



Práctica Clínica

La influencia del tiempo de reevaluación en el éxito del tratamiento del aborto diferido con misoprostol

Influence of the time of re-evaluation on the success of misoprostol treatment for missed abortions

Aida Encinas Romero¹, Oihane Lapuente Ocamica¹, Amanda López Picado², María Cuadra Cestafe¹, Lorena Ugarte Rubio¹ y Leire Martinicorena Satrustegi¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. ²Unidad de Investigación de Araba. Hospital Universitario de Araba. Vitoria-Gasteiz

Resumen

Objetivo: evaluar el porcentaje de abortos diferidos resueltos exitosamente con misoprostol en dos periodos de tiempo diferentes, donde la reevaluación se realizó a las 48 horas en el primer periodo y a los 7-10 días en el segundo periodo.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo desde septiembre 2008 a diciembre 2009 (1º periodo) y de noviembre 2012 a agosto 2014 (2º periodo). 219 pacientes diagnosticadas de aborto diferido en el primer trimestre (1º periodo n = 109; 2º periodo, n = 110) recibieron tratamiento intravaginal con 3 dosis de 400 mcg de misoprostol cada 4 horas. El tiempo de reevaluación fue a las 48 h y a los 7-10 días post-tratamiento para cada periodo de estudio.

Resultados: en ambos periodos el número de gestaciones y abortos previos fue similar; no obstante, las del segundo periodo presentaban una edad media mayor (34,1 ± 5,0 vs. 35,9 ± 5,2) y menor número de partos vaginales previos (56,0% vs. 41,8%). Un primer tratamiento con misoprostol se mostró eficaz en el 51,4% (n = 56) de las pacientes reevaluadas a las 48 horas y en el 71,8% (n = 79) de las mujeres reevaluadas a los 7-10 días (p = 0,002). Las pacientes del segundo periodo sometidas a un segundo tratamiento con misoprostol obtuvieron una tasa de éxito del 57,1% (n = 8). No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las complicaciones (p = 0,076). La reevaluación de las pacientes tras un primer tratamiento con misoprostol a los 7-10 días evita la realización de tratamientos adicionales en un 19,4%.

Conclusión: una reevaluación a los 7-10 días supone una mayor porcentaje de éxito del tratamiento con misoprostol sin aumentar las complicaciones.

Abstract

Objective: To evaluate the percentage of missed abortions successfully resolved with misoprostol in two different time periods, in which reevaluation was performed 48 hours after treatment in the first period and after 7-10 days in the second period.

Material and methods: A retrospective observational study was conducted that included the periods from September 2008 to December 2009 (first period) and from November 2012 to August 2014 (second period). A total of 219 patients diagnosed with missed first-trimester abortions (n = 109 first period, second period, n = 110) received intravaginal treatment with 3 doses of 400 mcg of misoprostol every 4 hours. The time of reevaluation was 48 hours post-treatment and 7-10 days post-treatment for the first and second periods, respectively.

Results: In both periods, the number of previous pregnancies and abortions was similar but women in the second period had a higher mean age (34.1 ± 5.0 vs. 35.9 ± 5.2) and had fewer previous vaginal deliveries (56.0% vs. 41.8%). A first treatment with misoprostol was effective in 51.4% (n = 56) of the women re-evaluated after 48 hours and in 71.8% (n = 79) of the women re-evaluated after 7-10 days (p = 0.002). In patients in the second period who had a second misoprostol treatment, the success rate was 57.1% (n = 8). No significant differences were detected between the two groups in complications (p = 0.076). Re-evaluation 7-10 days after a first misoprostol treatment avoided the need for additional treatment in 19.4% of the patients.

Conclusion: Re-evaluation at 7-10 days post-treatment increases the success rate of misoprostol treatment without increasing the number of complications.

Palabras claves:

Aborto.
Misoprostol.
Prostaglandinas.

Key words:

Abortion.
Misoprostol.
Prostaglandins.

