

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**TRATAMIENTO CON MISOPROSTOL VAGINAL COMO ALTERNATIVA AL
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONVENCIONAL EN EL MANEJO DE LA
PÉRDIDA GESTACIONAL TEMPRANA.**

TESIS DOCTORAL

Zandra Mileny Soto Pino

2017

A mi familia,

Amparo, Benjamín y Daniel ejemplo de esfuerzo y dedicación.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas y cada una de las personas que participaron en la investigación realizada, por invertir su tiempo y conocimientos para ayudarme a realizar esta Tesis Doctoral.

A los Directores y tutores de esta Tesis Doctoral: la Dra. Ana Cubo, el Dr. Ángel García y la Dra. María de la O Rodríguez, por su aceptación y valiosa colaboración en la realización de esta tesis Doctoral.

Especial agradecimiento a Dra. Ana Cubo, que más que una directora de Tesis ha sido una amiga. Gracias por la confianza y la dedicación de tanto tiempo y esfuerzo en este trabajo, por asesorarme, apoyarme y guiarme con un estado de ánimo constante. Gracias por hacerme aprovechar cada minuto.

A todos mis compañeros/as de guardias, porque a pesar de la presión asistencial del Servicio de Urgencias, han colaborado en la recogida de datos.

A todo el personal del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de Salamanca, por su colaboración con el protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo y en especial a la Dra. Estrella Hernández quien fue la que inicio todo el proceso.

A la Dra. Ana Haro Pérez, por su colaboración en el manejo estadístico de los datos. Al Departamento de documentación clínica, análisis clínico y contabilidad analítica por su aportación de datos necesarios para el estudio.

Finalmente, gracias a mis padres, por su amor incondicional desde la distancia y enseñarme el camino a seguir. A Daniel mi familia más cercana, que ha estado siempre ahí, poniendo su granito de arena en la elaboración de este proyecto; gracias por guiarme, apoyarme y tolerarme en esos momentos de agobio por el trabajo y la Tesis.

Madre gracias por recordarme constantemente que el que persevera siempre alcanza su meta a pesar de las adversidades.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	3
ABORTO	5
Definición.....	5
Clasificación.....	5
Clínica.....	5
Epidemiología.....	7
Factores de riesgo.....	8
Etiología.....	11
Diagnóstico.....	13
Diagnóstico diferencial.....	14
Normas generales antes del tratamiento.....	15
Tratamiento del aborto espontáneo.....	16
MISOPROSTOL	20
Farmacología.....	20
Efectos secundarios.....	22
Contraindicaciones.....	24
Teratogenicidad.....	24
Efecto del misoprostol sobre el aparato genital.....	25
Misoprostol como tratamiento médico del aborto espontáneo precoz.....	27
Uso del Misoprostol fuera de indicación en ficha técnica (“off-label”).....	29
Efectividad de misoprostol como tratamiento médico del aborto según la evidencia científica.....	33
EVALUACIÓN ECONÓMICA/ ANÁLISIS DE COSTE EFECTIVIDAD	38
HIPÓTESIS	47
OBJETIVO GENERAL:	48
Objetivos específicos:	48

MATERIALES Y METODOS	50
DISEÑO DEL ESTUDIO	51
POBLACIÓN DE ESTUDIO	51
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO:.....	51
CRITERIOS DE ÉXITO Y FRACASO DE CADA UNA DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS:.....	52
MUESTRA	53
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES	53
ESTUDIO ESTADÍSTICO	60
RESULTADOS	66
DATOS GENERALES DE LA MUESTRA.....	67
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MEDICO.....	70
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	73
SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO	77
SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO	80
ESTUDIO DE COSTE ECONOMICO: ESTUDIO DE MINIMIZACIÓN DE COSTES.	84
VALORACIÓN DEL COSTE MEDIO PONDERADO POR PROCEDIMIENTO.	90
DISCUSIÓN	98
DATOS GENERALES DE LA MUESTRA:.....	98
EFECTIVIDAD:.....	99
SEGURIDAD:	102
SATISFACCIÓN:	106
ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES:.....	108
LIMITACIONES Y DEBILIDADES DE ESTE ESTUDIO.....	111
CONCLUSIONES	115
BIBLIOGRAFÍA	119
ANEXOS	135

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Recomendaciones de dosificación de misoprostol del grupo de Bellagio en la pérdida gestacional temprana .	32
Tabla 2 Resumen de los principales estudios que evalúan regímenes terapéuticos con misoprostol en el tratamiento del aborto precoz.	34
Tabla 3 Coste de los procedimientos	63
Tabla 4 Datos generales de la muestra.	67
Tabla 5 Datos generales de la muestra en función del tratamiento recibido. ...	69
Tabla 6 Efectividad del tratamiento con la primera dosis de Misoprostol	70
Tabla 7 Elección de tratamiento en las pacientes con fracaso de 1ª dosis de Misoprostol	71
Tabla 8 Causa del legrado tras primera dosis de misoprostol.	71
Tabla 9 Efectividad del tratamiento con la segunda dosis de misoprostol.	71
Tabla 10 Pacientes que ingresaron tras tratamiento médico.	72
Tabla 11 Efectividad del tratamiento quirúrgico en el aborto precoz.	73
Tabla 12 Efectividad de la primera dosis del tratamiento médico en función del tipo de aborto	73
Tabla 13 Efectividad de la segunda dosis del tratamiento médico en función del tipo de aborto	74
Tabla 14 Relación del tamaño embrionario con la efectividad del tratamiento médico del aborto.	74
Tabla 15 - Complicaciones del tratamiento recibido	77
Tabla 16 Valoración del dolor en función del tipo de tratamiento	79
Tabla 17 Valoración de la intensidad del dolor según el tipo de tratamiento....	79
Tabla 18 Pauta analgésica en función del tipo de tratamiento	80
Tabla 19 - Grado de satisfacción de las pacientes en función del tratamiento.	80
Tabla 20 Valoración de la información suministrada en función del tipo de tratamiento.	81
Tabla 21 Probabilidad de repetición o recomendación en función del tipo de tratamiento.	82
Tabla 22 Días de baja laboral según el tipo de tratamiento.	83
Tabla 23 Visitas extras a urgencias según el tipo de tratamiento.	84
Tabla 24 Coste medio del éxito del tratamiento quirúrgico.	85
Tabla 25 Coste medio del fracaso del tratamiento quirúrgico con relegrado....	85
Tabla 26 Coste medio del tratamiento médico (primera visita).	86
Tabla 27 Coste medio del tratamiento médico en la pacientes que requirieron ingreso, sin legrado.	86
Tabla 28 Coste medio de tratamiento quirúrgico tras fracaso del tratamiento médico.	87
Tabla 29 Coste medio de la segunda dosis tratamiento médico tras fracaso de la primera dosis.	88
Tabla 30 Coste medio del tratamiento médico en las pacientes que requirieron	

ingreso, sin legrado, tras segunda dosis de misoprostol.....	88
Tabla 31 Coste medio del tratamiento quirúrgico tras fracaso de la segunda dosis de tratamiento médico.....	89
Tabla 32 - Estimación de coste medio por procedimiento.....	89

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Tasa de abortos en función de la edad materna.	8
Figura 2 Tipos de evaluaciones económicas. Fuente: Fraga Fuentes MD. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha, 2014.....	42
Figura 3 Porcentaje de pacientes en función del tratamiento recibido.	68
Figura 4 Esquema general de la distribución de la población que recibió tratamiento médico.....	70
Figura 5 Éxito global del tratamiento médico con misoprostol.....	72
Figura 6 Representación gráfica de las opciones terapéuticas, con la tasa de éxito y fracaso, de las pacientes del estudio	76
Figura 7 Efectos secundarios del Misoprostol.....	78
Figura 8 Grado de satisfacción según tipo de tratamiento.	81
Figura 9 Comparación del nivel de actividad en función del tipo de tratamiento.	83
Figura 10 - Representación gráfica del árbol de decisión para la estimación del coste global del tratamiento médico o quirúrgico	92
Figura 11 - Representación gráfica del árbol de decisión para la estimación del coste del tratamiento médico con misoprostol según el tipo de aborto	93

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A

ACB: Análisis de costo-beneficio.

ACE: Análisis coste efectividad

ACU: Análisis de costo-utilidad

ACM: Análisis de costo-minimización.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

ANOVA: Análisis de la varianza

AVACs o QALYs: años de vida ajustados por calidad.

B

β-HCG: fracción Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana.

BMJ: British Medical Journal.

C

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

CRL/LCC: longitud céfalo-caudal.

Cols: colaboradores.

D

DALYs: años de vida ajustados por discapacidad.

DIU: Dispositivo intra-uterino.

Dt: Desviación típica.

E

€: Euros.

F

FDA: Federal Drug administration.

G

g/dl: gramos por decilitro.

g: gramos.

GRD: Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

H

Hb: Hemoglobina.

Hcto: Hematocrito.

Hr/hrs: hora/horas.

HYE: años saludables equivalentes

I

IMC (kg/m²): Índice de masa corporal (peso(kg)/talla (m)²).

M

m_{cg} ó μg : microgramos.

mg: miligramos

mm: milímetros.

mUI/ml: miliunidades internacionales por mililitro.

N

N/n: muestra poblacional.

ng/ml: nanogramos por mililitro.

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

nmol/L: nanomoles por litro.

O

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud.

P

p: p valor para significación estadística

pg/mL: pico gramos por mililitro.

PGE: Prostaglandina E.

R

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

S

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

T

Tto/tto: tratamiento

V

V.O.: Vía oral

W

WHO/OMS: Organización Mundial de la Salud.

1. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La pérdida precoz de la gestación es un acontecimiento común que afecta a un tercio de todos los embarazos en estadio temprano, y su diagnóstico supone un revés emocional para la pareja. Se estima que alrededor del 25% de las mujeres experimentarán un aborto precoz a lo largo de su vida (1). El aborto espontáneo clínico se produce entre el 8-20% de los embarazos, y el 80% acontece antes de las 12 semanas(2). El tratamiento del aborto espontáneo según 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) (2).

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las mujeres con aborto espontáneo se sometían a un legrado, porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. No obstante, hay estudios que sugieren que estas complicaciones sólo afectan a menos del 10% de las mujeres que abortan, por lo que el tratamiento quirúrgico debe ser indicado sólo ante circunstancias específicas (grado de recomendación C) (3). Además el manejo quirúrgico del aborto espontáneo no está exento de complicaciones y hay que tener en cuenta que consume importantes recursos hospitalarios, con un alto coste económico para el sector público (2).

En los últimos años estamos asistiendo a un cambio en la práctica médica, sobre todo en el campo de la obstetricia y ginecología. Las pacientes demandan técnicas menos intervencionistas y, por ello, está en auge la posibilidad del tratamiento médico o farmacológico del aborto, o incluso el tratamiento expectante, en los que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica, con menores riesgos y costes, manteniendo la misma eficiencia y dando mayor confort a la mujer en un contexto de servicios de calidad (4, 5).

En el año 2005, un ensayo aleatorizado realizado por Zhang y cols.(6)

demostró que el misoprostol es una alternativa aceptable al tratamiento quirúrgico para el manejo de la pérdida precoz del embarazo. La aparición de otros estudios como los documentados en la base de Cochrane realizado por Nielson y cols.(7) han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento médico del aborto precoz frente al abordaje quirúrgico clásico en casos seleccionados, lo que ha hecho que en algunos centros esta alternativa se plantee como una opción a tener en cuenta.

Desde el año 2011, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Salamanca se puso en marcha un proyecto para ofrecer esta opción de tratamiento mediante el uso del fármaco Misoprostol como primera línea de tratamiento alternativa a la opción quirúrgica.

