990; 176(1):71-74.
9. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbery L, Nicolaidis KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7(3): 170-173.
10. Goldstein SR,et al. Embrionic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. Obstet Gynecol 1994; 84(2):294-297.
11. Nybo Andersen AM, Wolhfahrt J, Christen P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study. BMJ 2000; 320:1708-12.
12. Nybo Andersen AM, Wolhfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study. BMJ 2000; 320:1708-12.
13. Snijders RMJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaidis KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 167-170.
14. Snijders RMJ, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaidis KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 1995; 10: 356-367.

15. Nicolaides KH. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 353-354.
16. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-889.
17. Fisterol M, Ceriani SB, Borruto F. Incidente of genetic alterations in spontaneous abortion. Attempted correlations with beta-HCG values and with ultrasonic image. *Minerva Ginecol* 1999;51:265-70.
18. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 4:161-163.
19. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18:133-137.
20. Wald NJ, Watt HC, Hadshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461-467.
21. Copel J, Bahado-Singh RO. Prenatal screening for Down's syndrome- a search for the family's values. *N Engl J Med* 1999; 341: 521-522.
22. Snijders RJM, Nicolaides KH (eds). Assessment of risks. In *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Parthenon Publishing: Carnforth 1996; 63-120.
23. Domínguez V, Calle E, Ortega P, et al. Adjusting risk factors in spontaneous abortion by multiple logistic regression. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7: 171-174.
24. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br. Med. J.* 2000; 320:1708-1712.
25. Osborn JF, Cattaruzza MS and Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151:98-105.
26. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage ; results of a multicentre European study. *Hum Reprod Update* 2002; 17(6):1649-1656.
27. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age : are the risks of infecindity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over ?. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005 Nov; 53(2):47-55.
28. De La Rochebrochard E, De Mouzon J, Thépot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive : the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1420-4.
29. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age > or = 40 years : an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 901-5.

30. Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, et al. Non-disjunction in human sperm : evidence for an effect of increasing paternal age. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2227-2232.
31. Sartorelli EM, Mazzucatto LF and De Pina-Neto JM. Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *Fertil Steril* 2001; 76:1119-1123
32. Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology* 1991; 44: 429-440.
33. McInstosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995; 6:282-288.
34. Rachootin P, Olsen J. Prevalence and socioeconomic correlates of subfecundity and spontaneous abortion in Denmark. *Int J Epidemiol* 1982; 11:245-249.
35. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Publ Health* 2000; 90:1452-1454.
36. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Bresinger C, Shaw L, Datner E. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol* 2003;13:223-9.
37. Wisborg K, Kemosdel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:936-41.
38. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182-8.
39. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; 2:173.
40. Parazzini F, Tozzi L, Chatenoud L, Restelli S, Luchini L, La Vecchia C. Alcohol and risk of spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1994; 9:1950-1953.
41. Cavallo F, Russo R, Zotti C, Camerlengo A, Ruggeni AM. Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol* 1995; 30:195.
42. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; 82:85.
43. King JC, Fabro S. Alcohol consumption and cigarette smoking: effect on pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26(2): 437-448.
44. Ford JH, MacCormac L. Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10(6):1397-1402.
45. Axelsson G, Rylander R: Exposure to anesthetic gases and spontaneous abortion: Response bias in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol* 1982; 11:250.
46. Boivin JF: Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: A meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997; 54: 541.

47. Barlow S, Sullivan FM: Reproductive Hazards of Industrial Chemicals: An Evaluation of Animal and Human Data. New York, Academic Press, 1982.
48. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, Conover DL, Halperin WE: Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1991; 324:727.
49. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999; 59:182.
50. Hall EJ: Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 1991; 11:509.
51. Kojima M. Sequelae of artificial abortion and their prevention and counter measures. *Sanfujinka Jissai* 1967; 16: 701-709.
52. Fuchs V, Drac P, Brutar V, Houdek, J. Insufficiency of uterine cervix in relation to previous interruption of pregnancy. *Cesk Gynekol* 1970; 35: 365-366.
53. Daling JR, Emanuel I. Induced abortion and subsequent outcome of pregnancy in a series of american women. *N Engl J Med* 1977; 297: 1241-1245.
54. Frank PI, McNamee R, Hannaford PC, Clifford RK, Hirsch S. The effect of induced abortion on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1015-1024.
55. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S, Beredes H, Pellegrin F. A prospective estudy of spontaneous fetal losses after induced abortions. *N Engl J Med* 1979; 301: 677-681.
56. Madore C, Hawes WE, Many F, Hexter AC. A study on the effects of induced abortion on subsequent pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 516-521.
57. Parazzini F, Chatenoud L, Tozzi L, Di Cintio E, Benzi G, Fedele L. Induced abortion in the first trimester of pregnancy and risk of miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 418-421.
58. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21:313-321.
59. Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, Hassold T. Does the Karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortion. *Am. J. Hum. Genet* 1987; 41: 465-483.
60. Hooge, W.A. The Clinical Use of Karyotyping Spontaneous Abortions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 2(189):397-402.
61. De Lima Ferreira Fernández Costa H, Dias de Moura M, Ferriani RA, Silva Anceschi MI, Barbosa JE. Prevalencia de anticuerpos anticardiopina entre las abortadoras habituales. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 221-225.

62. Blumenfeld Z, Brenner B: Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72:765.
63. Wouters MGAJ, Thomas CMG, Boers GHJ, Borm GF, Blom HJ, Steegers-Theunissen RPM, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Hiperhomocisteinemia: factor de riesgo en mujeres con pérdida gestacional precoz recurrente no explicada. *Fertil Steril* 1993; 60:820-825.
64. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, Heijer MD, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519.
65. Gris J-C, Neveus S, Mares P, Biron C, Hedon B, Schved J-F. Activadores fibrinolíticos y sus inhibidores en las mujeres que padecen de aborto recurrente precoz de etiología desconocida. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 606-615.
66. McCrae KR, DeMichele AM, Pandhi P, Balsai MJ, Samuels P, Graham C, Lala PK, Ciness DB. Detección de los anticuerpos antitrofoblasto en el suero de pacientes con anticuerpos antiardiolipina y pérdida fetal. *Blood* 1993; 82: 2730-2741.
67. Pratt DE, Karande V, Kaberlein G, Gleicher N, Dudkiewicz A. Asociación entre anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas no embarazadas con abortos recurrentes de primer trimestre en el siguiente embarazo. *Fertil Steril* 1993; 60: 1001-1005.
68. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with nonorgan-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 956.
69. Kilpatrick DC, Liston WA. Influencia de los antígenos de histocompatibilidad en el aborto espontáneo recurrente y su relevancia con respecto a la inmunoterapia leucocitaria. *Hum Reprod* 1993; 8:1645-1649.
70. Kline J, Stein Z, Susser M. Conception to Birth. *Epidemiology of Prenatal Development. Monograph in epidemiology and biostatistics, vol 14.* 1989. Oxford: University Press.
71. AGI. *Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide.* New York: AGI; 1999.
72. *Women of the world: laws and policies affecting their reproductive lives: Francophone Africa.* New York: The Center for Reproductive Law and Policy; 1999
73. E. Ahman IS. *Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000.* 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
74. Rees H, Katzenellenbogen J, Shabodien R et al. The epidemiology of incomplete abortion in South Africa. An incomplete Abortion Reference Group. *S Afr Med J* 1997; 87(4):417-418.

75. Briozzo L, Rodriguez F, León I, Vidiella G, Ferreiro G, Pons JE. Unsafe abortion in Uruguay. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(1):70-73.
76. The management of early pregnancy loss. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline 25. October 2006.
77. Maureen P. Office management of early induced abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:290-305.
78. Roche NE, Park SJ. Surgical management of abortion. *Emedicine. Medscape. Com*, 2006.
79. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities throughout amniocentesis. En: Milunsky A, ed. *Genetic disorders and the fetus*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: The John Hopkins University Press 1998; pp.79-99.
80. The Merck Manual: Spontaneous abortion. Sec 18, Ch 252. Disponible en: <http://www.merck.com/pub/manual/section18/chapter252/252a.htm>.
81. Gersell DJ, Kraus FT. Disease of the placenta. En: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag 1994; pp.769-834.
82. González-Merlo J, Laila Vincens JM, Fabre González E, González Bosquet E. Aborto, cap. 27. En: *Obstetricia*, Ed. Masson 2006; 435-454.
83. Guttenbach M, Engel W, Schmid M (1997) Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberrations: a review. *Hum. Genet.* 100:1-21.
84. Therman E (1993) *Human Chromosomes: Structure, Behavior, Effects*. Springer-Verlag, New York.
85. Speicher MR, Ballard SG, Ward DC. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nature Genet* 1996; 12:368-375.
86. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Medical Genetics*, 2<sup>a</sup> edic. Ediciones Harcourt, S.A. 2000; 112-131.
87. Emery A, Mueller R. *Principios de Genética Médica*. Alambra Longman, S.A. 1992; 137-172.
88. Mueller RF, Young ID. *Genética Médica*. Marbán, S.L. 2001; 245-264.
89. MacDonald M, Hassold T, Harvey J, Wang LH, Morton NE, Jacobs P. The origin of 47, XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum. Molec. Genet* 1994; 3:1365-1371.
90. Hassold T, Hunt PA, Sherman S. Trisomy in humans: incidence, origin and etiology. *Curr. Opin. Genet. Dev* 1993; 3:398-403.
91. Hassold TJ. Nondisjunction in the human male. *Curr. Top. Dev. Biol* 1998; 37:383-406.

92. Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic Basis of Inherited Disease*. Vol. 1. MacGraw-Hill, New York 1995; 749-794.
93. Hernandez D, Fisher EMC. Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum. Molec. Genet* 1996; 5:1411-1416.
94. Carey JC (1992) Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders (including specific recommendations for trisomy 21, trisomy 18, and neurofibromatosis I). *Pediatr. Clin. N. Am* 1992; 39:25-53.
95. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13. I. Growth, physical assesment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am. J. Med. Genet* 1994; 49:175-188.
96. Baty BJ, Jorde LB; Blackburn BL, Carey JC (1994) Natural history of trisomy 18 and trisomy 13:II. Psychomotor development. *Am. J. Med. Genet* 49:189-194.
97. Fisher JM, Harvey JF, Morton NE, Jacobs PA. Trisomy18: studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction. *Am. J. Hum. Genet* 1995; 56:669-675.
98. Yoon PW, Freeman SB, Sherman SL, Taft LF, Gu Y, Pettay D, Flanders WD, et al. Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of the chromosomal error: a population-based study. *Am. J. Hum. Genet* 1996; 58:628-633.
99. Robinson A, de la Chapelle A. Sex chromosome abnormalities. In : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol. 1. Churchill Livingstone, New York 1997; 973-997.
100. Schafer AJ, Goodfellow PN (1996) Sex determination in humans. *Bioessays* 18:955-963.
101. Saenger P. Turner´s syndrome. *N. Eng. J. Med* 1996; 335:1749-1754.
102. Akbas E, Mutluhan H, Savasoglu K, et al. Turner síndrome and 45, X/47XXX mosaicism. *Genet Couns* 2009; 20(2):141-6.
103. Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rase Dis* 2006; 24(1):42.
104. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(4):192-204.
105. Schinzel A. 1994. *Human cytogenetics database*. Oxford University Press, Oxford.
106. Byrne J, Warburton D, Kline J, et al. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristic. *Teratology* 1985; 32:297-315.
107. Schinzel,A.: *Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man*. De Guyter, Berlín.

108. Jin H, Ping L, Jie Q, Ying L, Yonjian C. Translocation chromosome karyotypes of the Robertsonian translocation carriers' embryos. *Fertil Steril* 2009 Jan 8.
109. Spinner NB, Emmanul BS. Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol. 1. Churchill Livingstone, New York 1997; 999-1025.
110. Madan K. Paracentric inversions: a review. *Hum. Genet* 1995; 96:503-515.
111. Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980; pp.289.
112. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 1980; 55:87.
113. Warburton D, Stein Z, Kline J, Susser M. Chromosome abnormalities in spontaneous abortion : Data from the New York City study. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press 1980; pp.261.
114. Klein J, Stein Z. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: Prevalence, manifestation and determinants. En: Benneth MJ, Edmonds DK, eds. *Spontaneous and recurrent abortion*. Oxford: Blakwell Scientific Publications 1987; 29-43.
115. Fisterol M, Ceriani SB, Borruto F. Incidente of genetic alterations in spontaneous abortion. Attempted correlations with beta-HCG values and with ultrasonic image. *Minerva Ginecol* 1999; 51:265-70.
116. Steck T, Giess R, Suetterlin MW, Bolland M, Wiest S, Poehls UG, y cols. Leukemia inhibitory factor (LIF) gene mutation in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 15:69-73.
117. Poland BJ, Millar JR, Harris M, Livingston J. Spontaneous abortion: A study of 1961 women and their abortuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 102:1.
118. Hertig AT, Sheldon WH. Minimal criteria required to prove prima facie case of traumatic abortion or miscarriage: An analysis of 1.000 spontaneous abortions. *Ann Surg* 1943; 117:596.
119. Szulman AE. Syndromes of hydatiform moles: partial vs complete. *J Reprod Med* 1984; 29:789-90.
120. Kaufman RH, Noller K, Adam E, Irvine J, Gray M, Jeffries JJ, Hilton J. Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in DES-exposed progeny. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:973.

121. Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:299.
122. Herbst AL, Unfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. *N Engl J Med* 1971; 284:878.
123. Herbst AL. Behavior of estrogen-associated female genital tract cancer and relation to neoplasia following intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES). *Gynecol Oncol* 2000; 76:147.
124. Fowler WC Jr, Schmidt G, Edelman DA, Kaugman DG, Fenoglio CM. Risk of cervical intraepithelial neoplasia among DES exposed women. *Obstet Gynecol* 1981; 58:720.
125. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, y cols. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000; 96:483.
126. Goldberg JM, Falcone T: Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999; 72:1.
127. Managan CE, Borow L, Burtnett-Rubin MM, Egan V, Giuntoli RL, MikutaJJ. Pregnancy outcome in 98 women exposed to diethylstilbestrol in utero, their mothers, and unexposed siblings. *Obstet Gynecol* 1982; 59:315.
128. Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:493.
129. Buttran VC, Gibbons WE: Müllerian anomalies: A Proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 1979; 32:40.
130. Herbst AL, Hubby MM, Azizi F, Makii MM: Reproductive and gynecologic surgical experiences in diethylstilbestrol-exposed daughters. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:1019.
131. Herbst AL, Senekjian EK, Frey KW: Abortion and pregnancy loss among diethylstilbestrol-exposed women. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7:124.
132. Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellenbach P: Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: A report on 24 cases. *Human Reprod* 1998; 13:2751.
133. Nagel TC, Malo JW: Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-exposed uterus and similar non.fusion anomalies: Effects of subsequent reproductive performance: a preliminary report. *Fertil Steril* 1993; 59:502.
134. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: Summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000;18:433-40.

135. American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49:944-955.
136. Raga F, Bauset C, Remohí J, *et al.* Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 2277-2281.
137. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, *et al.* Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001 ; 7 :161-174.
138. Ación P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. *Human Reprod* 1997; 12:1372-1376.
139. Ación P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993; 8:122-126.
140. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, *et al.* Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795-800.
141. Pellicer A. Shall we operate on Mullerian defects?. An introduction to the debate. *Hum Reprod* 1997; 12:1371-1372.
142. Simón C, Martínez L, Pardo F, *et al.* Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril* 1991; 56:1192-1193.
143. Shuiging M, Xuming B, Jinghe L. Pregnancy outcome in women with malformed uterus. *Chin Med Sci J* 2002;17:242-5.
144. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-6.
145. Proctor JA, Haney AF. Recurrent first trimester pregnancy loss is asociated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertil Steril* 2003; 80:1212-5.
146. Ación Álvarez P. Aborto de repetición. En: SEGO, ed. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2003; 510-31.
147. González-Merlo, J. Patología benigna del cuerpo uterino. En *Ginecología*, 7ª edición. Editorial Masson 1997; pp.402.
148. Dabirashrafi H, Bahadori M, Mohammad K, Alavi M, Moghadami-Tabrizi N, Zandinejad K, Ghafari V: Septate uterus: New idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:105.
149. Fedele L, Dorta M, Brioschi D, Giudici MN, Candidiani GB: Pregnancies in septate uteri: Outcome in relation to site of uterine implantation as determined by sonography. *Am J Roentgenol* 1989; 152:781.