Correspondencia:

Oihane Lapuente Ocamica
Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Araba.
C/ Jose Atxotegi, s/n, 01009
Vitoria-Gasteiz, Álava
e-mail: oihane.lapuenteocamica@osakidetza.net

INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Española de Ginecológica y Obstetricia (SEGO) se considera aborto a la expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500 g de peso (aproximadamente 22 semanas completas de embarazo) o de otro producto de gestación de cualquier peso o edad gestacional absolutamente no viable, independientemente de si hay o no evidencia de vida o si el aborto fue espontáneo o provocado (1). El aborto espontáneo clínico se produce entre el 10-20% de los embarazos y por lo general el 85% se produce en el primer trimestre de la gestación (1).

Los abortos se pueden manifestar de diferentes formas entre los que se encuentra el aborto retenido o diferido que se trata de la muerte "in útero" del embrión o feto, con retención de la gestación por un periodo prolongado de tiempo (1).

En el manejo de estas situaciones existen 3 posibilidades: la aspiración del contenido uterino o legrado instrumental bajo anestesia general o locoregional, el tratamiento farmacológico o el manejo expectante. Hasta hace poco tiempo la mayoría de mujeres con aborto espontáneo recibían tratamiento quirúrgico porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. No obstante, hay estudios que sugieren que estas complicaciones afectan a menos del 10% de mujeres que abortan (2). Por ello, la elección debe realizarse según la situación clínica de las pacientes y sus preferencias.

Uno de los factores que puede influir en el éxito del tratamiento médico es el tiempo de reevaluación (2). Inicialmente en nuestro centro la reevaluación se realizaba en torno a las 48 horas tras la administración vaginal. En este periodo de tiempo, muchas mujeres no habían eliminado los restos de saco gestacional por lo que se realizaban procedimientos quirúrgicos (legrados) o se les administraba una nueva dosis de misoprostol. En la actualidad, el periodo de reevaluación se ha ampliado a los 7-10 días ya que se espera que permitir el propio curso natural del proceso permita reducir el número de tratamientos adicionales (quirúrgicos o farmacológicos) requeridos.

El objetivo principal de este estudio es determinar el porcentaje de abortos diferidos resueltos exitosamente utilizando misoprostol en cada uno de los periodos de estudio, valorando así si el tiempo de reevaluación interviene en el éxito del tratamiento, así como analizar el porcentaje de complicaciones asociadas al tratamiento en cada periodo de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 219 casos de abortos diferidos en el primer trimestre de gestación en las que se administró misoprostol vía vaginal

en hospital secundario durante dos periodos. El primer periodo fue el comprendido entre septiembre del 2008 a diciembre del 2009 y el segundo periodo entre noviembre de 2012 hasta agosto de 2014. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Araba.

A todas las pacientes se les informó de las tres posibilidades de tratamiento (manejo expectante, conservador con misoprostol o legrado obstétrico) y aquellas que eligieron la segunda opción fueron informadas que en caso de fracaso del tratamiento, se les volvería a ofertar la posibilidad de repetir el tratamiento médico o realizar un legrado obstétrico. Asimismo, se les realizó un estudio de interrupción de embarazo, administrando gammaglobulina anti-D a aquellas que lo necesitasen.

Los criterios para la realización del tratamiento médico fueron gestación menor a diez semanas por control ecográfico, confirmación de gestación interrumpida, aceptación del procedimiento y firma del consentimiento informado. Se excluyeron aquellas mujeres que presentaban alguna contraindicación para el uso de misoprostol (tabla I), las gestaciones gemelares y las mujeres que se encontraban hemodinámicamente inestables.

Tabla I. Contraindicación para el uso de misoprostol

Anemia con hemoglobina < 10 mg/dl
Alergia a misoprostol
Gestaciones con dispositivos intrauterinos u obstrucción del canal cervical
Gestaciones ectópicas
Insuficiencia suprarrenal
Asma severa
Glaucoma
Estenosis mitral
Porfirias congénitas
Corticoterapia de larga duración
Alteraciones hemorrágicas o uso de anticoagulantes
Inhabilitación por ausencia de plenas facultades mentales
Dificultad a la hora de acceder a un Centro Médico de Emergencia

A aquellas mujeres que eligieron el tratamiento médico, se les entregó una hoja de instrucciones con la pauta de tratamiento, así como se les proporcionó en el hospital la dosis de misoprostol necesaria y las recetas de fármacos analgésicos y antieméticos. El protocolo consistía en la administración intravaginal en el domicilio de la paciente de tres dosis de misoprostol de 400 mcg con cuatro horas de intervalo entre ellas. La reevaluación, se realizó a las 48h en el primer periodo y a los 7-10 días en el segundo periodo.