El poder ofrecer alternativas de tratamiento seguras, eficaces y que además supongan un ahorro en los costes, resulta de gran utilidad. Por ello es necesario realizar estudios que ayuden a establecer las pautas adecuadas, la seguridad en el uso de los medicamentos y los costes reales teniendo en cuenta los efectos secundarios y la satisfacción de las pacientes con respecto al tratamiento.

En la actualidad los fármacos que se utilizan para el aborto farmacológico son la mifepristona y las prostaglandinas. El misoprostol es el fármaco de síntesis análogo a las prostaglandinas más usado y con el que se han obtenido los mejores resultados para la evacuación uterina en casos de aborto espontáneo precoz. Su gran aceptación se debe a que es un fármaco barato, de fácil uso, estable a temperatura ambiental y efectivo para provocar contracciones uterinas, ejerciendo su acción sobre el miometrio en cualquier edad gestacional. Sin embargo, a pesar de que el misoprostol es uno de los fármacos de elección para el tratamiento médico del aborto propuesto por la OMS (8), en la actualidad la ficha técnica de dicho fármaco no contempla su uso para este fin.

El proceso mediante el cual se ha legalizado el uso de misoprostol en obstetricia y ginecología en nuestro país ha sido largo, de hecho y aunque

existen desde 2008 fármacos aprobados con indicaciones en dicha especialidad, todavía no han sido comercializados para su uso extrahospitalario. Ello no ha sido obstáculo para su utilización fuera de indicación (“*off-label*”) en distintos ámbitos, amparados en la abundante evidencia científica disponible, y en su calificación por la OMS como “medicamento esencial” en su listado del 2005, y concretando la dosificación para el tratamiento del aborto en 2010 (9).

ABORTO

Definición.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) considera aborto a la expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500 gr de peso (aproximadamente 22 semanas completas de embarazo) o de otro producto de gestación de cualquier peso o edad gestacional absolutamente no viable (gestación anembrionada, mola hidatiforme, etc.), independientemente de si hay o no evidencia de vida o si el aborto fue espontáneo o provocado (10).

Clasificación.

En lo referente a su clasificación, el aborto precoz es el que ocurre antes de las 12 semanas de gestación, y el aborto tardío es el que tiene lugar con 12 o más semanas de gestación.

Clínica.

La sintomatología más frecuente en un aborto espontáneo es el sangrado vaginal y el dolor hipogástrico en el contexto de una historia de amenorrea. La terminología no ha sido estandarizada, por lo que hay mucha variación en los términos empleados. Sin embargo las formas clínicas de presentación son las siguientes (10, 11):

- *Amenaza de aborto.* El síntoma más habitual es el sangrado vaginal indoloro o acompañado de un leve dolor hipogástrico. Mediante examen clínico se objetiva un cérvix cerrado, un tamaño uterino acorde a la

edad gestacional y actividad cardiaca fetal positiva si la gestación es lo suficientemente avanzada. Entre el 90 y el 96% de las gestaciones que presentan actividad cardiaca positiva y sangrado vaginal entre las semanas 7 y 11 continuarán sin problemas la gestación, siendo mayor este porcentaje cuanto mayor es la edad gestacional (11).

- *Aborto en curso, inevitable o inminente.* En este caso el sangrado y el dolor aumentan y el cérvix se dilata (orificio cervical interno > 8 mm). Pueden visualizarse restos ovulares a través del orificio cervical o en vagina si la expulsión del producto ya se ha iniciado.

- *Aborto incompleto.* El cuadro clínico se caracteriza por la expulsión parcial de los productos de la concepción, por lo que el orificio cervical aparece abierto, con un tamaño uterino menor que el esperado para la edad gestacional. El diagnóstico ecográfico no siempre es fácil y, aunque no existe consenso, se suele utilizar un grosor de la línea media uterina mayor o igual a 15 mm (medida con sonda vaginal) (12). Además, la presencia de una ecogenicidad heterogénea hace sospechar la existencia de restos ovulares en el útero.

- *Aborto completo.* Éste sucede cuando se produce la expulsión completa del tejido embrionario, lo cual ocurre aproximadamente en un tercio de los casos. Clínicamente se manifiesta por la desaparición del dolor y del sangrado activo, un útero de tamaño normal, bien contraído y con cérvix cerrado. El diagnóstico ecográfico se basa en un grosor de la línea media uterina menor de 15 mm.

- *Aborto retenido.* 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 periodo prolongado de tiempo. Según la imagen ecográfica se distinguen dos tipos: el aborto diferido, en el que se observa un embrión sin latido y la gestación anembrionada (“*huevo huero*”), en el que se observa un saco mayor o igual a 20 mm sin identificarse embrión. Clínicamente el útero suele ser más pequeño de lo esperado con un cérvix generalmente cerrado

y no existe sangrado activo. La ecografía es la base del diagnóstico.

- *Aborto séptico.* Los datos clínicos del aborto séptico incluyen fiebre, escalofríos, mal estado general, dolor abdominal y la exploración genital evidencia un útero blando con cérvix dilatado y sangrado genital, purulento o no. La analítica presenta leucocitosis con desviación izquierda. La infección suele deberse al *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram negativos o cocos Gram positivos, aunque también pueden encontrarse infecciones mixtas con anaerobios y hongos. Dichas infecciones pueden diseminarse dando lugar a salpingitis, peritonitis y septicemia, complicación frecuente en abortos ilegales.

- *Aborto de repetición.* El término de aborto recurrente se refiere a aquella situación en la que se han producido al menos dos abortos consecutivos o más de dos alternos (excluyendo la gestación extrauterina, el embarazo molar y las gestaciones bioquímicas)(10); sin embargo algunos autores utilizan variaciones de esta definición.

Epidemiología.

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del primer trimestre (13), se produce entre el 10 y el 20% de los embarazos y su frecuencia disminuye con el aumento de la edad gestacional. La mayoría de los abortos son preclínicos (60%) y por lo general (85%) acontece antes de la duodécima semana de embarazo (2). Si una gestación llega a la séptima semana de gestación con una ecografía normal, la probabilidad de aborto espontáneo es muy baja, inferior al 5% de todos los abortos.

Hay que tener en cuenta que se producen unos 46 millones de abortos inducidos al año por todo el mundo, siendo una parte importante los abortos incompletos (14). De estos 46 millones, 27 millones se producen de manera legal y 19 millones de modo ilegal (inseguros). Estos abortos provocados ilegales van acompañados de una alta morbilidad y mortalidad, sobre todo porque no se realizan de forma completa(15) ni en adecuadas condiciones de asepsia. Se calcula que estos abortos ilegales provocan 67.900 muertes

maternas al año así como graves secuelas maternas, entre ellas infertilidad y esterilidad .(16)

En los países desarrollados la tasa de mortalidad del aborto (en abortos espontáneos y abortos inducidos) es del 0.5/100000(17), y tanto la morbilidad como la mortalidad, aumentan con la edad gestacional(18) y lo invasivo del procedimiento (19). Dentro de las causas de muerte podemos encontrar las hemorragias, infecciones y las complicaciones anestésicas (19).

Factores de riesgo.

Numerosos factores de riesgo están asociados con un mayor riesgo de pérdida del embarazo. Dentro de estos factores los de mayor evidencia científica son la edad materna avanzada, antecedentes de aborto previo, y el tabaquismo materno.

Edad materna: es el factor de riesgo más importante, el riesgo de aborto es mayor conforme aumenta la edad materna, siendo este resultado de 11,1% entre los 20 y los 24 años, 11,9% de 25 a 29 años, 15% de 30 a 34 años, 24,6% de 35 a 39 años, 51% de 40 a 44 años y del 93% a partir de los 45 años (20) (Figura 1).

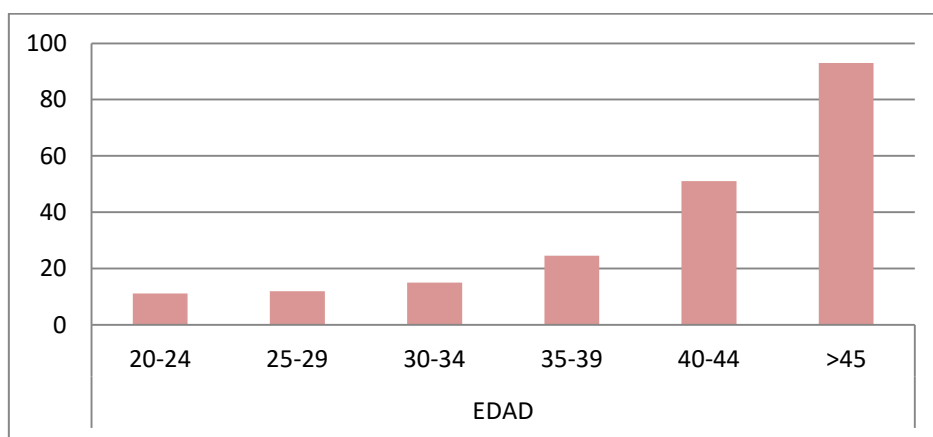


Figura 1 Tasa de abortos en función de la edad materna.

Fuente: Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000; 320: p. 1708-12.)(20).

Por lo tanto, el factor que influye de manera más determinante en el incremento del riesgo es la calidad ovocitaria, que empeora con la edad materna, ya que ésta condiciona un aumento en las alteraciones cromosómicas. En cuanto a la edad paterna hay varios estudios que demuestran un claro efecto negativo después de los 40 años (11).

Antecedentes de abortos previos: los antecedentes sobre la historia obstétrica son un importante predictor de los resultados de embarazos posteriores; las mujeres que ya han tenido un aborto, tienen más posibilidades de abortar tras un segundo intento (16%) y si el antecedente es de dos abortos, las probabilidades de sufrir un tercero son mayores (25%). A pesar de todo, una paciente que haya tenido tres abortos aún tiene una posibilidad del 55% de tener un cuarto embarazo con éxito (21).

Tabaquismo: el consumo excesivo (más de 10 cigarrillos/día) se asocia con un aumento del riesgo de aborto (riesgo relativo 1.2 a 3.4) (22). Se desconoce el mecanismo responsable, pero puede estar relacionada con la vasoconstricción y los efectos antimetabólicos del humo del tabaco. Así mismo, el consumo de tabaco por parte de la pareja también podría incrementar el riesgo de pérdida fetal(23).

Existen otros factores de riesgo asociados al aborto, dentro de los cuales se pueden mencionar:

Peso materno: un índice de masa corporal menor de $18,5 \text{ kg/m}^2$ o por encima de 25 kg/m^2 se ha asociado con un aumento del riesgo de infertilidad y de aborto espontáneo (24, 25).

Alcohol: estudios observacionales encuentran que el consumo moderado-alto de alcohol incrementa el riesgo de aborto espontáneo, pero no de forma consistente (26).

Cocaína: el consumo de cocaína se asocia a parto pretérmino pudiendo ser también factor de riesgo de aborto espontáneo (22).

Cafeína: en un estudio reciente realizado en 1.168 mujeres embarazadas, se observó que el consumo de 375 mg o más de cafeína al día durante la gestación se asociaba a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de aborto espontáneo (25).

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES): el uso de estos medicamentos en el periodo periconcepcional, a excepción del acetaminofén, podría estar asociado a un aumento de riesgo de aborto espontáneo (27), debido al efecto antiprostaglandínico que interferiría en la implantación (28).

Niveles bajos de folatos: un estudio caso-control, demuestra que bajos niveles plasmáticos de folatos ($\leq 2,19$ ng/ml (4,9 nmol/L)) se asocian con aumento de riesgo de aborto espontáneo entre las semanas 6 y 12, pero sólo si el cariotipo fetal es anormal(29), mientras que en los casos de niveles bajos de folatos con cariotipos normales o en caso de niveles altos de folatos no se encuentra este efecto.