150. Gast MJ, Martin CM: Pregnancy in a woman with a uterine septum. *J Reprod Med* 1992; 37:85.
151. Salle B, Sergeant P, Gaucherand P, Guimont I, de Saint Hilaire P, Rudigoz RC: Transvaginal hysterosonographic evaluation of septate uteri: A preliminary report. *Hum Reprod* 1996; 11:1004.
152. Raga F, Bonilla-Musoles F, Blanes J, Osborne NG: Congenital Müllerian anomalies: Diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1996; 65:523.
153. Buttram VC, Gibbons WE: Müllerian anomalies: A proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 1979; 32:40.
154. Kelley JL III, Edwards RP, Wozney P, Vaccarello L, Laifer SA: Magnetic resonance imaging to diagnose a müllerian anomaly during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 75:521.
155. Ayhan A, Yucel I, Tuncer ZS, Kisnici HA: Reproductive performance after conventional metroplasty: An evaluation of 102 cases. *Fertil Steril* 1992; 57:1194.
156. Khalifa E, Toner JP, Jones HW Jr: The role of abdominal metroplasty in the era of operative hysteroscopy. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:208.
157. Musich J Jr, Behrman SJ: Obstetric outcomes before and after metroplasty in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 1978; 52:63.
158. Teti G, Maffei S, Pippi E, Fioretti P: Reproductive capacity and outcome of pregnancy after metroplasty following the technique of Bret-Palmer partially modified in the pathological symmetric malformations of müllerian ducts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1991; 18:25.
159. Zorlu CG, Yalcin H, Ugur M, Ozden S, Kara-Soysal S, Gökmen O: Reproductive outcome after metroplasty. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55:45.
160. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Zamberletti D: Reproductive prognosis after abdominal metroplasty in bicornuate or septate uterus: A life table analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:613.
161. Gitsch G, Riss P, Janisch H: Surgical correction of uterus abnormalities: Experiences with the Tompkins method. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50:467.
162. Kessler I, Lancet M, Appelman Z, Borenstein R: Indications and results of metroplasty in uterine malformations. *Int J Gynaecol Obstet* 1986; 24:137.
163. Oliva GC, Fratoni A, Genova M, Romaini C: Uterine motility in patients with bicornuate uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37:7.
164. Daly DC, Maier D, Soto-Albors C: Hysteroscopic metroplasty: Six years, experience. *Obstet Gynecol* 1989; 73:201.

165. Grigoris G, Camus M, Clasen K, Tournaye H, De Munck L, Devroey P: Hysteroscopic sepyum resection in patients with recurrent abortions or infertility. *Human Reprod* 1998; 13:1188.
166. Hassiakos DK, Zourlas PA: Transcervical division of uterine septa. *Obstet Ginecol Surv* 1990; 45:165.
167. Israel R, MaRCH CM: Hysteroscopic incision of the septate uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:645.
168. Jourdain O, Dabysing F, Harle T, Lajus C, Roux D, Dallay D: Management of septate uterus by flexibe hysteroscopy and Md:Yag laser. *Inter J Gynecol Obstet* 1998; 63:159.
169. Vercellini P, Rossi R, Pagnoni B, Fedele L: Hyphenolemic pulmonary edema and severe coagulopathy after intrauterine dextran instillation. *Obstet Gynecol* 1992; 79:838.
170. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Garsia S, Bdoschi D, Villa L: Argon laser versus microscissors for hysteroscopic incision of uterine septa. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:87.
171. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Rognoni MT, Candiani GB: Value of intrauterine deviceinsertion and estrogen administration after hysteroscopic metroplasty. *J Reprod Med* 1989; 34:447.
172. Grimbizis G, Camus M, Clasen K, *et al.* Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions or infertility. *Hum Reprod* 1998; 13:1188-1193.
173. Daly DC, Maier D, Soto-Albors C. Hysteroscopicmetroplasty: six years' experience.*Obstet Gynecol* 1989; 73:201-205.
174. Fedele L, Arcaini L, Parazzini F, *et al.* Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women : life-table analysis. *Fertil Steril* 1993; 59:768-772.
175. Rock JA. Congenital outflow tract obstruction, Adashi EYRJA, Rosenwaks Z (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
176. Maciulla GJ, Heine MW, Christian CD. Functional endometrial tissue with vaginal agenesis. *J Reprod Med* 1978; 21:373-376.
177. Charachakul B, Herabutya Y. The epidemiology of cervical incompetence in Ramathibodi Hospital between 1982-1997. *J Med Assoc Thai* 1999; 82:749-53.
178. Hirsch MD, Käser MD, Iklé MD. Intervenciones para la incompetencia cervical. En: *Atlas de cirugía ginecológica*. Editorial Marban 2003; pp.28-31.
179. McDonald IA. Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol* 1980;7:461.
180. Ansari AH, Reynolds RA: Cervical incompetence: A review. *J Reprod Med* 1987; 32:161.

181. Michaels WH, Thompson HO, Schreiber FR, Berman JM, Ager J, Olson K: Ultrasound surveillance of the cervix during pregnancy in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 1989; 73:230.
182. Iams JD Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P: Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1097.
183. Andrews WW, Cooper R, Hautth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M: Second-trimester cervical ultrasound: Association with increased risk for recurrent spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95:220.
184. Guzmán ER, Pisatowski DM, Vintzileos AM, Benito CW, Hanley ML, Ananth CV: A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing, and standing in predicting cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:660.
185. Guzmán ER, Vintzileos AM, McLean DA, Martins ME, Benito CW, Hanley ML: The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *A J Obstet Gynecol* 1997; 176:634.
186. Rocco BP, Garrone C: Can examination of the cervix provide useful information for prediction of cervical incompetence and following preterm labour? *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1999; 39:296.
187. Kurup M, Goldkran JW: Cervical incompetence: Elective, emergent, or urgent cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:240.
188. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P: The effect of therapeutic McDonald cerclage on cervical length as assessed by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 180:366,1999.
189. Funai EF, Paidas MJ, Rebarber A, O'Neill L, Rosen TJ, Young BK: Change in cervical length after prophylactic cerclage. *Obstet Gynecol* 1999; 94:117.
190. Maldijan C, Adam R, Pelosi M, 3<sup>rd</sup>: MRI appearance of cervical incompetence in a pregnant patient. *Magn Reson Imaging* 1999; 17:1399.
191. Cammarano CL, Herron MA, Parer JT: Validity of indications for transabdominal cervicoisthmic cerclage for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1871.
192. Gibb DM, Salaria DA: Transabdominal cervicoisthmic cerclage in the management of recurrent second trimester miscarriage and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:802.
193. Herron MA, Parer JT: Transabdominal cerclage for fetal wastage due to cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 1988; 71:865.
194. Turnquest MA, Britton KA, Brown HL: Outcome of patients undergoing transabdominal cerclage: A descriptive study. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:225.
195. Aarts JM, Brons JT, Bruinse HW: Emergency cerclage: A Review. *Obstet Gynecol Surv* 50:459, 1995.

196. Schorr SJ, Morales WJ: Obstetric management of incompetent cervix and bulging fetal membranes. *J Reprod Med* 1996; 41:235.
197. Carusso A, Trivellini C, De Carolis S, Paradisi G, Mancuso S, Ferrazzani S: Emergency outcome predictable? *Acta Obstet Scand* 2000; 79:265.
198. Chansen ST, Silverman NS: Mid-trimester emergent cerclage: A ten year single institution review. *J Perinatol* 1998; 18:338.
199. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, Strbelt N, Arreghini A, Ghidini A: Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: Comparison of two methods forreducing the membranes. *Am J Perinatol* 1999; 16:73.
200. Guzmán ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K: Longitudinal assesment of endocervical canal lenght between 15 and 24 weeks´ gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998; 92:31.
201. Michaels WH, Thompson HO, Schreiber FR, Berman JM, Ager J, Olson K: Ultrasound surveillance of the cervix during pregnancy in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 1989; 73:230.
202. Witter FR: Negative sonographic findings followed by rapid cervical dilatation due to cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 1984; 64:136.
203. Charles D, Edward WR: Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1065.
204. Thomason JL, Sampson MB, Beckman CR, Spellacy WN: The incompetent cervix: A 1982 update. *J Reprod Med* 1982; 27:187.
205. Kuhn RPJ, Pepperell RJ: Cervical ligation: A review of 242 pregnancies. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1977; 17:79.
206. Barth WH: Operative procedures of the cervix. In Hankins GDV, Clark SL, Cunningham F, Gilstrap LC (eds): *Operative Obstetrics*. Norwalk, CI, Appleton & Lange, 1995; pp. 753.
207. O´Connor S, Kuller JA, McMahon MJ: Management of cervical cerclage after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:391.
208. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids:a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285-289.
209. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, *et al*.Risk factor for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 293:359-362.
210. Emilio Serrano J. Marcadores pronósticos ecográficos y hemodinámicas en los abortos precoces. Tesis doctoral, Universidad de Valencia 1998; 15.
211. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Mancuso S, Lanzone A. Fertility outcome: Long-term results after laparoscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:129-34.

212. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, y cols. Fertility and obstetric outcome after laparoscopy myomectomy of large myomata : A randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:2663-8.
213. Seound MA-F, Patterson R, Muasher SJ, *et al.* Effect of myomas on prior myomectomy on in vitro fertilization performance. *JARGE* 1992; 9:217221.
214. Gordon AG. Miomectomía. En: *Laparoscopia ginecológica: Diagnóstico y cirugía*. Gomel V, Taylor PI (eds.) Mosby, 1996; 19:217-226.
215. DeCherney AH. The effects of leiomyomata on fertility. *Obstet Gynaecol Forum* 1990; 43-45.
216. Fernández H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1489-92.
217. Valli E, Zupi E, Marconi D, Vaquero E, Giovannini P, Lazzarin N, y cols. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Gynecol Laparosc* 2001;8:398-401.
218. Propst AM, Hill JA III. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-50.
219. Raziel A, Arieli S, Bukosvsky I, Caspi E, Golan a: Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994; 62:1080.
220. Romer T: Post-abortion-hysteroscopy-a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57:171.
221. March CM, Israel R: Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril* 1981; 36:455.
222. Kutteh WH, Pasqualette MM: Recurrent pregnancy loss. *Avd Obstet Gynecol* 1995; 2:147.
223. Dudley DJ, Branch W: Antiphospholipid syndrome: A model for autoimmune pregnancy loss. *Infer Reprod Med Clin North Am* 1991; 2:149.
224. Harris EN, Spinnato JA: Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1272.
225. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC: The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369.
226. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K: Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555.