Se recogió información sobre el episodio: edad, paridad, presencia de síntomas o no en el momento de diagnóstico, edad gestacional, éxito o fracaso del tratamiento médico, necesidad de tratamientos adicionales y complicaciones.

La variable principal fue el éxito o fracaso del tratamiento. Consideramos tratamiento exitoso aquellas pacientes que no presentasen restos mayores de 15 mm o saco ovular tras el tratamiento, por lo que no hubiera requerido ningún tratamiento adicional, ni hubiera sufrido ninguna complicación.

Análisis estadístico

La comparación entre los grupos de los dos periodos de estudio se realizó mediante la prueba de T-Student para la variable de la edad y prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas (motivo de consulta, GAP (Gestación, Aborto, Parto), aborto y parto vaginal previo), así como para la determinación de la tasa de éxito y de complicaciones. Para determinar el efecto de la edad y la presencia de un parto vaginal previo en el éxito del primer tratamiento se realizó una regresión logística ajustada por dichas variables. Las variables continuas se describen mediante su media y desviación estándar (media \pm SD) mientras que las variables cualitativas mediante su frecuencia (n) y porcentaje (%). Los valores de la media aritmética vendrán expresados mediante un intervalo de confianza del 95%. La diferencia se consideró estadísticamente significativa cuando el valor P sea menor que 0,05.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 109 abortos durante el primer periodo de estudio y 110 durante el segundo. No hay diferencias estadísticamente significativas respecto a las características de las pacientes excepto en el número de pacientes con partos vaginales previos (56,0% vs. 41,8%; $p = 0,036$) y en la edad ($34,1 \pm 5,9$ vs. $35,9 \pm 5,2$; $p = 0,009$) entre el primer y segundo periodo respectivamente (tabla II). De esta forma, las mujeres del primer periodo eran algo más jóvenes y presentaban una mayor frecuencia de partos vaginales previos.

El éxito de un primer tratamiento con misoprostol fue del 51,4% ($n = 56$) en las mujeres reevaluadas a las 48 horas frente al 71,6% ($n = 78$) en las reevaluadas a los 7-10 días ($p = 0,002$). Este resultado fue estadísticamente significativo incluso después de ajustar por la edad y la presencia de un parto vaginal previo ($p = 0,003$).

Las mujeres en las que fracasó el tratamiento médico en un primer momento, optaron en un 60,5% ($n = 26$) en el primer periodo y en un 46,7% ($n = 14$) en el segundo periodo por repetir el tratamiento médico; mientras que el 39,5% ($n = 17$) en el primer periodo y el 53,3% ($n = 16$) en el segundo periodo se inclinó hacia el legrado obstétrico.

Entre las mujeres que optaron por el misoprostol como segundo tratamiento el porcentaje de éxito fue del 57,1% ($n = 8$) para las mujeres del segundo periodo; no obstante, carecemos de datos en el primer periodo.

En cuanto a las complicaciones (hemorrágicas e infecciosas), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,076$) (tabla III).

DISCUSIÓN

El aborto diferido es un proceso frecuente que se observa tanto en la consulta del ambulatorio como en la consulta de ecografía del primer trimestre y en la urgencia. Debido al impacto que tiene en la paciente, es fundamental un manejo que no sólo asegure el éxito del procedimiento, sino también la comodidad de la paciente.