Aumento del intervalo entre ovulación e implantación (intervalo mayor a 10 días): se relaciona con el aborto espontáneo y se puede deber a la fertilización de un ovocito envejecido, alteración en el transporte de las trompas o a una receptividad uterina alterada (30).

Radiación: aunque no se conoce la dosis precisa en seres humanos, se sabe que la radiación es un agente abortivo en dosis suficientes. Es importante reseñar en este apartado, que no debe indicarse un aborto terapéutico por la exposición fetal a un procedimiento de radiografía simple (31). De acuerdo con el American College of Radiology (32), ningún procedimiento diagnóstico único produce una dosis de radiación bastante significativa como para amenazar el bienestar del embrión y del feto en desarrollo.

La enfermedad celíaca: enfermedad celiaca sin tratar puede estar asociada con un mayor riesgo de aborto espontáneo.

Etiología.

Los mecanismos responsables del aborto no siempre son evidentes. Por lo general en el aborto precoz, la muerte del embrión precede a su expulsión; sin embargo esto es menos frecuente en el aborto tardío. Por lo tanto existen múltiples factores etiopatogénicos, los cuales los podemos dividir en tres grandes grupos: factores fetales, factores maternos y los factores idiopáticos.

Los factores fetales incluyen:

Anomalías cromosómicas: se calcula que entre el 40 y el 60 % de los abortos espontáneos tienen alteraciones cromosómicas incompatibles con la vida (33), aunque es difícil establecer con seguridad este porcentaje ya que es muy frecuente que entre los restos abortivos no se pueda encontrar tejido embrionario. La mayoría son aneuploidías, mientras que las anomalías estructurales y los mosaicismos son menos frecuentes. Un gran porcentaje de las cromosopatías se deben a errores durante la meiosis del ovocito, siendo las más frecuentes las trisomías en un 52 % de los casos (34).

A menor edad gestacional, mayor es la incidencia de defectos citogenéticos: se estima que la incidencia de cariotipos anormales es del 90% en gestaciones anembrionadas, 50% en abortos de 8 a 11 semanas, del 30% en abortos de 16 a 19 semanas de gestación (35). La mayoría son de novo, aunque también pueden asociarse a defectos heredados como la presencia de translocaciones balanceadas en los progenitores. En el estudio de Hsu y cols., en el que se revisaron 8.841 abortos las anomalías cromosómicas más frecuentes fueron las trisomías autosómicas (52%), seguidas de la monosomía X (19 %) y las poliploidías (22%) (36).

Anomalías congénitas: son debidas a alteraciones genéticas, factores extrínsecos (por ejemplo bridas amnióticas) y exposición a teratógenos. Estas alteraciones pueden influir en la implantación del embrión y dar lugar a alteraciones enzimáticas que interfieran en el metabolismo normal del embrión provocando su muerte. Los posibles teratógenos incluyen: enfermedades maternas como la diabetes mal controlada, consumo de drogas, estrés físico (como la fiebre) y sustancias químicas ambientales (mercurio, arsénico, plomo,

formaldehído, benceno...) (37).

Alteraciones en el desarrollo del embrión y placenta: la mayor parte de estas alteraciones provienen de las anomalías cromosómicas y genéticas comentadas anteriormente. Hasta en el 50% de los abortos espontáneos es habitual no observar embrión o que esté degenerado (38).

Las alteraciones de la placenta son también frecuentes; a veces se deben a la propia muerte del embrión que da lugar a una hipovascularización, y necrosis isquémica de la placenta, y en otras ocasiones, son secundarias a cromosomopatías, como la mola hidatidiforme.

Iatrogenia: Los métodos diagnósticos invasivos como la amniocentesis, biopsia corial o funiculocentesis, pueden provocar el aborto, con una frecuencia estimada del 1-3%.

Por su parte los factores maternos incluyen, entre otros:

Malformaciones uterinas: pueden ser congénitas o adquiridas (septos, miomas submucosos, adherencias, incompetencia cervical, etc.) y podrían interferir en la implantación y el crecimiento del embrión (39).

Infecciones maternas: como las producidas por Listeria Monocitogenes, Toxoplasma Gondii, Parvovirus B19, Rubéola, Herpes simple o Citomegalovirus, entre otros.

Endocrinopatías maternas: entre las que destacan las alteraciones tiroideas, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico, diabetes mellitus, etc.

Trombofilias y anomalías del sistema inmune: Lupus Eritematoso Sistémico, síndrome antifosfolípido, etc.

El último grupo corresponde al factor idiopático o desconocido: se ha observado que la causa de los abortos diferidos en mujeres aparentemente

sanas y en los que se ha hecho estudio genético con resultado normal sigue siendo desconocida. Se postula que podría deberse a anomalías congénitas (pequeñas deleciones o mutaciones genéticas puntuales) no detectables en los estudios de cariotipo estándar.

Diagnóstico.

Anamnesis.

Se debe estimar la edad gestacional en base a la fecha de la última regla, la duración habitual del ciclo menstrual, la existencia y tipo de irregularidades menstruales y la fecha en que se obtuvo la primera prueba de embarazo positiva.

La sintomatología generalmente consiste en amenorrea, dolor pélvico y sangrado vaginal, si bien, dada la realización de estudios ecográficos cada vez más precoces, en muchas ocasiones las pacientes se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico.

Exploración física.

Es importante, en principio, confirmar la estabilidad hemodinámica de la paciente y descartar un abdomen agudo.

Se debe realizar una especuloscopia para comprobar el origen, la cantidad y el aspecto del sangrado, y una exploración bimanual para constatar si existe dilatación cervical, si el tamaño y la forma uterina son acordes con los datos menstruales y si se identifican masas anexiales.

Ecografía.

El diagnóstico de certeza debe establecerse mediante la exploración ecográfica. Su realización es obligatoria ante cualquier embarazada con sospecha de aborto (grado de recomendación B) (40), debe emplearse sonda vaginal siempre que se disponga de ella (grado de recomendación B) (41) y hay que ser cauto, repitiéndose la exploración en caso de duda, tras un intervalo de tiempo (7 días) para evitar un falso diagnóstico de aborto.

Los signos ecográficos que permiten de forma inequívoca el diagnóstico de aborto diferido son:

- Ausencia de actividad cardiaca en un embrión con longitud céfalo-caudal (LCC) >5 mm (grado de recomendación B) (42).
- Ausencia de actividad cardiaca en un embrión con LCC >3,5 mm inequívocamente demostrada por un evaluador experimentado en condiciones óptimas para la visualización del embrión (grado de recomendación B) (43).
- Saco gestacional con un diámetro medio ≥ 20 mm sin evidencia de polo embrionario ni saco vitelino en su interior (grado de recomendación B) (44).

Determinación de β -HCG.

Resulta de utilidad como complemento a la ecografía en caso de que no se pueda establecer con seguridad la localización de la gestación.

A partir de niveles superiores a 1000 mUI/ml es factible localizar la gestación por ecografía transvaginal. Cuando los niveles de β -HCG superan las 1.500 mUI/ml, es posible localizar una gestación intrauterina en más del 90% de los casos.

En una gestación intrauterina viable, los niveles de β -HCG tienden a duplicar su valor cada 48 horas. Si el incremento es menor, se debe sospechar la presencia de una gestación ectópica. Cuando los niveles disminuyen a los 2 días nos encontramos ante una gestación no viable, ya sea intrauterina o ectópica (45, 46).

Diagnóstico diferencial.

Sangrado por implantación. Se trata de una hemorragia escasa, en cantidad menor a una menstruación, que ocurre en casi la mitad de las embarazadas entre las semanas 4 y 6. A veces se puede confundir con una menstruación, lo que alteraría el cálculo de la edad gestacional. No se asocia a peor pronóstico, por lo que no se trata de una amenaza de aborto (47).

Patología del aparato genital. Una de las causas más frecuentes de

hemorragia del primer trimestre, es el traumatismo ocasionado por las relaciones sexuales sobre una vagina o cérvix más friables, debido a los cambios del embarazo. La exploración con espéculo permitirá confirmar la procedencia del sangrado.

Metrorragia disfuncional. Se descartará mediante la realización de test de embarazo.

Embarazo ectópico: en casos en los que no es posible localizar la gestación por ecografía con prueba de embarazo positiva se deben cuantificar los niveles de β -HCG. La sospecha de embarazo ectópico debe ser alta cuando por ecografía transvaginal se objetiva un útero vacío y los niveles de β -HCG sérica son >1800 mUI/ml (grado de recomendación B) (48).

Gestación molar. Se debe sospechar ante niveles de β -HCG muy elevados junto con el hallazgo ecográfico de cambios hidrópicos placentarios y/o quistes tecaluteínicos.

Normas generales antes del tratamiento.

Tras el diagnóstico de aborto espontáneo y antes de proceder a su tratamiento, se recomienda la realización de las siguientes medidas generales si no se hubiesen realizado dentro del proceso diagnóstico:

- *Hematimetría.* Para cuantificar la hemoglobina (grado de recomendación C) (47) y el hematocrito con el fin de descartar una anemia basal o secundaria al sangrado. Los valores de leucocitos y su fórmula pueden descartar una infección activa.
- *Estudio básico de coagulación.* Puede ser necesario de forma previa al tratamiento quirúrgico con anestesia.
- *Grupo sanguíneo y Rh.* Imprescindible para seleccionar a las mujeres que requieran profilaxis anti-D o en casos de anemia intensa que precisen transfusión (grado de recomendación C) (49).
- *Información.* Es muy importante transmitir a la mujer y sus familiares una información completa y clara sobre las posibles opciones y en muchas ocasiones dejar que opte por la que considere mejor. Está demostrado que la

elección del tipo de tratamiento por parte de la mujer se asocia con un mejor resultado en cuanto a calidad de vida (grado de recomendación A) (3).

Tratamiento del aborto espontáneo

Existen varias opciones para el tratamiento del aborto espontáneo:

- *Tratamiento expectante*: se basa en esperar a la expulsión espontánea de los restos abortivos sin realizar ningún tipo de intervención.

- *Tratamiento quirúrgico*: se basa en la expulsión de los restos abortivos bajo intervención, fundamentalmente el legrado.

- *Tratamiento médico*: Se emplean fármacos para evacuar el contenido uterino.

Revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados concluyen que tanto el tratamiento quirúrgico como el médico o el expectante son efectivos, pero la evacuación uterina completa en 48 horas es más probable con el tratamiento quirúrgico frente al médico, y más probable con tratamiento médico que con el expectante (50).

Tratamiento expectante

Se trata de una alternativa factible en caso de aborto espontáneo incompleto, siempre y cuando la mujer no presente signos de infección y se encuentre estable desde el punto de vista hemodinámico. Este tratamiento se basa en esperar a la expulsión espontánea de los restos abortivos sin realizar ningún tipo de intervención. Sin embargo, aunque la mayoría de las expulsiones ocurren en las primeras dos semanas tras el diagnóstico, el intervalo de tiempo requerido hasta conseguir la evacuación uterina completa es impredecible y puede llevar más de un mes. Esta incertidumbre, junto con la ansiedad asociada a la pérdida gestacional, hace que esta alternativa de tratamiento sea mal tolerada por algunas pacientes (51).

Por otro lado, el tratamiento expectante ha demostrado una tasa de evacuación uterina subóptima en el caso del aborto diferido o la gestación anembrionada, con tasas de éxito que oscilan entre el 25 al 76% (52, 53).

Tratamiento quirúrgico

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las mujeres con aborto espontáneo recibían tratamiento quirúrgico, mediante la práctica de un legrado, porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. Sin embargo, hay estudios que sugieren que estas complicaciones sólo aparecen en un 10% de los casos (10).