227. Simpson JL, Carson SA, Chesney C, Conley MR, Metzger B, Aarons J, Holmes LB, Jovanovic-Peterson L, Knopp R, Mills JL: Lack of association between antiphospholipid antibodies and first trimester spontaneous abortion: Prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception. *Fertil Steril* 1998; 69:814.
228. Blumenfeld Z, Brenner B: Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72:765.
229. Cowchock S: Autoantibodies and pregnancy loss. *N Engl J Med* 1997; 337:197.
230. Rote NS: Pregnancy-associated immunological disorders. *Curr Opin Immunol* 1989; 1:1165.
231. Coulam CB: Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion: Early pregnancy. *Bio Med* 1995; 1:13.
232. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318.
233. Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1584.
234. Ermel LD, Marshburn PB, Kutteh WH: Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (APA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Am J Reprod Immunol* 1995; 33:14.
235. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Siver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J: A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment and antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:122.
236. ACOG practice Bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179-190.
237. Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273:1933-1936.
238. Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit* 2002; 8:607-610.
239. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14:2727-2730.
240. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70:645-652.

241. Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, et al. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:1167-1172.
242. Ober CL, Martin AO, Simpson JL, Hauck WW, Amos DB, Kostyu DD, Fotino M, Allen FH Jr: Shared HLA antigens and reproductive performance among Hutterites. *Am J Hum Genet* 1983; 35:994.
243. Bellingard V, Hedon B, Eliaou JF, Seignalet J, Clot J, Viala JL: Immunogenet study of couples with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60:53.
244. Houwert-de Jong MH, Termijtelen A, Eskes TKAB, Mantingh A, Bruinse HW: The natural course of habitual abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 33:221.
245. Sargent IL, Wilkins T, Redman CW: Maternal immune responses to the fetus in early pregnancy and recurrent miscarriage. *Lancet* 1988; 2:109.
246. Coulam CB,: Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: A critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1844.
247. Cowchock FS, Smith JB: Predictors for live birth after unexplained spontaneous abortions: Correlations between immunologic test results, obstetric, histories, and outcome of next pregnancy without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1208.
248. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000; 18:433-440.
249. Ober C, Karrison T, Odem RR, et al. Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:365-369.
250. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E, et al. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39:82-88.
251. Daya S, Gunby J, Porter F, et al. Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5:475-482.
252. Ramsdem GH, Johnson PM. Unexplained recurrent miscarriage and the role of immunotherapy. *Contem Rev Obstet Gynaecol* 1992; 4:29-35.
253. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD000112.
254. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizi B, Mannucci PM: Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: Retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Throm Haemost* 1994; 72:352.

255. Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. *Bailleres Best Pract Rs Clin Rheumatol* 2000; 14:151-163.
256. Girling J, de Swiet M: Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:135.
257. Nelen WLDM, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom JH: Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997; 350:861.
258. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA: Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998; 128:10.
259. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco MA: Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999; 14:2448.
260. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M: Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first- as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43:31.
261. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, Heijer MD, Thomas CM, Eskes TK: Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95:519.
262. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-908.
263. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.
264. Li TC, Makris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage : aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8:463-481.
265. Ozcan T, Copel JA. Deciphering the role of thrombophilias in recurrent miscarriage: impact on screening and treatment. *Contemporary OB/GYN Archive* 2002; June 1.
266. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72:765-774.
267. Adelberg AM, Kuller JA. Thrombophilias and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 10:703-709.
268. Nelen WLDM, Bulten J, Steegers EAP, et al. Maternal homocysteine and chorionic vascularisation in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15:954-960.
269. Rai R, Backos M, Elgaddal S, et al. Factor V Leiden and recurrent miscarriage- prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17:442-445.
270. Ghee CB, Burrows RF. Prothombin G20210A mutation is not associated with recurrent miscarriages. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42:167-169.

271. Brenner B, Kupferminc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:427-439.
272. Peter W. Callen, MD. Evaluación ecográfica durante el primer trimestre de embarazo, cap. 5. En: *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*, 4ª edición. Editorial Médica Panamericana 2002; 103-141.
273. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:839-854.
274. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Bistofe E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 years follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18:707-14.
275. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9:149-61.
276. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583.
277. Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcome of pregnancy in women with type I diabetes in Scotland: A national population-based study. *BJOG* 2003; 110:315-8.
278. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformation in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:127.
279. Moley KH. Hyperglycemia and apoptosis: Mechanism for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:78-82.
280. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovich-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, y cols. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319:1618.
281. Csapo AI, Wiest WG. An examination of the quantitative relationship between progesterone and the maintenance of pregnancy. *Endocrinology* 1969; 85:735-46.
282. Ordi J, Creus M, Ferrer B, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, y cols. Midluteal endometrial biopsy and alpha beta 3 integrin expression in the evaluation of the endometrium in infertility: Implications for fecundity. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:231-8.
283. Marzetti L, Boni T, Fazzio M, Giobbe M. Current role of progesterone therapy in the prevention of spontaneous abortion and in treatment of threatened abortion. *Minerva Ginecol* 2000; 52:515-9.
284. Clifford K, Rai R, Watson H, et al. Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of randomized controlled trial. *BMJ* 1996; 312:1508-1511.

285. Rai R, Backos M, Rushworth F, et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage- a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612-615.
286. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001; 15:2606-2609.
287. Dale PO, Tambo T, Haug E, et al. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13:567-570.
288. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78:487-490.
289. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metormin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:524-529.
290. Li TC, Spuijbroek MDEH, Tuckerman E, et al. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1471-1479.
291. Feist A, Sydler T, Gebbers JJ, Pospichil A, Guscetti F. No association of Chlamydia with abortion. *J R Soc Med* 1999; 92:237.
292. Osser S, Persson K. Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:137.
293. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 72:427.
294. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS* 1992; 3:418.
295. Quinn PA, Shewchuck AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, Chipman ML. Serologic evidence of Ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:245.
296. Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, Sanger WG, Smith CV. Ureaplasma / Mycoplasma-infected amniotic fluid: Pregnancy outcome in treated and nontreated patients. *J Perinatol* 1999; 19:275.
297. Hay PE. Bacterial vaginosis and miscarriage. *Curr Opin Infect Dis*; 2004; 17:41-4.
298. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: Prospective community based cohort study. *BMJ* 2002; 325:1334.
299. McDonald HM, Chambers HM. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: Is the spectrum of microorganism similar to the preterm labor? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:220-7.

300. Baerga-Varela Y, Zietlow SP, Bannon MP, Harmsen WS, Ilstrup DM. Trauma in pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2000 ;75:1243-8.
301. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Digest Dis* 1994;12: 186.
302. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190(3):467-73.
303. Arck PC, Rose M, Hertwig K, et al. Stress and immune mediators in miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16:1505-1511.
304. Scott Jr: Early pregnancy loss. In Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1999; 143-153.
305. Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA: Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obstet Gynecol* 1984; 63:515.
306. Funderburk SJ, Guthrie D, Meldrum D: Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:100.
307. Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, et al. Transvaginal US : Demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. *Radiology* 1990; 176:71-74.
308. May DA, Sturtevant NV. Embryonal heart rate as a predictor of pregnancy outcome: A prospective analysis. *J Ultrasound Med* 1991; 10:591-593.
309. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM. Pregnancy outcome after a first trimester sonogram demonstrating fetal cardiac activity. *J Ultrasound Med* 1993; 12:383-386.
310. Siddiqi TS, Caligaris JT, Miodovnik M, et al. The rate of spontaneous abortion after first trimester sonographic demonstration of fetal cardiac activity. *Am J Perinatol* 1988; 5:1-4.
311. Cashner KA, Christopher CR, Dysert GA. Spontaneous fetal loss after demonstration of a live fetus in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1987; 70:827-830.
312. Pandya PP, Snijders RJM, Psara N, et al. The prevalence of non viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:170-173.
313. Stefos TI, Lolis DE, Sotiriadis AJ, Ziakas GV. Embryonic heart rate in early pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1998; 26:33-36.
314. Howe RS, Isaacson KJ, Albert JL, Coutifaris CB. Embryonic heart rate in human pregnancy. *J Ultrasound Medicine* 1991; 10:367-371.
315. Nyberg DA, Cyr DR, Mack LA, et al. Sonographic spectrum of placental abruption. *AJR. Am J Roentgenol* 1987; 148:161-164.

316. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Matulich EM. Relationship of first-trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to subchorionic fluid clinical bleeding, and pregnancy putcome. *Obstet Gynecol.*1992; 89 (3 Pt 1): 415-20.
317. Bennet GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: Prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology* 1996; 200:803-836.
318. Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J. Fetal loss rate ultrasonically documented cardiac activity between 6 and 14 weeks menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1991; 19:221-223.
319. Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG. Threatened miscarriage and intrauterine hematomas: Sonographic and biochemical studies. *J Ultrasound Med* 1989; 8:289-292.
320. Pedersen JF, Mantoni M. Prevalence and significance of subchorionic hemrrhage in threatened abortion: A sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:535-537.
321. Glavind K, Nohr S, Nielsen PH, Ipsen L. Intra-uterine hematoma in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 40 (1):7-10.
322. Benson CB, Doubilet PM, Cooney MJ, et al. Early singleton pregnancy outcome : Effects of maternal age and modes of conception. *Radiology* 1997; 203:399-403.
323. Hertzberg BS, Mahony BS, Bowie JD. First trimester featl cardiac activity: Snonographic documentation of a progressive early rise in heart rate. *J Ultrasound Med* 1988; 7:573-575.
324. Merchiers EH, Dhont M, DeSutter PA, et al. Predictive value of early embrionyc cardiac activity for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:11-14.
325. Achiron R, Tadmor O, Mashiach S. Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 1991; 78:330-333.
326. Doubilet PM, Benson CB. Embryonic heart rate in the early first trimester: What rate is normal? *J Ultrasound Med* 1995; 14:431-434.
327. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al. Relationship of small gestational sac-crown-rump length differences to abortion and abortus karyotypes. *Obstet Gynecol* 1992; 79:554-557.
328. Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimestre: A predictor of poor fetal outcome. *Radiology* 1991; 178:375-377.
329. Dickey RP, Gasser RF. Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 1993; 8:331-337.

330. Smith GCS, Smith MFS, McNay MB, Fleming JEE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998; 339:1817-1822.
331. Leelapatana P, Garrett WJ, Warren PS. Early growth retardation in the first trimestre: is it characteristic of the chromosomally abnormal fetus?. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992; 32 (2):95-7.
332. Bessho T, Sakamoto H, Shiotani T, Komori S, Koyama K. Fetal loss in the first trimester after demonstration of cardiac activity: relation of cytogenetic and ultrasound findings. *Hum Reprod.* 1995; 10 (10):2656-9.
333. Coulam CB, Goodman C, Dorfmann. Comparison of ultrasonography findings in spontaneous abortions with normal and abnormal karyotypes. *Hum Reprod.* 1997; 12 (4):823-6.
334. Cepni I, Bese T, Ocal P, Budak E, Idil M, Aksu MF. Significance of yolk sac measurements with vaginal sonography in the first trimester in the prediction of pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (10): 969-72.
335. Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, et al. Yolk sac diameter and shape at transvaginal US: Predictors of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology* 1992; 183:115-118.
336. Stampone C, Nicotra M, Muttinelli C, Cosmi EV. Transvaginal sonography of the yolk sac in normal and abnormal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1996; 24:3-9.
337. Dugoff L, Persutte WH, Schultz L, Hobbins JC. Prognostic significance of the large yolk sac. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:165.
338. Harris RD, Vincent LM, Askin FB. Yolk sac calcification: A sonographic finding associated with intrauterine embryonic demise in the first trimester. *Radiology* 1988; 166:109-110.
339. Barzilai M, Lyons EA, Levi CS, Lindsay DJ. Vitelline duct cyst or double yolk sac. *J Ultrasound Med* 1989; 8:523-526.
340. Szabó J, Gellén J, Szemere G, Faragó M. Significance of hyper-echogenic yolk sac in first-trimester screening for chromosome aneuploidy. *Orv Hetil* 1996; 137 (42): 2313-5.
341. Yeh HC, Rabinowitz JG. Amniotic sac development: Ultrasound features of early pregnancy- the double bleb sign. *Radiology* 1988; 166:97-103.
342. Horrow MM. Enlarged amniotic cavity: a new sonographic sign of early embryonic death. *ARJ Am J Roentgenol* 1992; 158:359-362.
343. McKenna KM, Feldstein VA, Goldstein RB, Filly RA. The "empty amnion": A sign of early pregnancy failure. *J Ultrasound Med* 1995; 14:117-121.
344. Kurjak A, Kupesic S, et al. Study of intervillous blood circulation using color and pulsed Doppler ultrasound. *Lijec Vjesn* 1999; 121 (6): 194-8

345. Jauniaux E, Zaidi J, Jurkovic D, et al. Comparison of colour Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy. *Hum Reprod* 1994; 9:2432-2437.
346. Salim A, Zalud I, Farmakides G, Schulman H, Kurjak A, Latin V. Corpus luteum blood flow in normal and abnormal early pregnancy: evaluation with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1994; 13 (12): 971-5.
347. Azogui G, Yaronovski A, Zohar S, Ben-Shlomo I. CA.125 is elevated in viable pregnancies destined to be miscarried: a prospective longitudinal study. *Fertil Steril* 1996; 65:1059-61.
348. Long CA, Lincoln SR, Whitworth NS, Cowan BD. La progesterona sérica predice los embarazos anormales en los ciclos de concepción con citrato de clomifeno, así como en los ciclos de concepción espontáneos. *Fértil Steril* 1994; 61: 838-842.
349. Jaffe R, Dorgan A, Abramowicz JS. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first trimester: Value in predicting pregnancy failure or complication. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:1255-1258.
350. Emerson DS, Cartier MS, Altieri LA, et al. Diagnostic efficacy of transvaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program. *Radiology* 1992; 183:413-420.
351. Parvey HR, Dubinsky TJ, Jonhston DA, Maklad NF. The chorionic rim and low-impedance intrauterine arterial flow in the diagnosis of early intrauterine pregnancy: Evaluation of efficacy. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1479-1485.
352. Goldberg AB, Dean G, Kang MS, Youssof S, Darney PD. Manual versus electric vacuum aspiration for early first-trimester abortion: A controlled study of complication rates. *Obstet Gynecol* 2004;103:101-7.
353. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library; Issue 1, 2001.
354. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995; 345:84.
355. Smith C, Gregori CA, Breen JL. Ultrasonography in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1978; 51:173.
356. Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG. A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:676-681.
357. de Crespigni LC, Cooper D, McKenna M. Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med* 1988; 7:710.
358. Cadkin AV, McAlpin J. Detection of fetal cardiac activity between 41 and 43 days of gestation. *J Ultrasound Med* 1984; 3:499-503.

359. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM: Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med* 1987; 6:23-27.
360. Nyberg DA, Laing FC, Filly RA: Threatened abortion: Sonographic distinction of normal and abnormal gestation sacs. *Radiology* 1986; 158:397-400.
361. Nyberg DA, Laing FC, Filly RA, et al. Ultrasonographic differentiation of the gestational sac of early intrauterine pregnancy from the pseudogestational sac of ectopic pregnancy. *Radiology* 1983; 146:755-759.
362. Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Early diagnosis of nonviable pregnancy with transvaginal US. *Radiology* 1988; 167:383-385.
363. Rowling SE, Langer JE, Coleman BG, et al. Sonography during early pregnancy : Dependence of threshold and discriminatory values on transvaginal transducer frequency. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:983-988.
364. Dillon EH, Feyock AL, Taylor KJW: Pseudogestational sacs: Doppler US differentiation from normal or abnormal intrauterine pregnancies. *Radiology* 1990; 176:359-364.
365. Kurjak A, Zalud I, Predamic M, Kupesic S. Transvaginal color and pulsed Doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: Normal versus abnormal. *J Ultrasound Med* 1994; 13:43-47.
366. Jaffe R, Warsof SL. Color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in abnormal first trimester intrauterine pregnancies: An attempt to define etiologic mechanism. *J Ultrasound Med* 1992; 11:41-44.
367. Pennell RG, Needlman L, Pajak T, et al. Prospective comparison of vaginal and abdominal sonography in normal early pregnancy. *J Ultrasound Med* 1991; 10:63-67.
368. Golsdtein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (4): 670-2.
369. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12:387-389.
370. Hill JA. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1994; 17:114-162.
371. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14:2868-2871.
372. Rai R. Recurrent miscarriage – A critical appraisal. *Reprod Med Rev* 2002; 10:165-176.
373. Godjin M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:855-865.