La utilización del tratamiento farmacológico conservador está aumentando en los últimos años debido a la demanda de las propias mujeres (3). Además, se trata de la técnica de elección en caso de mujeres con sobrepeso u obesas, malformaciones uterinas, miomas uterinos o intervenciones al nivel del cérvix uterino que dificulten en tratamiento quirúrgico (1). En este contexto, el tratamiento quirúrgico debe reservarse a aquellas mujeres que lo soliciten, en caso de hemorragia intensa y persistente, inestabilidad hemodinámica, evidencia de tejidos retenidos infectados, contraindicación para el uso del tratamiento médico o sospecha clínica de enfermedad trofoblástica gestacional (1,2).

En la actualidad se disponen de dos fármacos para el tratamiento médico: el misoprostol y la mifepristona o RU486 con eficacia probada (4,5,6). La mifepristona es un derivado 19-noresteroide sintético que bloquea específicamente los receptores de la progesterona y de los glucocorticoides (1) y aumenta la contractibilidad del útero (7, 8). En Estados Unidos la FDA ha aprobado su utilización para la finalización de gestaciones de hasta 49 días y con unas tasas de éxito que se encuentran entre 60 y 80% (9, 10). Sin embargo, este porcentaje aumenta de manera importante si se combina con prostaglandinas alcanzando el 95% de los casos (11). Pese a esto, no existen datos sobre su eficacia y seguridad en mujeres con patologías crónicas como hipertensión, broncopatía o hepatopatía.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 (PGE1) que está indicado para la prevención y el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica (12). Sin embargo, como acción adicional estimula el miometrio, induce contracciones uterinas y es efectivo en la maduración cervical (13), por ello, se utiliza frecuentemente en el tratamiento médico del aborto diferido. Las ventajas de misoprostol sobre otros fármacos son su bajo coste, su baja incidencia de efectos secundarios cuando se administran por vía intravaginal, su estabilidad a temperatura ambiente, y su fácil disponibilidad (3). Se sabe que para su uso obsté-

Tabla II. Características de los grupos de estudio (1er y 2º periodo)

		Primer periodo (n = 109) (n;%)	Segundo periodo (n = 110) (n;%)	p
Motivo consulta	Asintomática	34 (31,2)	39 (35,8)	0,473
	Sintomática	75 (68,8)	70 (64,2)	
GAP	Primigesta	41 (37,6)	43 (39,1)	0,822
	Secundigesta o más	68 (62,4)	67 (60,1)	
Edad	media ± DE	34,1 ± 5,0	35,9 ± 5,2	0,009
Aborto previo	No	69 (63,3)	72 (65,5)	0,740
	Si	40 (36,7)	38 (34,5)	
Parto vaginal previo	No	48 (44,0)	64 (58,2)	0,036
	Si	61 (56,0)	46 (41,8)	

Tabla III. Porcentaje de éxito y complicaciones (1er y 2º periodo)

		Primer periodo (n = 109)(n; %)	Segundo periodo (n = 110)(n; %)	p
Éxito 1er tratamiento con misoprostol	No	53 (48,6)	31 (28,2)	0,002
	Si	56 (51,4)	79 (71,8)	
Segundo tratamiento (n = 73)	Misoprostol	26 (60,5)	14 (46,7)	0,244
	Legrado	17 (39,5)	16 (53,3)	
Éxito 2º tratamiento con misoprostol	No	-	6 (43,9)	-
	Si	-	8 (57,1)	
Complicaciones tras tratamiento con misoprostol	Ninguna	94 (86,2)	103 (93,6)	0,076
	Hemorragia o infección	15 (13,8)	7 (6,4)	

trico, las dosis son diferentes en función de la edad gestacional y se ha establecido la vía vaginal como la más eficaz (3) y con menos efectos secundarios. No obstante, aunque se han analizado varios protocolos, la dosis óptima y la pauta de seguimiento a realizar todavía no está definida (14,15,16). La SEGO recomienda 800 mcg de misoprostol vaginal en dosis única o 200 mcg cada cuatro horas hasta un total de 800 mcg (1). En nuestro centro, en cambio, se administró 400 mcg cada 4 horas hasta un total de 1.200 mcg.