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico no está exento de complicaciones debido a tanto a la anestesia como a la propia cirugía, entre las que destacan : la perforación uterina, los desgarros cervicales, la hemorragia, las lesiones en el orificio cervical interno e istmo dando lugar a una insuficiencia cervical postraumática, o las sinequias de la cavidad que pueden llevar a problemas de fertilidad o a un aumento de la incidencia de embarazos extrauterinos (49, 54).

Por lo anteriormente expuesto, la SEGO aconseja el tratamiento quirúrgico ante circunstancias específicas (grado de recomendación C) (3): a mujeres que prefieren esta opción, en casos de hemorragia intensa y persistente, y cuando se presente inestabilidad hemodinámica, evidencia de tejidos retenidos infectados, contraindicación para el tratamiento médico o sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional (10).

Los beneficios del tratamiento quirúrgico incluyen la posibilidad de programación, que el procedimiento se completa habitualmente en un periodo más corto de tiempo, que la expulsión de los restos abortivos ocurre siempre en un centro sanitario y que la tasa de éxito es alta (oscila entre el 93-100%), siendo en la mayoría de estudios de más del 98% (55).

No hay evidencia para recomendar la maduración cervical sistemática (dilatadores hidrosclópicos-osmóticos, prostaglandinas), pero debe ser rutinaria en mujeres de <18 años o cuando la gestación supere las 10 semanas de amenorrea (grado de recomendación B). El régimen óptimo para la preparación cervical, de acuerdo a la evidencia disponible, sería la administración vaginal de 400 mcg de misoprostol 3 horas antes de la cirugía (49).

Tratamiento médico

Con el transcurrir de los años se han desarrollado nuevos enfoques clínicos en cuanto al manejo del aborto espontáneo, estamos asistiendo a un cambio en la práctica médica. Las pacientes demandan técnicas menos intervencionistas y, por ello, está en auge el tratamiento médico o farmacológico del aborto, que es aquél en el que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica.

Esta opción terapéutica, puede ser de elección en los siguientes casos: si la paciente desea evitar una intervención quirúrgica, cuando el índice de masa corporal de la mujer es mayor de 30 Kg/m² o ante la presencia de malformaciones, miomas uterinos o intervenciones a nivel de cérvix uterino que dificulten el tratamiento quirúrgico (10).

Las principales ventajas que ofrece el tratamiento médico son:

- Evitar la anestesia, los riesgos asociados a ella y las complicaciones de la cirugía.
- Tener escasos efectos secundarios si se administra por vía vaginal, siendo leves y autolimitados.
- Facilitar la dilatación cervical, en caso de que sea necesario un legrado.
- Evacuación de restos abortivos de forma más precoz que con el tratamiento expectante.
- Bajo coste y fácil disponibilidad.

Dentro de las complicaciones se encuentran:

- En ocasiones se pueden producir hemorragias intensas que hagan necesaria la intervención quirúrgica urgente y/o la transfusión de sangre o derivados.
- Rara vez infección de restos abortivos.
- Persistencia de restos ovulares.
- Efectos secundarios importantes de la medicación como: hipertensión uterina, broncoconstricción, síntomas vasomotores, síntomas gastrointestinales, hipertermia, rubor facial, cefalea, dolor torácico.

Por otra parte, las contraindicaciones o criterios de exclusión para el tratamiento médico del aborto además de alergia específica a los fármacos incluye la presencia de dispositivo intrauterino intracavitario, existencia de anemia grave, coagulopatía o toma de anticoagulantes, presencia de gestación múltiple, sospecha de gestación molar o ectópica y todas aquellas situaciones que sean contraindicaciones absolutas para el uso de prostaglandinas (asma severa, enfermedad cardiovascular, glaucoma y enfermedades suprarrenales).

En la actualidad los fármacos que se utilizan para el aborto farmacológico son: la mifepristona y las prostaglandinas.

La mifepristona o RU486 es un derivado 19-noresteroide sintético que bloquea específicamente los receptores de la progesterona y de los glucocorticoides. La Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) ha aceptado su utilización para la finalización de las gestaciones menores de 49 días, con tasas de éxito del 60-80 %, la cual aumenta al 95% si se combina con una prostaglandina (56) .

Las prostaglandinas se han usado desde principios de los años 70 para maduración del cérvix uterino en la inducción del parto. Son compuestos químicos orgánicos altamente activos, producidos en prácticamente todos los tejidos de la economía y que juegan un papel primordial en reproducción humana y en muchos procesos vitales. En este grupo se encuentran: gemeprost (análogo PGE1), dinoprostona (PGE2 natural), carboprost (PGE2 sintética) y misoprostol (PGE1 sintético), que son usadas para maduración cervical y como estimulantes de la contracción uterina(56).

Gemeprost: Es un análogo de la PGE1, pero si lo comparamos con el misoprostol tiene menor eficacia, mayor número de efectos secundarios, es más caro y su conservación es más difícil.

Dinoprostona: (prostaglandina E2 natural) es cinco veces más activa que el dinoprost (prostaglandina F2a natural) o su análogo sintético el carboprost. Pero tiene el inconveniente de que tiene un tiempo de vida más corto, precisa

almacenamiento en frío y es más cara que el misoprostol (57).

Misoprostol: Es el fármaco más empleado en la actualidad en el tratamiento médico del aborto y con el que se han obtenido los mejores resultados. En su ficha técnica no está aceptada su indicación para el tratamiento médico del aborto, por lo que para este fin es imprescindible solicitar su uso “off-label” que tiene que ser autorizado por el servicio de Farmacología y Gerencia de cada hospital.

MISOPROSTOL

Farmacología.

El misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil PGE1) es el fármaco de síntesis análogo de las prostaglandina más usado en ginecología y obstetricia.

Se trata de un análogo sintético de la PGE1 con propiedades antisecretoras y de protección de la mucosa gástrica, que se desarrolló en los años 70 para la prevención de las úlceras pépticas provocadas por antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (58).

El misoprostol difiere estructuralmente de la prostaglandina E en la presencia de un metil ester en C-1, un grupo metilo en C-16 y un grupo hidroxilo en C-16 en vez de en C-15. El metil ester en C-1 aumenta la actividad antisecretora y la duración del efecto del misoprostol, mientras que el cambio del grupo hidroxilo del C-15 al C-16 y la adición del grupo metilo en C-16 mejora la actividad oral, aumenta la duración del efecto y mejora el perfil de seguridad del fármaco (59).

Tras su absorción, el misoprostol sufre una rápida de-esterificación a su forma ácida libre, la cual es responsable de su actividad clínica, y que es detectable en plasma.

Los comprimidos de misoprostol se desarrollaron para su uso por vía oral. Sin embargo, otras vías de administración como la vaginal, sublingual,

rectal o a través de la mucosa oral se han utilizado en ginecología y obstetricia. Múltiples trabajos han estudiado el perfil farmacocinético de cada vía, como se describe a continuación (60).

Vía oral: se absorbe casi en su totalidad y de forma rápida por el tracto gastrointestinal, pero sufre un primer paso hepático importante convirtiéndose en la forma ácida de misoprostol (activa). Tras una única dosis de 400 µg, alcanza el pico de concentración máxima en 30 minutos y desciende de forma rápida a los 120 minutos manteniéndose en niveles muy bajos a partir de ese momento.

Vía vaginal: la concentración plasmática aumenta de forma gradual alcanzando el pico máximo a los 70-80 minutos y luego desciende lentamente con niveles de fármaco todavía detectables a las 6 horas. Aunque la concentración máxima es mayor por vía oral, por vía vaginal hay mayor biodisponibilidad (61). El coeficiente de variación de la biodisponibilidad es mayor que tras la administración oral (62), esto significa que la absorción del misoprostol por vía vaginal no es uniforme, y esta variación podría estar relacionada con el pH y el flujo vaginales, así como por el sangrado.

Se ha intentado mejorar la absorción, incluso se recomienda humedecer los comprimidos antes de su introducción en vagina, pero esto no ha mejorado la biodisponibilidad (60). Aun así la vía vaginal tiene un efecto clínico importante que podría explicarse por la existencia de un mecanismo similar al que se ha descrito como transporte directo vaginal-uterino para la progesterona (63).

Vía sublingual: el comprimido se disuelve en 20 minutos. Esta vía presenta el menor tiempo hasta alcanzar el pico máximo (30 minutos), la mayor concentración máxima y la mejor biodisponibilidad cuando se compara con otras vías (60). Se puede explicar por: gran vascularización de la zona, pH relativamente neutro, evitar el primer paso hepático.

Vía mucosa oral: situando el comprimido entre los dientes y la mejilla.

La curva de absorción es similar a la ruta vaginal con un pico máximo a los 75 minutos, pero los niveles séricos son menores, por lo que la biodisponibilidad es la mitad que la obtenida por la vía vaginal (64).

Vía rectal: el pico de concentración máxima se produce a los 40-65 minutos pero su biodisponibilidad es sólo un tercio de la obtenida por vía vaginal (64).

Entender la farmacocinética de las diferentes vías de administración puede ayudar a establecer el mejor régimen según su aplicación clínica, y también evitar efectos secundarios. Por ejemplo, la vía sublingual es la que alcanza mayor concentración máxima y se asocia con una tasa de efectos secundarios más elevada que las otras rutas.

Los procesos de distribución, metabolismo y excreción una vez que el misoprostol llega a nivel sistémico independientemente de la vía administrada, son similares. En la primera circulación, el misoprostol es sometido a un extenso metabolismo para formar su principal metabolito activo, el ácido misoprostico, el cual se metaboliza después en los tejidos corporales. En su mayoría es eliminado mediante excreción urinaria (73%), y se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente a la eliminación biliar (65).

Las dosis tóxicas de misoprostol no se han determinado con exactitud, sin embargo dosis acumuladas de 2200 µg en 12 horas han sido bien toleradas (66). Estudios toxicológico preclínicos indican un margen de seguridad de como mínimo 500 a 1000 veces entre dosis letales en animales y dosis terapéuticas en humanos (67). Aun así, se ha dado un caso de muerte publicado, en una mujer que falleció por fallo multiorgánico tras una sobredosis de misoprostol (60 comprimidos en 2 días) (67).

Efectos secundarios.

Suelen ser leves y autolimitados. No se han descrito efectos adversos clínicamente significativos a nivel hematológico, endocrinológico, bioquímico,

inmunológico, respiratorio, oftalmológico, plaquetario o cardiovascular. La diarrea es el efecto secundario más ampliamente relacionado con el uso de misoprostol, pero suele ser leve y autolimitada. También pueden darse náuseas y vómitos que suelen desaparecer a las 2-6 horas (68).

La fiebre y los escalofríos se dan con frecuencia cuando se emplean altas dosis en el tercer trimestre o en el postparto precoz, por ejemplo cuando se utiliza misoprostol para la prevención o el tratamiento de la hemorragia postparto (61).

Algunas pacientes se han quejado de mal sabor cuando se ha administrado por vías oral o bucal. También se ha descrito sensación de adormecimiento en la boca y la garganta cuando se utiliza la vía sublingual.

Otro efecto a tener en cuenta, es el riesgo de rotura uterina, especialmente en pacientes con cicatrices previas. Es poco frecuente cuando se utiliza misoprostol para el aborto médico en el primer trimestre, pero el riesgo aumenta a lo largo de la gestación (69). El fabricante de Cytotec® establece que no se debe utilizar para la maduración cervical en la inducción del parto; aun así el American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) apoya este uso fuera de ficha técnica siempre que la paciente no haya sido sometida a una cesárea o a una cirugía uterina mayor con anterioridad (70). Si se usa con éste fin, se pueden dar hiperestimulación uterina, rotura uterina o efectos adversos en el feto y en la madre.

En cuanto a las interacciones medicamentosas se debe tener especial precaución:

Antiácidos: Pueden aumentar los efectos adversos del misoprostol. Su uso junto con antiácidos que contienen magnesio puede aumentar el riesgo de diarrea.