374. Toncheva D, Tzoneva M. Prenatal selection and fetal development disturbances occurring in carriers of G6PD deficiency. *Hum Genet* 1985; 69:88.
375. Cramer DW, Wise LA. The epidemiology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:331-339.
376. Simpson JL, Elias S, Martin AO. Parental chromosome rearrangements associated with repetitive spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1981; 36:584-590.
377. ACOG Technical Bulletin Number 212: Early pregnancy loss. September 1995.
378. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446-451.
379. Jarrett KL, Michaelis RC, Phelan MC, et al. Microsatellite analysis reveals a high incidence of maternal cell contamination in 46,XX products of conception consisting of villi or a combination of villi and membranous material. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:198-203.
380. Ferro J, Martínez MC, Lara C, et al. Improved accuracy of hystero-embryoscopic biopsias for karyotyping early missed abortions. *Fertil Steril* 2003 (in press).
381. Philipp T, Philipp K, Reiner A, et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions : factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18:1724-1732.
382. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32:723-730.
383. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutiérrez-Nájar AJ, et al. Frecuency of abnormal karyotipes among abortuses from women with and without a hitory of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996; 65:250-253.
384. Daniely M, Aviram-Goldring A, Barkai G, et al. Detection of chromosomal aberration in fetuses arising form recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 1998; 13:805-809.
385. Rubio C, Simón C, Vidal F, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage copules. *Hum Reprod* 2003; 18:182-188.
386. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik C, et al. Highly skewed X-chromosome inactivation is associated with idiopatic recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1999; 65:252-254.
387. Lanasa MC, Hogge WA, Kubit CJ, et al. A novel X-chromosome linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:563-568.
388. Sullivan AE, Lewis T, Stephenson M, et al. Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X crhromosome inactivation. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1236-1242.

389. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 35:1584-1589.
390. Branch DW, Silver R, Pierangeli S, et al. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89:549-555.
391. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis rheum* 1999; 1309-1311.
392. Heilmann L, Von Tempelhoff GF, Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9:143-150.
393. Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". *Obstet Gynecol* 1996; 87:494-500.
394. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80:614-620.
395. Rai R, Clifford K, Cohen H, et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10:3301-3304.
396. Sebire NJ, Fox H, Backos M, et al. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17:1067-1071.
397. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J Reprod Immunol* 2002; 57:185-202.
398. Allahbadia GN, Allahbadia SG. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion- the incredible cure. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20:82-90.
399. Empson M, Lassere M, Craig JC, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody : a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99:135-144.
400. Triolo G, Ferrante A, Caccia F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Reum* 2003; 48:728-731.
401. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:122-127.
402. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:140-146.

403. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage: outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31:320-322.
404. Martínez L, Bartual E, Fontes J, et al. Nuevas líneas de estudio en el aborto habitual. Consejo reproductivo a la abortadora sin causa. *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43:585-592.
405. Ministerio de Sanidad y Consumo. Interrupción voluntaria del embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2002.
406. Spitz IM, Bardin CW. Mifepristone (RU-486): A modulator of progestin and glucocorticoid action. *N Engl J Med* 1993; 329:404-412.
407. Potts, Malcolm; Martha Campbell (2002). *History of Contraception*. *Gynecology and Obstetrics* 6 (8). Retrieved on 21 september 2008.
408. Glenc F. Induced abortion, a historical outline. *Polski Tygodnik Lekarski* 1974; 29(45):1957-8.
409. Tietze C, Lewit S. Abortion. *Scientific American* 1969; 220:21.
410. Devereux G. A typological study of abortion in 350 primitive, ancient, and pre-industrial societies, in Harold Rosen: *Abortion in America: Medical, Psychiatric, legal, anthropological, and religious considerations*. Boston, Massachusetts: Beacon Press. Retrieved on 2008-09-21.
411. Doerfler S. *Contraception and Abortion in the Ancient Classical World*. 1997. *Ancient Roman Technology*. Retrieved March 16, 2006, from the University of North Carolina at Chapel Hill website.
412. Riddle J. Oral contraceptives and early-term abortifacients during classical antiquity and the Middle Ages. *Past Present* 1991; 132:3-32.
413. Lefkowitz M, Maureen R (1992). *Intercourse, conception and pregnancy. Women's life in Greece & Rome: A source book in translation*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 341. ISBN 0-8018-4475-4. Retrieved on 2008-09-21.
414. Klotz J. *A Historical Summary of Abortion from Antiquity through Legalization. A Christian view of abortion*. St. Louis, Missouri: Concordia Publishing House. ISBN 0-570-06721-9. OCLC 750046. Retrieved on 2008-09-21.
415. Soranus. *Gynaecology*. 1.59-65.
416. Riddle J (1992). *Contraception and abortion from the ancient world to the Renaissance*. Cambridge: Harvard University Press. ISBN 0-674-16875-5. OCLC 24428750.
417. Hurst W, Jeffrey & Hurst D. (2000). *Ancient Medicine/Medicina Antigua*. Retrieved June 7, 2006.
418. Riddle J. (1999). *Eve's Herbs: A History of Contraception and Abortion in the West*. Cambridge: Harvard University Press. ISBN 0-674-27026-6. OCLC 46766844.

419. Tertullian. (n.d.) A Treatise on the Soul. (Peter Holmes, Trans). Retrieved April 12, 2006.
420. Agustine. (n.d.) Enchiridion. (Albert C. Outler, Trans.) Retrieved April 12, 2006.
421. Celsus. (n.d.). De Medicina. (W.G.Spencer, Trans.) Retrieved April 12, 2006.
422. Hippolytus. (n.d.) Refutation of All Heresies. (Rev. J.H. Machanon, Trans.) Retrieved April 10, 2006.
423. London K. The History of Birth Control. The Changing American Family: Historical and Comparative Perspectives. Retrieved April 22, 2006 from the Yale University web site.
424. Obayashi M. (1982). Historical background of the acceptance of induced abortion. *Josanpu Zasshi* 36(12), 1011-6. Retrieved April 12, 2006.
425. Mcfarlane A. (2002). Abortion methods in England. Retrieved June 7, 2006.
426. Hunton RB. (1977). Maori abortion practices in pre and early European New Zealand. *The New Zealand Medical Journal*, 86 (602), 567-70. Retrieved June 4, 2006.
427. King CR. (1992). Abortion in nineteenth century America: a conflict between women and their physicians. *Women's Health Issues*, 2(1), 32-9. Retrieved June 4, 2006.
428. National Abortion Federation. (n.d.). Surgical Abortion: History and Overview. Retrieved October 29, 2006.
429. The management of early pregnancy loss. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline 25. October 2006.
430. Maureen P. Office management of early induced abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:290-305.
431. The care of women requesting induced abortion. Evidence-based Clinical Guideline nº 7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. September 2004.
432. Hisch HA, Käser O, Iklé FA. Atlas de Cirugía Ginecológica. Ed. Marban 2003; pp. 13-16.
433. Forna F, Gülmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst. Rev* 2001; (1):CD001993.
434. Mahomed K, Healy J, Tandons S. A comparison of manual vacuum aspiration (MVA) and Sharp-curettage in the management of incomplete abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46(1):27-32.
435. Lukman HY, Pogharian D. Management of incomplete abortion with manual vacuum aspiration in comparison to sharp metallic curette in an Ethiopian setting. *East Afr Med J* 1996; 73(9):598-603.

436. Child TJ, Thomas J, Rees M, Mackenzie IZ. Morbidity of first trimester aspiration termination and the seniority of the surgeon. *Hum Reprod* 2001; 16:875-878.
437. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989; 8(9):627-644.
438. Walt RP. Misoprostol for the treatment of pelvic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992; 327(22): 1575-1580.
439. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misiprostol: pharmacoeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoeconomics* 1993; 3(2):140-171. Review.
440. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993; 24(4): 236-240.
441. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341(8855):1258-1261.
442. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M,Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracep* 1996; 12(1):1-9.
443. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rabello I. Disponibilidade de misoprostol e complicacoes de aborto provocado em Goiana. *J Bras Ginecol* 1996; 106(3): 55-61.
444. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plan* 1993; 24(4): 205-226.
445. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63(1):131-139.
446. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
447. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1049-1050.
448. WHO. WHO Model List of Essential Medicines, 16<sup>th</sup> edn. WHO: Geneva, 2009.
449. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception* 2006; 74:26-30.
450. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17:332-336.
451. Zieman M, Fong SK, Benowitz NI, et al. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
452. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, et al. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol* 2004; 103:866-870.

453. Danielsson KG, Marions L, Rodríguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 275-280.
454. Creinin MD, Carbonell JL, Schwartz JL, et al. A randomized trial of the effect of moistening misoprostol before vaginal administration when used with methotrexate for abortion. *Contraception* 1999; 59:11-16.
455. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod* 2004; 19:81-84.
456. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005; 71:22-25.
457. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, et al. Misoprostol administered by epithelial routes: drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006; 108:582-590.
458. Schoenhard G, Oppermann J, et al. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig Dis Sci* 30(11):126-128.
459. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005; 20:3072-3077.
460. Li CF, Wong CY, Chan CP, Ho PC. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy. *Contraception* 2003; 67:101-105.
461. Oriolí IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000; 107:519-523.
462. Yedlinsky NT, Morgan FC, Whitecar PW. Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1203-1205.
463. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (2):160-167.
464. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N England J Med* 1998; 338:1881-1885.
465. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, et al. Misoprostol versus methylergometrine : pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2168-2173.
466. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 11<sup>th</sup> ed. Amarillo, TX: Pharmasoft Publishing; 2004.
467. Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006; 74:66-86.