Según nuestros resultados, obtuvimos un tasa de éxito de 51,4% en las mujeres reevaluadas a las 48 horas frente al 71,6% en las que fueron vistas a los 7-10 días. El manejo de las pacientes en ambos periodos fue idéntico excepto en la duración del periodo de reevaluación. De esta forma, se logró un 19,4% más de éxito, evitando así tratamientos adicionales innecesarios a un número significativo de mujeres. Además debe tenerse en cuenta que la necesidad de un segundo tratamiento tanto farmacológico como quirúrgico supone un aumento de gastos económicos directos e indirectos así como una mayor repercusión psicológica en la paciente.

Llama la atención el éxito reportado en otros estudios con un periodo de reevaluación menor, tales como el estudio de Gippini et al (3) con una tasa de éxito del 70,7% tras una reevaluación a las 48 horas o el de Zhang et al (2) en el que se logró éxito en el 71% de los casos con reevaluación a las 72 horas. Esto puede ser debido a que en estos estudios no sólo se incluyen a pacientes con abortos diferidos, sino que también se recogen los datos de mujeres con abortos incompletos y abortos en curso; que como bien es conocido, el éxito de expulsión en esto últimos es significativamente superior que en los abortos diferidos (17).

En cuanto a las complicaciones por hemorragias excesivas o procesos infecciosos secundarios a la retención de restos ovulares se registraron un 13,8% en el primer periodo frente a un 6,4% en el segundo periodo sin que las diferencias resultasen estadísticamente significativas. De forma que, la presencia de complicaciones se encuentra cerca de lo recogido por otros autores (2).

En resumen, nuestros resultados sugieren que ampliar el periodo de reevaluación a 7-10 días supone una mayor tasa de éxito del misoprostol sin que conlleve mayor número

de complicaciones, evitando así tratamientos adicionales innecesarios. Esto podría deberse a que una reevaluación más tardía permite que el curso natural del aborto produzca la eliminación de los restos.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del Comité de Experimentación Humana Responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Aborto espontáneo. Protocolo asistencial en obstetricia de la SEGO [consultado enero 2014]. Actualizado en julio de 2010. Disponible en: <http://www.gapsego.com>.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The management of early pregnancy loss. Green-top guideline n.8 25, octubre de 2006.
- Gippini I, Díaz de Terán E, Cristóbal I, Coronado P. Análisis del valor del misoprostol en el tratamiento del aborto diferido. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55:1017
- Schaff EA, Eisinger SH, Stadalius LS, Franks P, Gore BZ, Poppema S. Low-dose mifepristone, 200 mg, and vaginal misoprostol for induced abortion. *Contraception* 1989;59:1-6.
- El-Refaey H, Rajsekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332:983-7.
- Grimes DA. Medical abortion in early pregnancy: a review of the evidence. *Obstet Gynaecol* 1997;89:790-6.
- Fiala C, Danielsson KG. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006;74:66-86.
- Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on the uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception* 2006;74:31-5.
- Baird DT. Medical abortion in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 221e236
- Say L, Kulier R, Gülmezoglu M, Campana A. Métodos médicos versus métodos quirúrgicos para la interrupción del embarazo en el primer trimestre (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Numero 4. Oxford: UpdateSoftware Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Hamoda H, Templeton A. Medical and surgical options for induced abortion in first trimester. *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol* 2010;24:503-16.
- Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: the development of misoprostol- from hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Sci*. 1998;43:447-58.
- Carlan SJ, Blust D, O'Brien WF. Buccal versus intravaginal misoprostol administration for cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:229-33
- Creanga AA, Roy P, Tsui AO. Characteristics of abortion service providers in two northern Indian states. *Contraception* 2008;78:500-6.
- Ramachandar L, Pelto PJ. Medical abortion in rural Tamil Nadu, South India: a quiet transformation. *Reprod Health Matters* 2005;13:54-64.
- Ganatra B, Manning V, Pallipamulla SP. Availability of medical abortion pills and the role of chemists: a study from Bihar and Jharkhand, India. *Reprod Health Matters* 2005;13:65-74.
- Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, et al. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005;353:761