Carbetocina: El misoprostol puede aumentar el efecto terapéutico. Se debe evitar su asociación.

Oxitocina: El misoprostol puede aumentar su efecto terapéutico. Considerar modificar el tratamiento.

Interacción con alimentos: El pico de concentración sérica puede ser menor si se administra con alimentos. Si se administra justo después de las comidas se minimiza la incidencia de diarrea.

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a prostaglandinas. Se debe utilizar con precaución si existen enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada. No se debe utilizar para reducir aparición de úlceras inducidas por AINES en mujeres en edad fértil, salvo que la paciente utilice método anticonceptivo eficaz.

Teratogenicidad.

La exposición al misoprostol al comienzo de la gestación se ha asociado a múltiples defectos congénitos. Aun así, los estudios de mutagenicidad del misoprostol han sido negativos y no se ha demostrado que sea embriotóxico, fetotóxico o teratogénico (71). Por tanto, las malformaciones podrían estar relacionadas con la alteración del flujo sanguíneo causado por las contracciones uterinas inducidas por el misoprostol durante el desarrollo embrionario. Se estima que el riesgo absoluto de malformaciones tras la exposición al misoprostol es relativamente bajo, alrededor del 1% de los fetos expuestos. Uno de los descritos es el síndrome de Moebius: parálisis facial congénita con o sin alteraciones en los miembros, ausencia de dedos, pie equinovaro y alteraciones de los pares craneales (V,VI,VII y XII) (72). Otras publicaciones han descrito malformaciones como el síndrome de Poland-Moebius: hipertelorismo, patrón dismórfico facial, labio leporino y paladar hendido, onfalocele y gastrosquisis, y artrogriposis múltiple congénita (73, 74).

Se ha detectado ácido de misoprostol (forma activa) en leche materna. No se han detectado efectos adversos en los lactantes, y no hay datos sobre otras vías de administración, pero parece razonable aconsejar a las mujeres lactando que se saquen la leche y la desechen hasta 5 horas después de la toma del medicamento (75).

Efecto del misoprostol sobre el aparato genital

El efecto uterotónico y de maduración cervical, se consideraron efectos secundarios más que terapéuticos cuando se introdujo el misoprostol, pero son estos mismos los que han hecho que se use de forma tan amplia hoy en día en la especialidad de obstetricia y ginecología.

Efecto sobre el útero: Tras una única dosis de misoprostol por vía oral se produce un aumento del tono uterino (76). Sin embargo, para producir dinámica regular, se precisa mantener el nivel plasmático de misoprostol, lo que requiere de repetición de dosis.

El efecto de una dosis vaginal, comienza también aumentando el tono uterino, pero tras 1-2 horas aparecen contracciones regulares que se mantienen como mínimo hasta 4 horas tras la administración (65), esto explica la mejor eficacia clínica de la vía vaginal frente a la oral.

También se ha estudiado la vía sublingual para la inducción del aborto médico en el primer y segundo trimestre (77, 78). Aronsson y cols. compararon los efectos sobre la contractilidad uterina según las diferentes vías de administración, y encontraron que el aumento en el tono uterino es más rápido y pronunciado tras administración oral o sublingual, que tras la vía vaginal (76). El tiempo medio para incrementar el tono uterino fue de 8 y 11 minutos para la vía oral y sublingual respectivamente, comparado con 20 minutos con la vía vaginal.

El tiempo que se tarda en alcanzar el tono uterino máximo también es menor en las vías oral y sublingual respecto a la vaginal. A partir de las 2 horas tras la administración, el tono uterino comienza a disminuir y en el caso de la administración oral acaba el efecto, mientras que en los casos de administración sublingual o vaginal, van apareciendo de forma paulatina contracciones regulares, las cuales se mantiene por un periodo más prolongado tras administración vaginal (4 horas) respecto a la vía sublingual (3 horas).

El efecto sobre la contractilidad uterina cuando se administra a través de la mucosa oral es muy similar a la vía vaginal. La administración rectal presenta una menor actividad uterina en términos de contractilidad y tono, y además el tiempo que tarda en hacer efecto es el más largo, 103 minutos (significativamente mayor que las otras vías) (64).

Los estudios sobre la contractilidad uterina han demostrado que para el desarrollo de contracciones regulares, se precisa un nivel plasmático sostenido en vez de una concentración plasmática elevada. Se desconoce cuál sería el nivel necesario para el desarrollo de dinámica uterina regular, y esto además se complica debido al incremento de la sensibilidad del útero a las prostaglandinas durante el embarazo.

El efecto clínico que se requiere para distintas indicaciones también varía. La fuerza contráctil necesaria para alcanzar el efecto terapéutico generalmente se incrementa con la gestación. Es decir, se precisan contracciones más fuertes para inducir el parto que para un tratamiento médico del aborto. Además, el efecto de “ablandamiento” del cuello, también contribuye a su acción clínica (61).

Efecto sobre el cérvix: Múltiples trabajos han demostrado que se facilitaba la dilatación cervical cuando se aplicaba misoprostol, previo a la realización de los procedimientos invasivos (79). Este efecto, podría ser secundario a las contracciones uterinas provocadas por el misoprostol, pero parece más probable que se deba a un efecto directo sobre el cuello.

El cérvix uterino está compuesto esencialmente de tejido conectivo. Las células musculares lisas componen menos del 8% de la parte distal cervical. No se conoce el mecanismo exacto de la dilatación cervical, pero se han implicado una serie de procesos biomecánicos: disminución del contenido total de colágeno, aumento de la solubilidad del colágeno y aumento de la actividad colagenolítica.

Los cambios en la matriz extracelular durante la dilatación cervical son

similares a los que se producen en la respuesta inflamatoria (80). Durante la dilatación cervical se produce un influjo de células inflamatorias en el estroma cervical, lo que aumenta las metaloproteinasas y así se llega a la degradación del colágeno y al “ablandamiento” del cuello(81). Se postula que éstas células producen citoquinas y prostaglandinas que actúan en el metabolismo de la matriz extracelular. Se ha demostrado que varios análogos de prostaglandinas disminuirían el contenido de hidroxiprolina en el cérvix gestante (82).

Misoprostol como tratamiento médico del aborto espontáneo precoz.

El aborto es una de las patologías más frecuentes en mujeres de edad fértil, por lo tanto se plantea el problema del mejor tratamiento del mismo; con el menor porcentaje de complicaciones, efectos secundarios, menor tiempo de hospitalización, menor cantidad de inversión por parte del estado y mayor comodidad para las mujeres que se someten a este tratamiento

En los últimos 20 años, la interrupción de la gestación con tratamiento médico se ha convertido en una alternativa segura al legrado. En el año 2000, la FDA autorizó el aborto médico usando 600 mg de mifepristona oral junto con 400 µg de misoprostol oral 48 horas después para gestaciones menores de 49 días (83). Existe también evidencia de eficacia hasta los 63 días de gestación usando la pauta de 200 mg de mifepristona oral seguido de la administración tanto de 800 µg de misoprostol oral en 24-36 horas o de 800 µg de misoprostol vaginal en 6 a 48 horas (84). La tasa de éxito con estas pautas oscilan entre un 95% al 98%, con un porcentaje de fracaso entorno al 1% (83). Las revisiones de las pacientes se realizan entre los 4 a 14 días después (85).

El tratamiento médico del aborto con mifepristona es seguro, con una tasa estimada de complicaciones del 2,2 por 1000 mujeres(86). Las complicaciones más frecuentes son el sangrado abundante que requiere 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 (86).

Si no podemos disponer de mifepristona, el aborto médico puede realizarse con metrotexato y misoprostol o misoprostol sólo.

La tasa de éxito cuando utilizamos sólo misoprostol es bastante alta, consiguiendo aborto completo en el 80-90% de los casos. Las revisiones de estas pacientes son entre los 7-14 días mediante exploración física y ecografía. La vía de administración del misoprostol influye en la tasa de éxito, siendo la vaginal la más efectiva. Según los múltiples estudios realizados se han descrito varias pautas de tratamiento:

- 800 µg de misoprostol vaginal cada 24 horas, con un máximo de 2 dosis; esta pauta tiene una eficacia del 80% al 89% (87, 88).

- 600 µg de misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 2 dosis; eficacia del 83% (89).

- 400 µg de misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 3 dosis; eficacia de esta pauta del 83% (90).

- 400 µg de misoprostol oral cada 4 horas, hasta 3 dosis; con una eficacia del 51% (91).

- 800 µg de misoprostol vaginal cada 3 horas, con un máximo de 3 dosis; con una eficacia del 86%(92).

- 600 µg de misoprostol sublingual cada 3 horas, máximo 2 dosis; con una eficacia del 86% (92).

Para el tratamiento médico del aborto incompleto, una dosis única de 600 µg de misoprostol oral ha mostrado ser igual de efectiva que el legrado, con una tasa de evacuación completa del 95-99% después de 1-2 semanas de seguimiento (93-95). El uso de una dosis doble aumenta la tasa de efectos secundarios sin obtener beneficios clínicos.

Las condiciones que deben cumplir las posibles candidatas para el tratamiento médico son que deben ser capaces de adherirse al régimen de tratamiento, tener acceso a comunicación telefónica y posibilidad de poder ser trasladada a un servicio médico en caso de emergencia. En la visita de revisión, si persiste la gestación, se puede optar por una conducta expectante, una dosis repetida de misoprostol o legrado-aspiración (96).

Uso del Misoprostol fuera de indicación en ficha técnica (“off-label”).

El misoprostol que se comercializó para tratar úlceras duodenales o gástricas producidas por el consumo de AINES, sin embargo es de gran utilidad en el área de ginecología y obstetricia por su efecto a nivel de las contracciones uterinas y la maduración cervical;

A finales de la década de 1980 en América Latina, empezó a comercializarse el misoprostol bajo el nombre de Cytotec® para el tratamiento de las úlceras pépticas ocasionadas por los AINES salvo en el embarazo porque podían producir aborto(97, 98).

Así mismo, está documentado que en la década de los 80 en muchos países sudamericanos, utilizaron el efecto (secundario) del Cytotec® sobre el útero para venderlo como una droga que podría ser efectiva para “provocar la menstruación” en casos de amenorrea. El conocimiento de su efectividad para inducir abortos se difundió rápidamente en la población, y a fines de la década, una elevada proporción de los abortos clandestinos eran inducidos con misoprostol (99).

Aunque haya indicios correlacionando el aumento de su utilización con la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al aborto (100), la comercialización del producto sufrió interrupciones, influenciada por la prensa y los propios profesionales contrarios al aborto, resultando en una falta de utilización en la década de los 90. Esto llevó a la aparición de un importante mercado negro (101).

Su evidente capacidad de provocar contracciones uterinas estimuló a que se evaluase su utilización para la inducción del parto con feto vivo o para la interrupción precoz del embarazo aprovechando sus características de ser barato, y estable a temperatura ambiente. Desde entonces muchos especialistas comenzaron a apreciar la ventaja de disponer de una prostaglandina accesible y fácil de manipular, que permitía tener mayor éxito en

las inducciones de parto con cuello inmaduro (102).

La facilidad con que el misoprostol puede provocar abortos, ha llevado a la compañía que lo produce y a los organismos oficiales, a ser cautos a la hora de su introducción, y por ello, a pesar de la existencia de evidencia que avala su uso en ginecología, la compañía farmacéutica que lo produce advierte de los riesgos de su uso en mujeres embarazadas (103). Este es el motivo por el que el Cytotec®, la primera forma comercial y la más ampliamente distribuida, permanece sin indicación para su uso en ginecología en su ficha técnica. La falta de dicha indicación ha ocasionado una serie de problemas, como la desconfianza por parte de las autoridades sanitarias, la falta de una estrategia coordinada de marketing y, quizás, la más importante, la confusión acerca de la correcta dosificación.