468. National Abortion Federation (NAF). NAF Protocol for Mifepristone/Misoprostol in Early Abortion. Washington, DC: National Abortion Federation; 2008. Accessed January 15,2009.
469. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trail. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1303-1310.
470. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assesment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2):34-43.
471. Walker K, Schaff E, Fielding S, Fuller L. Monitoring serum chorionic gonadotropin levels after mifepristone abortion.*Contraception* 2001; 64:271-273.
472. Davey A. Mifepristone and prostaglandin for termination of pregnancy: contraindications for use, reasons and rationale. *Contraception* 2006; 74:16-20.
473. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2):65-75.
474. Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception*. 2005; 72:175-178.
475. Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single-dose 800 µg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril* 2009; 91:28-31.
476. Faudes A, Fiala C, Tang OS, Velasco A. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2):172-7.
477. WHO. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Geneva:WHO, 2003.
478. RCOG. The Care of Women Requesting Induced Abortion. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
479. Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:470-4.
480. Ho PC, Blumenthal PD, Gemmzell-Danielsson K, Gomez Ponce de León R, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2):178-81.
481. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, et al. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod* 2000; 15:709-712.
482. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomised controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *BJOG* 2005; 112:1297-1301.

483. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1294-1299.
484. Barlett LA, Berg CJ, Shulman HB, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:729-737.
485. Royal College of General Practitioners, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induced abortion operations and their early sequelae. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:175-180.
486. Cates W Jr, Schulz KF, Grimes DA. The risks associated with teenage abortion. *N Engl J Med* 1983; 309:621-624.
487. Grimes DA, Schulz KF, Cates W Jr. Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984; 251:2108-2111.
488. Schulz KF, Grimes DA, Cates W Jr. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *Lancet* 1983; 1:1182-1185.
489. Allen RH, Goldberg AB. Board of Society of Family Planning. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). SFP Guideline 2007. *Contraception* 2007; 76:139-156.
490. Singh K, Fong YF. Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod Update* 2000; 6:442-448.
491. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, et al. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002; 99:316-332.
492. Carbonell JL, Velazco A, Rodriguez Y, et al. Oral versus vaginal misoprostol for cervical priming in first-trimester abortion: a randomized trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:134-140.
493. Maclsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999; 93:766-770.
494. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:55-59.
495. Fox MC, Hayes JL; Society of Family Planning. Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks of gestation. *Contraception* 2007; 76:486-495.
496. Tood CS, Soler M, Castleman L, et al. Buccal misoprostol as cervical preparation for second trimester pregnancy termination. *Contraception* 2002; 65:415-418.
497. Patel A, Talmont E, Morfesis J, et al. Adequacy and safety of buccal misoprostol for cervical preparation prior to termination of second-trimester pregnancy. *Contraception* 2006; 73:420-430.

498. Goldberg AB, Drey EA, Whitaker AK, et al. Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical abortion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106:234-241.
499. Edelman AB, Buckmaster JG, Goetsch MF, et al. Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second-trimester dilation and evacuation procedures: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:425-430.
500. Nucatola D, Roth N, Saulsberry V, Gatter M. Serious adverse events associated with the use of misoprostol alone for cervical preparation prior to early second trimester surgical abortion (12-16 weeks). *Contraception* 2008; 78:245-248.
501. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006; 332:1235-1240.
502. Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87:138-142.
503. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD002253.
504. Sharma D, Singhal SR, Rani XX. Sublingual misoprostol in management of missed abortion in India. *Trop Doct* 2007; 37:39-40.
505. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67(1):9-13.
506. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89(5 Pt 1):768-772.
507. Wood SL, Brain PH. Medical Management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2002; 100(1):175.
508. McCreath WA, Kang J, Martin JR, et al. The efficacy of a 600 microgram misoprostol regimen for the evacuation of missed abortions. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4 Suppl 1):67-68.
509. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16(7):1493-1496.
510. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, et al. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril* 1999; 71(6):1054-1059.
511. Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gomez Ponce de León R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(Suppl 2):182-185.
512. Consensus Statement. Instructions for Use Misoprostol for the Treatment of Incomplete Abortion and Miscarriage. Expert Meeting on Misoprostol, June 9, 2004. New York:Reproductive Health Technologies Project and Gynuity Health Project and Gynuity Health Projects; 2008.

513. Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, Mashaka N, Westheimer E, Clark W, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from tanzania. *BJOG* 2007; 114:1363-1367.
514. Dao B, Blum J, Thieb B, Raghavan S, Ouedraogo M, Lankoande J, et al. Is misoprostol a safe, effective and acceptable alternative to manual vacuum aspiration for postabortion care? Results from a randomized trial in Burkina Faso, West Africa. *BJOG* 2007; 114:1368-1375.
515. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005; 106:540-547.
516. Gemzell-Danielsson KC, Fiala C, Weeks A. Misoprostol: first-line therapy for incomplete miscarriage in the developing world. *BJOG* 2007; 114:1337-1339.
517. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, et al. National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353:761-769.
518. de Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ* 1995; 311:662.
519. Chung TK, Cheung LP, Leung TY, Haines CJ, Chang AM. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *British Journal of Obstetrics&Gynaecology* 1995; 102:832-835.
520. Pang MW, Lee TS, Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical avacuation. *Human Reproduction* 2001; 16:2283-2287.
521. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, et al. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstetrics&Gynecology* 2004; 103:860-865.
522. Chung T, Leung P, Cheung LP, Haines C, Chang AM. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. Extending misoprostol treatment to a maximum of 48 hours can further improve evacuation of retained products of conception in spontaneous abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997; 76:248-251.
523. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006; 332:1235-1240.
524. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Australian & New Zeland Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 45:122-127.
525. Pandian Z, Ashok P, Templeton A. The treatment of incomplete miscarriage with oral misoprostol. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2001; 108:213-214.

526. Blohm F, Friden BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 112:1090-1095.
527. Gronlund L, Gronlund A-L, Clewin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Spontaneous abortion: expectant management, medical treatment or surgical evacuation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81:781-782.
528. Moodliar S, Bagratee JS, Moodley J. Medical vs. Surgical evacuation of first-trimester spontaneous abortion. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2005; 91:21-26.
529. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, et al. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:761-769.
530. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Human Reproduction* 2001; 16:365-369.
531. Sahin HG, Sahin HA, Kocer M. Randomized outpatient clinical trial of medical evacuation and surgical curettage in incomplete miscarriage. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2001; 6:141-144.
532. Ngoc NTN, Blum J, Durocher J, Quan TTV, Winikoff B. A randomized controlled study comparing 600 versus 1,200 microg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 2005; 72:438-442.
533. Weeks A, Alia G, Blum J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106:540-547.
534. Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007; 114:1363-1367.
535. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Human Reproduction* 2001; 16:1493-1496.
536. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Karogo H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction* 2004; 19:266-271.
537. Bique C, Usta M, Debora B Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2007; 98:222-226.
538. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. A treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2):186-189.

539. Srisomboon J, Pongpisuttinun S. Efficacy of intracervicovaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a comparison between live and dead fetuses. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24:1-5.
540. Elhassan EM, Abubaker MS, Adam I. Sublingual compared with oral and vaginal misoprostol for termination of pregnancy with second-trimester fetal demise. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:82-83.
541. Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003; 101:70-73.
542. Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007; 99(2):190-193.
543. Ngai SW, To WK, Lao T, Ho PC. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1996; 87:923-926.
544. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, et al. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:641-644.
545. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD001338.
546. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD004221.
547. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD000941.
548. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin review of the literature. Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:475-488.
549. Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:627-641.
550. Has R, Bakutan C, et al. Comparison of 25 and 50 microg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53(1):16-21.
551. ACOG (2003). ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labelling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstet Gynecol* 101(5 Pt 1):1049-1050.
552. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1535-1542.
553. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91:828-830.

554. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrel DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1043-1046.
555. Surbek DV, Fehr PM, Hösli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:255-258.
556. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD000949.
557. WHO. WHO Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. WHO: Geneva, 2006.
558. Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2):198-201.
559. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD003249.
560. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, et al. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92:212-214.
561. Blum J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winijoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2):202-205.
562. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:409-415.
563. Crane JM, Healy S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review-. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:373-379.
564. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, et al. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008; 89:966-973.
565. Barcaite E, Bartusevicius A, Railate DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91:141-145.
566. Fung TM, Lam MH, Wong SF, Ho LC. A randomised placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109:561-565.
567. Ngai SW, Chan YM, Ho Pc. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2001; 16:1486-1488.
568. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2):168-171.