Algunos autores consideran que la falta de licencia para su uso en ginecología no se corresponde con que sea poco eficaz o inseguro, sino que se trata de un problema económico al no ser coste-efectivo para la compañía farmacéutica el cambio de su ficha técnica(104).

Para que un medicamento sea aprobado para una indicación concreta, deben presentarse numerosas evidencias científicas a los organismos oficiales. Si con su uso, como en el caso del misoprostol, salen a la luz nuevas posibilidades, se deben presentar de nuevo estudios que avalen las nuevas indicaciones. Por tanto, aunque los médicos normalmente prescriben de acuerdo a las indicaciones con licencia, no están obligados a ello, prescribiendo en ocasiones fuera de las indicaciones oficialmente reconocidas (105).

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio (106), regula la disponibilidad de medicamentos en tres situaciones especiales: uso compasivo de medicamentos en investigación, uso de medicamentos extranjeros y no disponibles en España por motivos de índole empresarial o de mercado y uso de medicamentos en condiciones diferentes a las recogidas en su ficha técnica (*uso off label*).

En nuestro medio como en el resto de los países desarrollados, las agencias del medicamento solamente han aprobado el uso del misoprostol para la prevención de la úlcera gástrica, por lo que su uso para otros fines está sujeto a una problemática legal. Por ahora no ha sido autorizado para la maduración del cuello uterino en abortos espontáneos previa a su evacuación, ni para el tratamiento médico del aborto espontáneo, por lo que para estos casos, si se utiliza, hay que hacerlo como medicamento de uso “off- label”; su utilización fuera de la ficha técnica en estas indicaciones ya ha sido autorizado por la OMS en la lista modelo de medicinas esenciales, basándose en una gran experiencia médica. Sin embargo es importante y necesario seguir trabajando en esta línea para precisar mejor las aplicaciones del misoprostol en muchas áreas.

La utilización del misoprostol como tratamiento para el aborto espontáneo, deberá realizarse según el procedimiento que figure en el 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 misoprostol, la notificación de sospechas de reacciones adversas y respetar el protocolo asistencial del centro sanitario y las restricciones que se hayan establecido a su dispensación. Este Real Decreto informa también que no es necesario 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 (106).

Son múltiples los estudios a lo largo de los años que han mostrado que el tratamiento médico con misoprostol es una alternativa segura, efectiva y aceptable para el tratamiento del aborto, sin embargo las dosis y la vía de administración son variable según los diferentes estudios. Por lo tanto en el año 2007 la OMS convocó en Bellagio a un grupo de expertos para consensuar sobre la dosis óptima de misoprostol (The Bellagio Expert Group) en el tratamiento del aborto, la interrupción de la gestación, muerte fetal intraútero, inducción del parto, hemorragia postparto y preparación cervical previo a instrumentación. En la pérdida gestacional menor a las 12 semanas se establecen las siguientes recomendaciones: (Tabla 1).

Tabla 1 Recomendaciones de dosificación de misoprostol del grupo de Bellagio en la pérdida gestacional temprana (107).

Indicación	Dosis	Observaciones
Interrupción gestación (0-12 semanas)	800µg vaginal/12-horas	Mejor usar 48 horas tras 200 mg. mifepristona
Aborto espontáneo (0-12 semanas)	800µg vaginal/ 3-horas o 600µg sublingual/3-horas	Administrar 2 dosis y dejar actuar 1-2 semanas (salvo hemorragia importante o infección)
Aborto incompleto (0-12 semanas)	600µg oral (dosis única)	Dejar actuar 2 semanas (salvo hemorragia importante o infección)

Fuente: Weeks A, Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Dec; 99 Suppl 2:S156-9.

La Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios ha aprobado recientemente 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. Ello no ha sido obstáculo para su utilización fuera de indicación (*“off-label”*) en el tratamiento médico del aborto.

En definitiva, como se ha visto, el misoprostol se puede utilizar en muchas situaciones en la práctica de la Obstetricia y Ginecología y su utilización fuera de la ficha técnica en varias de estas indicaciones ya ha sido autorizado por la OMS en la lista modelo de medicinas esenciales, amparados y basándose en una gran evidencia científica disponible. De hecho es considerado como uno de los fármacos que más vidas puede salvar evitando la mortalidad materna (108-110) .

Efectividad de misoprostol como tratamiento médico del aborto según la evidencia científica.

El tratamiento tradicional del aborto espontáneo ha sido el legrado y este manejo no está exento de complicaciones y lleva consigo un alto coste económico, sanitario, social, familiar y laboral de las pacientes. Estas circunstancias han motivado la búsqueda de otras alternativas con similar eficacia, menores riesgos, coste reducido y mayor confort para las pacientes.

Por este motivo se han realizado múltiples estudios a lo largo de los años que han mostrado que el tratamiento médico es una alternativa segura, efectiva y aceptable para el tratamiento del aborto espontáneo incluyendo el aborto incompleto, la gestación anembrionada y el aborto diferido en mujeres de 12 semanas o menos de gestación y como se ha expuesto anteriormente, el misoprostol, posee numerosas ventajas frente a otras prostaglandinas: al ser un análogo E1 que no tiene efecto sobre los bronquios o los vasos sanguíneos; se puede almacenar a temperatura ambiente durante años; se administra por diferentes vías (oral, vaginal, sublingual o rectal); es barato; y los efectos secundarios más destacables son leves, autolimitados y dosis-dependientes (50).

Desde el primer estudio publicado en 1993 acerca del uso del misoprostol en el tratamiento del aborto incompleto (111), múltiples investigaciones se han llevado a cabo, para definir un protocolo uniforme como rutina a ser adoptada en los casos de aborto diferido.

A continuación se expone un resumen de algunos estudios sobre la dosis, vías de administración y efectividad del tratamiento médico con misoprostol en el aborto espontáneo precoz (Tabla 2):

Tabla 2 Resumen de los principales estudios que evalúan regímenes terapéuticos con misoprostol en el tratamiento del aborto precoz.

Estudio	Año	N	Dosis tratamiento (Misoprostol)	Efectividad
De Jonge y cols.(112)	1995	50	400 µg oral, dosis única	13%
Chung y cols.(113)	1995	141	400 µg oral cada 4 horas. 3 dosis	88/141 (62%)
Herabutya Y, Y cols. (114)	1997	43	200 µg vaginal, dosis única	83%
Creinin M, y cols. (88)	1997	20	400 µg oral u 800 µg vaginal	25% oral; 88% vaginal
Zalanyi S, y cols. (115)	1998	25	200 µg vaginal hasta completar 800 µg	88%
Chung TK, y cols. (91)	1999	321	400 µg oral para un máximo de 3 dosis	50%
Demetroulis C, y cols. (54)	2001	80	800 µg vaginal o legrado	Aborto diferido (77%). Aborto incompleto (93%). Legrados 40/40 (100%)
Wood SL, y cols.(87)	2002	25	800 µg, se repitió la dosis a las 24 horas cuando fue necesario	80%
Tang OS, y cols.(116)	2003	80	600 µg vaginal o 600 µg sublingual	87,5%
Al Inizi SA, y cols.(117)	2003	27	400 µg vaginal cada 12 horas para un máximo de 4 dosis	70%
Davis AR, y cols. (118)	2004	80	800 µg vaginal, dosis única	62/80 (85%)
Ngoc y cols. (119)	2004	200	800 µg oral (101) o vaginal (99).	Oral (89%) / Vaginal (92.9%)
Murchison A, y cols.(120)	2004	44	800 µg vaginal, segunda dosis a las 24 horas cuando fue necesario	78%
Graziosi GC, y cols.(121)	2004	79	800 µg vaginal, segunda dosis a las 24 horas cuando fue necesario	53%
Gilles JM,y cols. (122)	2004	80	800 µg, segunda dosis a las 24 horas cuando fue necesario	85%
Reynolds y cols. (123)	2005	44	600 µg vaginal cada 4 horas. Máximo 3 dosis.	38/44 (86%)
Kovavisarach E, y cols. (124)	2005	114	600 µg u 800 µg vaginal	46%600 µg; 68% 800 µg
Sifakis S, y cols.(125)	2005	108	400 µg vaginal cada 4 horas para un máximo de 1.200 µg	91%
Zhang y cols. (6)	2005	652	800 µg vaginal el primer día (que se repite en el día 3 si persiste vesícula gestacional) vs tratamiento quirúrgico (57% manual, 43% por aspiración)	Misoprostol: 412/488 (84%); 346/488 (71%) Tratamiento quirúrgico: 143/148 (97%)
Tang OS, y cols.(126)	2006	180	600 µg sublingual cada 3 horas para un máximo de 1.800 µg	92%
Sharma D, y cols. (127)	2007	50	600 µg sublingual cada 3 horas para un máximo de 1.800 µg	86%
Diop A, y cols.(128)	2009	150	(Tratamiento del aborto incompleto) 600 µg oral; 400 µg Sublingual	94.6% oral 94.5% sublingual
Gippini I, y cols. (4)	2012	109	600 µg intravaginal vs tratamiento quirúrgico	84,8% con tratamiento medico

Por otra parte el diagnóstico de aborto espontáneo no siempre es bien definido y no se aportan datos respecto al sangrado, la exploración del cérvix o la ecografía, por lo que es difícil comparar estudios. La efectividad del tratamiento médico con misoprostol varía entre el 13 y el 95% y esto se debe a múltiples factores como el tamaño de la vesícula, el seguimiento con ecografía, la vía de administración, el número de dosis y el intervalo en el que se realiza el control (129).

La eficacia del misoprostol frente al legrado se ha demostrado en múltiples estudios. En primer lugar cabe destacar el de Zhang y cols., realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 652 paciente donde se demostró la eficacia del misoprostol como tratamiento para pacientes diagnosticadas de aborto diferido, incompleto o inevitable, que fueron asignadas de forma randomizada (3:1) a recibir 800 µg de misoprostol vaginal o a someterse a legrado por aspiración (6). En las pacientes sometidas a tratamiento médico, la expulsión fue completa en el 71% de los casos en el día 3 y en el 84% en el octavo día. La tasa de éxito no dependía de la edad gestacional, pero fue menor en los casos de aborto diferido comparado con aborto incompleto o inevitable (81 vs 93%).

En el mismo orden de importancia destaca la revisión en la base de Cochrane realizada por Neilson y cols., en la cual se incluyeron 20 ensayos clínicos con los cuales se pretendía evaluar la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos en el aborto espontaneo del primer trimestre en términos de éxito, complicaciones graves, evacuación quirúrgica imprevista adicional, transfusión de sangre, hemorragia, pérdida de sangre, anemia, días de sangrado, el alivio del dolor , infección pélvica, lesión cervical, trastornos digestivos, trastornos hipertensivos, la duración de la estancia en el hospital, efectos psicológicos, la fertilidad posterior, opiniones de las mujeres de las opciones de tratamiento. La evidencia disponible sugiere que los tratamientos médicos, con el misoprostol y el tratamiento expectante son alternativas aceptables a la evacuación quirúrgica de rutina dada la disponibilidad de recursos de los servicios de salud y por tanto a las mujeres que experimentan un aborto espontaneo por debajo de las 12 semanas se les

debe ofrecer una elección informada (7).

Así mismo, se ha objetivado que el tratamiento expectante o el tratamiento médico, no incrementan el riesgo de infección comparándolo con el tratamiento quirúrgico (50). En cuanto al sangrado, éste es de mayor cuantía y prolongado en el caso del tratamiento con misoprostol cuando se compara con el legrado (130). Sobre la fertilidad, no hay evidencia de que los tratamientos no quirúrgicos influyan negativamente en la fertilidad posterior (92, 131). El misoprostol acorta el tiempo de expulsión en casos de aborto diferido si se compara con placebo (7).

En cuanto a la vía de administración, otro estudio comparó 800 µg por vía oral y por vía vaginal, sin encontrar diferencias en la eficacia, pero con un intervalo de tiempo mayor hasta la expulsión en los casos en los que se administró por vía oral(119). La vía sublingual presenta una eficacia equivalente a la vaginal a la hora de inducir un aborto completo, pero produce mayor tasa de diarrea (116).

En lo referente a la dosis de misoprostol, el grupo de Bellagio sugirió dosis de 800 µg vía vaginal o 600 µg sublingual, dosis que se repetiría 2 veces en intervalos de 3 horas en caso de precisarse(107, 131). Se recomiendan dosis menores (dosis única oral de 600 µg o sublingual de 400 µg) en casos de aborto incompleto (132).

También se ha utilizado una combinación de mifepristona antagonista de la progesterona y misoprostol (400 µg vía oral). Debido a la baja concentración de progesterona en las mujeres con gestaciones anormales (133), el valor de añadir un antagonista de la progesterona es cuestionable y encarece el tratamiento. Esta hipótesis se sustenta en estudios que demuestran que la tasa de éxitos en el tratamiento del aborto diferido precoz es similar tanto si se usa misoprostol sólo como en combinación con mifepristona (134).

En lo referente al dolor en las pacientes que reciben el tratamiento médico, se debe aconsejar la toma de analgésicos para controlar el dolor, lo

ideal sería el uso de antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno u opioides (70).

Un estudio multicéntrico comparó la eficacia, la aceptabilidad, y la seguridad de 800 µg de misoprostol administrados por vía vaginal en pacientes con cicatrices uterinas previas (cesárea o miomectomía) (n=78) en comparación con la ausencia de las mismas (n=410) en caso de abortos del primer trimestre, no hallando diferencias significativas entre ambos grupos. No se dio ningún caso de rotura uterina(135).

Son pocos los estudios que evalúan la opinión y satisfacción de las mujeres que reciben los diferentes tipos de tratamiento para el aborto espontáneo. Zhang y cols. en su ensayo controlado aleatorio multicéntrico prospectivo en 652 mujeres, les pidió completar un registro diario de los síntomas experimentados las dos semanas posteriores al tratamiento. Conjuntamente completaron cuestionarios que evaluaban la calidad de vida, la depresión, el estrés y la aceptabilidad del tratamiento. Aunque se observaron algunas diferencias de las medidas individuales, en general no hubo diferencia significativa en las puntuaciones medias de la calidad de vida, estrés y depresión, a pesar de que el misoprostol por vía vaginal se asoció con niveles más altos de dolor que la cirugía. Por otra parte la aceptabilidad general del tratamiento fue similar en ambos grupos (6, 7).

Según la revisión de la base Cochrane realizada por Neilson y cols., en diferentes estudios donde se evalúa el grado de satisfacción de las pacientes sometidas a tratamiento médico y quirúrgico en el aborto espontáneo precoz, no se identificaron diferencias en la satisfacción de las mujeres entre el misoprostol y la cirugía cuando se expresa por si estaban satisfechas o no. Las mujeres estaban muy satisfechas en general; la satisfacción con misoprostol varió de 91% a 99% entre los estudios y la satisfacción con la cirugía varió de 95% a 100% (7).

En cuanto a los estudios de evaluación económica destaca el de Raush

M y cols., un estudio sobre el análisis de la relación costo-eficacia del manejo quirúrgico versus médico de la pérdida precoz del embarazo, ha demostrado que de las terapias estudiadas, si bien la cirugía es el tratamiento más eficaz aunque más costoso para el manejo de la pérdida precoz del embarazo en el primer trimestre, en algunas circunstancias otras terapias son más indicadas. Demuestra que la terapia médica (misoprostol) es un tratamiento con una buena relación costo-eficacia en términos generales para el manejo de la pérdida precoz del embarazo, el manejo médico se hace a la vez menos costoso y más eficaz en el caso de un aborto incompleto o inevitable, así como cuando el deseo de la paciente de evitar la cirugía es muy grande (136).

EVALUACIÓN ECONÓMICA/ ANÁLISIS DE COSTE EFECTIVIDAD

Tradicionalmente, las decisiones clínicas se han basado en los resultados de eficacia de los ensayos clínicos.

En la actualidad y de una forma creciente a nivel mundial, los profesionales de la salud utilizan otras técnicas como las evaluaciones económicas para completar y mejorar el complicado proceso de toma de decisiones dentro del sistema sanitario. Por ese motivo y debido a que en distintas revisiones de estudios publicados se han demostrado carencias, tanto en la calidad de los trabajos realizados con estas técnicas como en el estilo de sus informes, la capacidad de valorar la calidad de las evaluaciones farmacológicas desempeña un papel cada vez más importante en el amplio concepto del asesoramiento tecnológico sobre la salud (137, 138).

En este sentido el análisis económico representa un valioso mecanismo que mejora la eficiencia de los procesos de distribución presupuestaria entre los distintos niveles de atención en salud.

A nivel mundial países como Australia, Canadá e Inglaterra han integrado por muchos años la metodología económica como pilar fundamental en la toma de decisiones en salud e inclusive han creado organismos

gubernamentales que regulan y aconsejan la adopción de nuevas tecnologías o medicamentos basados en criterios de costo-efectividad (139).

Por otro lado, el análisis de coste-efectividad (ACE) es la técnica de evaluación más utilizada en farmacoeconomía para la comparación de distintas estrategias alternativas de intervención terapéutica y se encuentran entre los criterios requeridos por el NICE (National Institute for Clinical Excellence) para recomendar un tratamiento.

La evaluación de Tecnologías Sanitarias, aparece como respuesta a un triple problema que se presenta en la mayor parte de los países desarrollados:

- La preocupación por el gasto sanitario
- Variabilidad inexplicada de la práctica clínica.
- Poca información sobre los resultados finales y globales de la utilización de muchas tecnologías médicas y su contribución relativa a la mejora de la salud de la población, expresada esta en términos de supervivencia o mejoría en la mortalidad, aumento de la calidad de vida y/o de la capacidad funcional.

Puede ser objeto de evaluación cualquier medicamento, procedimiento diagnóstico o terapéutico, sistema u organización a través de los que se pretende proporcionar atención sanitaria a los pacientes reales o potenciales.

En cada uno de ellos pueden considerarse uno o varios aspectos que a continuación se exponen:

- **Seguridad:** medida o evaluación del nivel de daño inducido por la aplicación de la tecnología en cuestión. Para que el balance riesgo/beneficio sea positivo para el paciente, el nivel de riesgo debe ser, primero, evaluado y conocido y, después, aceptable.
- **Eficacia:** Medida o evaluación del nivel del logro alcanzado respecto del objetivo pretendido, en condiciones ideales o de laboratorio.
- **Efectividad:** Medida o evaluación del nivel de logro alcanzado en relación con el objetivo pretendido en condiciones

habituales de uso de la tecnología en cuestión. Puede ocurrir, y de hecho ocurre, que tecnologías que se han mostrado eficaces, han resultado poco efectivas cuando se han generalizado.

- **Utilidad:** Medida o evaluación del grado en que una tecnología contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes a efectos de la condición clínica a la que la tecnología en cuestión se dirige.
- **Eficiencia** o evaluación económica de las tecnologías médicas. Se ha convertido en un imperativo ético y práctico para los sistemas de salud y los profesionales que en ellos trabajan.

Existen diversos tipos de evaluaciones económicas en salud, sin embargo, todas deben comparar al menos dos alternativas de intervención en términos de sus costos y efectividad. Los beneficios y costos a considerar en dicha comparación dependerán de la perspectiva de análisis que adopte el investigador. Las perspectivas que se reportan con mayor frecuencia en la literatura son las de la sociedad, del sistema de salud o del paciente. La elección de la perspectiva de análisis constituye un elemento crucial en el diseño de una evaluación económica y que en parte explica la existencia de discrepancias con respecto a la disposición de financiar distintas intervenciones preventivas o curativas (140, 141).

El término costo-efectividad se tiende a utilizar a veces de forma genérica para referirse a cualquier tipo de evaluación económica hecha en salud, sin embargo, desde un punto de vista técnico, existen cuatro tipos principales: análisis de costo-minimización, análisis costo-efectividad, análisis costo-utilidad y análisis costo-beneficio. Si bien todos estos análisis emplean una metodología similar en la estimación de costos, se diferencian en el método utilizado para estimar los beneficios (142):

Análisis de costo-minimización (ACM) compara exclusivamente los costos de dos intervenciones alternativas bajo el supuesto que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente. Un ejemplo clásico es la comparación entre la hospitalización de pacientes con enfermedades crónicas estables en

hospitales versus hospitalización domiciliaria. La evidencia del grado similitud en términos de efectividad puede provenir de datos primarios del mismo estudio o secundarios provenientes de un meta-análisis. En la práctica existen pocos ACM dada la dificultad de que dos intervenciones provean exactamente los mismos beneficios (143).

Análisis de costo-efectividad (ACE) los beneficios de las estrategias a evaluar no son equivalentes y son medidos en unidades naturales de morbilidad, mortalidad o calidad de vida. Dentro de las unidades más frecuentemente utilizadas están las muertes evitadas, los años de vida ganados, cambios en unidades de presión arterial o colesterol, cambios en escalas de dolor o cambios en escalas de calidad de vida relacionada con la salud (143, 144).

Análisis de costo-utilidad (ACU) es multidimensional ya que considera como beneficio una unidad común que considera tanto la calidad de vida como la cantidad o largo de vida obtenida como consecuencia de una intervención. Esta característica permite comparar entre sí, distintas intervenciones para distintos problemas de salud. Las unidades más conocidas y utilizadas para medir beneficios en los ACU son los años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs), los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) y los años saludables equivalentes (HYE) (145).

Análisis de costo-beneficio (ACB) requieren que las consecuencias de la intervención a evaluar sean expresadas en términos monetarios, lo que permite al analista hacer comparaciones directas entre distintas alternativas por medio de la ganancia monetaria neta o razón de costo-beneficio. El hecho que tanto los beneficios como los costos estén expresados en una misma unidad facilita que los resultados finales sean analizados no sólo en el ámbito de la salud, sino que también en comparación a otros programas de impacto social como es el caso de la educación o el transporte público (145).