569. USFDA. "Off-label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: 1998 Update. Available from: [www.fda.gov/oc/ohrt/offlabel.html](http://www.fda.gov/oc/ohrt/offlabel.html). Accessed on January 31, 2005.
570. Blumenthal PD. Abortion: epidemiology, safety, and technique. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4(4):506-12.
571. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD001993.
572. Kay BJ, Katzenellenbogen J, Fawcus S, Abdool Karims S. An analysis of the cost of incomplete abortion to the public health sector in South Africa 1994. *S Afr Med J* 1997; 87(4):442-447.
573. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using Misoprostol. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(1):67-68.
574. You J and Chung T. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Human Reproduction* 2005; 20(10):2873-2878.
575. Clark S, Blum J, Blanchard K, Galvao L, Fletcher H, Winikoff B. Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76:65-74.
576. Rengel C. Plan de cuidados de enfermería para la pérdida perinatal y el aborto. *Enfermería Docente* 2010; 91:37-43.
577. Herráiz MA et al. Aborto espontáneo. En *Documentos de Consenso de la S.E.G.O*, 2009; pp 227-290.
578. Mitchell D, Creinin MD, Xiangke Huang, Carolyn Westhoff et al. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4):901-907.
579. Gilles JM, Creinin MD, Bamt K, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J. A randomized trial of saline solution-moistened misoprostol versus dry misoprostol for first-trimester pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2):389-394.
580. Rowling SE, Coleman BG, Langer JE, Arger PH, Nisenbaum HL, Horii SC. First trimester US parameters of failed pregnancy. *Radiology* 1997; 203(1) :211-217.
581. Golsdtein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992; 80(4):670-672.
582. Nielsen S, Hanlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995; 345(8942):84-86.
583. Nielsen S, Hanlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8):804-807.

584. Nielsen S, Hanlin M, Platz-Christensen JJ. Unsuccessful treatment of missed abortion with a combination of an antiprogesterone and a prostaglandin E1 analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(9):1094-1096.
585. Creinin MD, Harwood B, Guido RS, Fox MC, Zahang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86(1):22-26.
586. Reynolds A, Ayres-de-Campos D, Costa MA, Montenegro N. How should success be defined when attempting medical resolution of first-trimester missed abortion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(1):71-76.
587. Albaigés G, Torres S, Aznar I, Inglés M, Miralles R. Misoprostol vaginal en el tratamiento del aborto diferido de primer trimestre. *Ginecología y obstetricia clínica* 2006; 7(2):74-78.
588. Vejborg L, Rorbye N. Medical management of first trimester miscarriage according to ultrasonographic findings. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2007; 86:604-609.
589. Luise C, Jermy K, Collons WP, Bourne TH. Expectant management of incomplete, spontaneous first-trimester miscarriage: outcome according to initial ultrasound criteria and value of follow-up visits. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(6):580-582.
590. Sawyer E, Oufasia E, Ofili-Yebodi D, Helmy S, Gonzalez J, Jrkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volumen on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2):205-209.
591. Davis AR, Hendlish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, Pilles JM, et al. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1):31.e1-31.e7.
592. Davis AR, Robilotto CM, Westhoff CL, Forman S, Zhang J. Bleeding patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2004; 19(7):1655-1658.
593. Shoemaker W. *Textbook of critical care 3 edition*. W.B Saunders Company, 1995.
594. Gatell JM. Fiebras de origen desconocido. En *Medicina Interna*, Farreras-Rozman. Ediciones Doyma 1988; pp. 2328-2334.
595. Carreras R, Fusté B. Enfermedad inflamatoria pélvica. En *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Editorial médica Panamericana 2003; 145:1189-1200.
596. Lejárcegui JA. Enfermedad trofoblástica. En *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Editorial médica Panamericana 2003; 69:580-586.

597. Zhang Ph D, Gilles JM, Barnhart MD, Creinin MD, Westhoff MD. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353:761-769.
598. Petrou S, McIntosh E. Women's preferences for attributes of first-trimester miscarriage management: a stated preference discrete-choice experiment. *Value Health* 2009; 12(4):551-559.
599. Weeks A. Medical Treatment for early fetal death (less than 24 weeks): RHL commentary. In: *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva: World Health Organization; 2007.
600. Ayres-de-Campos D, Texeira-da-Silva J, Campos I, Patricio B. Vaginal misoprostol in the management of first-trimester missed abortions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(53-57).
601. Herabutya Y, Prasertsawat PO. Misoprostol in the management of missed abortion. *Int J Gynecol & Obstetrics* 1997; 56:263-266.
602. Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4):901-907.
603. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
604. Danielsson KB, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93(2):275-280
605. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception* 2001; 64(2):81-85.
606. . El-Rafaey RD, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995; 332:983-987.
607. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomised comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95:905-908.
608. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123(1):87-91.
609. Zhang J, Gilles J, Barnhart K, Creinin M, Westhoff C, Frederik M. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(8):761-769.
610. Weeks A, Alia G, Blum J, Ekwaru P, Durocher J, Winikoff B, Mirembe F. A randomised trial of oral misoprostol versus manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion in Kampala, Uganda. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106(3):540-547.

611. Tang OS, Lau WNT, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal and sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages. *Human Reprod* 2003; 18:176-181.
612. Phupong V, Taneepanichskul , Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 mcg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception* 2004; 70(4):307-311.
613. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of vaginal misoprostol in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plan* 1993; 24:319-323.
614. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? *Hum Reprod* 1999; 14:1635-1637.
615. May W, Gulmezoglu AM, Ba-Thike K. Antibiotics for incomplete abortion. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001779; PMID: 10796821]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007:CD001779.
616. Otaño L. En: Gadow y Fiorillo "Obstetricia en Esquemas". Ed. El Ateneo. Buenos Aires 2004; pp 206.
617. Rakotovo JP DA, Raghavan S, Comendant R, Blumenthal P, Winikoff B. Comparison of two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. Oral presentation. (Paper currently in press). In FIGO; 2006.
618. Fielding SL, SCAF EA, Nam N. Clinicians' perception of sonogram indication for mifepristone abortion up to 63 days. *Contraception* 2002; 66:27-31.
619. Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound* 2006; 34:278-282.
620. Schreiber C, Creinin M. Mifepristone in abortion care. *Semin Reprod Med.* 2005; 23:82-91.
621. Gronlund A, Gronlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidgaard O. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multicenter trial in Copenhagen country, Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(11):1060-1065.
622. Tang O, Ong C, Yu Tse, Ng E, Lee S, Ho P C. A randomised trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. *Human Reprod* 2006; 21(1):189-192.

623. Ngoc NTN, Blue J, Westheimer E, Quan TTV, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gyn Obstet*. 2004; 87:138-42.
624. Declaración de Consenso: Instrucciones para empleo- Misoprostol para el tratamiento de abortos incompletos y espontáneos. Reunión de expertos sobre misoprostol apoyada por Reproductive Health Technologies Project y Gynuity Health Projects. Junio 9, 2004, New York, NY. Disponible en: [http://www.gynuity.org/documents/ifu\\_txincom\\_sp.pdf](http://www.gynuity.org/documents/ifu_txincom_sp.pdf).
625. Ipas. Tratamiento con misoprostol en el primer trimestre para el huevo muerto y retenido o aborto diferido. Notas para la práctica clínica. 2004. Disponible en: [http://www.ipas.org/publications/es/Medical\\_abortion/miso\\_first\\_tri\\_missed\\_es.pdf](http://www.ipas.org/publications/es/Medical_abortion/miso_first_tri_missed_es.pdf).
626. Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *MOD Study Trial Group Obstet Gynecol* 2004; 103:851-859.
627. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. *JAMA* 2000 Nov 22-29;284(20):2597.
628. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004; 111:715-725.
629. Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2006; 18:581-586.
630. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):174-185.
631. Lee DT CL, Haines CJ, Chung TK. A comparison of the psychological impact and client satisfaction of surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2001; 185:953-958.
632. Graziosi GC, van der Steeg JW, Reuter PH, Drogtróp AP, Bruinse HW, Mol BW. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod* 2005; 20(4): 1067-1071.
633. Doyle NM, Jimenez-Flores J and Ramin MR. Medical versus surgical management of missed abortion: an economic analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103(4):65.
634. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG* 2006; 113:879-889.
635. Nanda K PA, Grimes D, Lopez L, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage (Review). In: *The Cochrane Library*; Wiley & Sons, Ltd; 2007.

636. Gronlund L, Gronlund A-L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Spontaneous abortion: expectant management, medical treatment or surgical evacuation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81:781-782.
637. Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, Mol BW. Women's preferences for misoprostol in case of early pregnancy failure. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 124:184-186.
638. Niinimäki M, Ouppila P, Martikainen H, Talvensaari-Mattila A. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage. *Fertil Steril* 2006; 86(2):367-372.
639. El-Refaey H, Templeton A. Unsuccessful treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(5):567-568.
640. Forna Fatu, Gülmezoglu A Metin. Surgical procedures to evacuate incomplete miscarriage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.