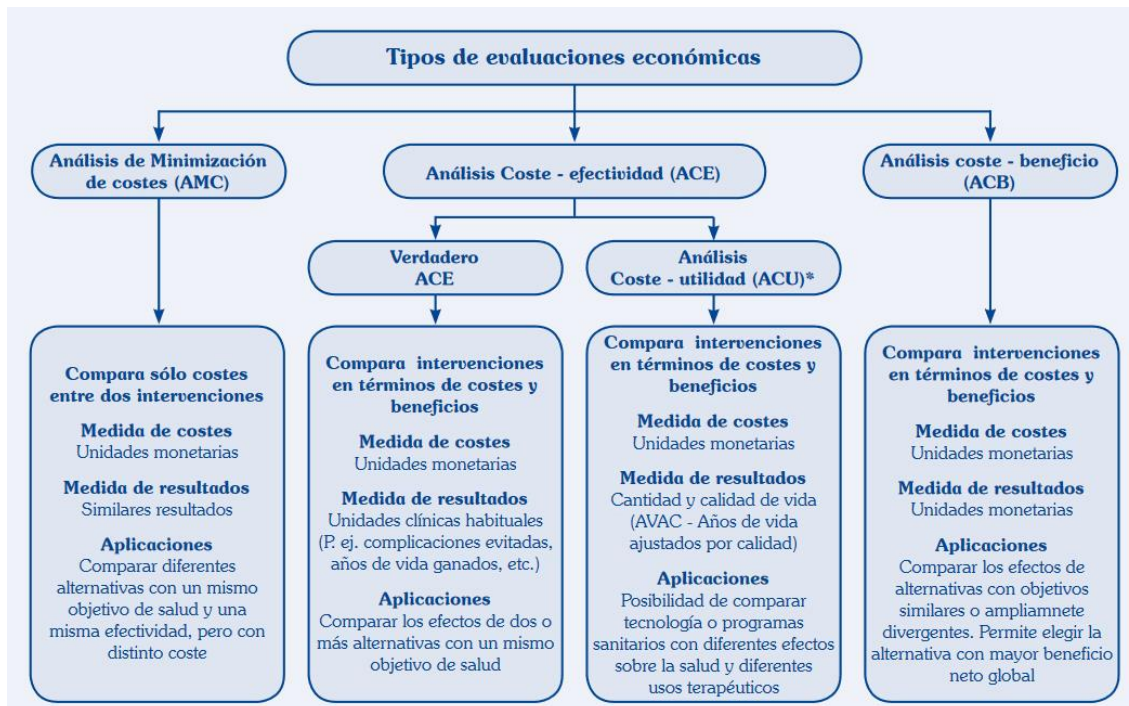


Figura 2 Tipos de evaluaciones económicas. Fuente: Fraga Fuentes MD. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha, 2014

El análisis de coste-efectividad es una técnica de evaluación económica que trata de comparar el coste y el efecto clínico de 2 o más intervenciones alternativas, potencialmente competidoras y, en general, mutuamente excluyentes, para determinar cuál de ellas es mejor desde un punto de vista económico y clínico.

La técnica de evaluación económica elegida depende de la naturaleza de los beneficios que se van a estudiar. En el caso del ACE, los beneficios se expresan en términos no monetarios relacionados con los efectos de las alternativas terapéuticas en la salud, y pueden ser expresados como el porcentaje de curación, el porcentaje de pacientes que alcanza un determinado objetivo terapéutico, los años de vida ganados, etc., mientras que en un análisis de coste-utilidad (ACU) o en un análisis de coste—beneficio (ACB) dichos beneficios se expresan, respectivamente, en años de vida saludable ganados u otras utilidades y beneficios monetarios.

En cualquier evaluación económica, el tipo de técnica utilizada y las

razones por las cuales se ha elegido tienen que estar claramente especificadas. Además de ello, hay distintos puntos clave que forman parte de la estructura intrínseca de dichas evaluaciones y, en concreto, de los ACE. Estos puntos son la perspectiva, la selección de alternativas, los costes, las fuentes de efectividad, el horizonte temporal, el planteamiento del árbol de decisiones, la interpretación de los resultados, el análisis de sensibilidad y las limitaciones del análisis.

La evaluación económica de un tratamiento tendrá sentido únicamente si las alternativas terapéuticas utilizadas como comparador son legítimas, es decir, si pertenecen a la misma indicación y se encuentran entre las más efectivas de las actualmente disponibles. En la práctica, el comparador tiende a ser la alternativa terapéutica más usada en la indicación para la cual se lleva a cabo la evaluación (146).

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El aborto espontáneo de primer trimestre ocurre en el 15% de los embarazos diagnosticados. Se estima que una de cada cuatro mujeres tendrá un aborto de primer trimestre a lo largo de su vida. Esta es, por tanto, una entidad clínicamente frecuente y que tiene una repercusión importante no sólo en la vida de la paciente y su pareja, sino también en cuanto al consumo de recursos sanitarios.

A lo largo del último siglo, el tratamiento estándar ha sido la realización de un legrado evacuador en quirófano, bajo sedación. Sin embargo, en los últimos años ha habido grupos de trabajo que han planteado distintos abordajes menos intervencionistas para el tratamiento de esta patología, entre ellos el tratamiento expectante o el tratamiento médico.

El tratamiento médico del aborto del primer trimestre mediante la administración de misoprostol vaginal ha ido adquiriendo cada vez más relevancia, ya que permite una mejor y más rápida evacuación uterina que el tratamiento expectante, con menor tasa de complicaciones.

Teniendo esto en cuenta, en este trabajo nos proponemos investigar la utilidad clínica del tratamiento médico del aborto espontáneo de primer trimestre con misoprostol vaginal comparándolo con el tratamiento quirúrgico mediante legrado evacuador, técnica considerada *gold-standard* para el abordaje de esta entidad hasta el momento actual.

Para ello, nos planteamos los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la utilidad clínica del tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre, en términos de eficacia clínica, tolerancia y coste-eficiencia, comparándolo con el tratamiento quirúrgico mediante legrado evacuador.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar la efectividad del tratamiento con misoprostol vaginal respecto al legrado en términos de evacuación uterina completa.
- Valorar la seguridad del tratamiento médico con misoprostol vaginal teniendo en cuenta la aparición de complicaciones o efectos secundarios de la medicación, respecto al tratamiento quirúrgico.
- Valorar la tolerancia y la satisfacción de las pacientes respecto a este tratamiento, comparándolo con el legrado evacuador.
- Analizar y comparar los costes económicos asociados a cada tipo de tratamiento.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo longitudinal, observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población objetivo.

La población objetivo del estudio está compuesta por todas las pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca con el diagnóstico de aborto espontáneo del primer trimestre y recibieron tratamiento médico o quirúrgico, en el período comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

Población del ensayo.

Es la población objetivo que ha decidido la opción terapéutica del tratamiento médico con misoprostol (MISOFAR®).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO:

Criterios de inclusión para tratamiento médico:

- Gestación única
- Aborto diferido con LCC < 30mm, aborto incompleto con endometrio ≥ 16 mm, gestación anembrionada con saco gestacional de hasta 45mm confirmado por ecografía.
- Hemoglobina (Hb) de base > 9 g/dl.
- Ausencia de coagulopatía conocida.
- Ausencia de contraindicaciones absolutas de uso de prostaglandinas (glaucoma, asma severa, insuficiencia y estenosis mitral, insuficiencia suprarrenal...)
- No antecedentes de alergia o hipersensibilidad al fármaco.

Criterios de exclusión para tratamiento médico:

- Embarazo ectópico y sospecha de enfermedad trofoblástica.
- Embarazo múltiple.
- Presencia de DIU.
- Hemoglobina < 9gr/dl.
- Trombopenia < 100.000 o coagulopatía
- Paciente hemodinámicamente inestable.
- Fiebre, sospecha de endometritis.
- Alergia al misoprostol o alguna prostaglandina.
- Aborto provocado
- Aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante.
- Causas personales.

CRITERIOS DE ÉXITO Y FRACASO DE CADA UNA DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS:

Criterio de éxito del tratamiento médico:

El criterio de éxito del tratamiento médico será el diagnóstico de aborto completo, que se establecerá si al final del proceso (tras una o dos dosis de misoprostol) la paciente presenta un endometrio homogéneo con grosor menor o igual a 15 mm.

Criterio de fracaso del tratamiento médico:

Se considerará fracaso del tratamiento médico si tras la primera o la segunda dosis del tratamiento médico no es posible conseguir evacuación uterina completa y la paciente es sometida a legrado evacuador para lograrla.

Criterio de éxito del tratamiento quirúrgico:

El criterio de éxito del tratamiento quirúrgico será la evacuación uterina completa tras legrado evacuador.

Criterio de fracaso del tratamiento quirúrgico:

Se considerará fracaso del tratamiento quirúrgico si tras realizar un legrado evacuador no es posible conseguir evacuación uterina completa y la paciente requiere un nuevo legrado.

MUESTRA

El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa Epi-Info. Para una población estimada de 6300 partos, con una proporción esperada de abortos del 20%, una precisión o error del 5% y nivel de confianza del 95%, se necesitaría una muestra de 236 pacientes para realizar el estudio.

Se incluyeron de forma consecutiva todas las pacientes diagnosticadas de aborto espontáneo del primer trimestre en el Servicio de Urgencias o Consulta de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Salamanca durante el período de estudio (2013-2015) y que recibieron tratamiento (médico o quirúrgico) cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, en total 547 pacientes.

RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

1. Diagnóstico de aborto espontáneo.

A las gestantes del primer trimestre que acudieron al Servicio de Urgencias con diagnóstico o sospecha de gestación interrumpida se les realizó:

- Anamnesis e historia obstétrica completa.
- Medición de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura.
- Exploración física, inicialmente mediante especuloscopia para valorar la presencia y cuantía del sangrado. Después se completó la exploración con tacto bimanual para conocer posición uterina y grado de permeabilidad del cérvix.
- Examen ecográfico transvaginal para diagnosticar el tipo de aborto.

- Analítica en servicio de urgencias, incluyendo hemograma, coagulación, grupo y Rh, para descartar infección y pautar gammaglobulina anti-D en las pacientes Rh negativas.

2. Inclusión en el estudio.

Una vez realizado el diagnóstico de aborto espontáneo, se procedía a:

1. Valoración de los criterios de inclusión y exclusión del tratamiento médico.
 - Si no los cumplía, no se le ofertaba la posibilidad de tratamiento médico, siendo el legrado el tratamiento establecido.
 - Si los cumplía, se le ofertaron las dos posibilidades de tratamiento (médico y quirúrgico), y la propia paciente elegía la opción terapéutica según sus circunstancias personales.
2. Firma del Consentimiento Informado para el tratamiento elegido.
3. Cumplimentación de la hoja de datos para la inclusión en el estudio (Anexo 1).

3. Protocolos de tratamientos.

Tras el diagnóstico de un aborto espontáneo en el primer trimestre de gestación (diferido, aborto incompleto con restos $\geq 16\text{mm}$ o gestación anembrionada) se le explicaba a la paciente la necesidad de evacuar los restos abortivos, ofreciéndole las dos opciones de tratamiento: el tratamiento quirúrgico mediante legrado evacuador y el tratamiento médico con misoprostol si la paciente cumplía los criterios de inclusión. Se informó detalladamente de cada procedimiento, ventajas e inconvenientes de cada uno y se entregaron los consentimientos informados de ambos tratamientos, así como un documento de información para la mujer con diagnóstico de aborto espontáneo (Anexo 3).

3.1 Tratamiento médico

La medicación empleada fue MISOFAR® (misoprostol) en comprimidos de 200 μg (envases de 4 comprimidos vaginales).

A. Protocolo del tratamiento médico

Tanto el protocolo de tratamiento con misoprostol elaborado para el estudio como los consentimientos informados del mismo fueron valorados y aceptados por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca. (Anexo 2).

Las pacientes que optaron por el tratamiento médico firmaron el consentimiento informado correspondiente que se adjuntaba en su historia clínica.

El protocolo de tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre se dividió en varias etapas:

- Primera etapa (día 1):

Es el día en que la paciente acude por primera vez al Servicio de Urgencias. En esta etapa de protocolo se realiza:

- 1- Anamnesis y exploración ginecológica.
- 2- Ecografía para comprobar que la paciente cumple las condiciones para tratamiento médico.
- 3- Extracción de hemograma, coagulación y grupo sanguíneo con Rh para comprobar criterios de inclusión analíticos y administrar la gamma-globulina anti-D intramuscular en los casos Rh negativos.
- 4- Completados los pasos anteriores, se colocan vía vaginal en fondo de saco posterior, 800 µg de MISOFAR® (4 comprimidos).

Antes de dar el alta a la paciente:

- 5- Se informa de los posibles efectos secundarios de la medicación, entre ellos dolor, náuseas, vómitos o diarrea.
- 6- Se explica que la expulsión de los restos puede ocurrir en horas o días subsiguientes y que puntualmente puede sangrar más que una menstruación normal pero de manera limitada.
- 7- Se recomienda analgesia para minimizar el dolor hipogástrico. La pauta recomendada es paracetamol 1g/8 hr v.o alternando con ibuprofeno 600mg/8 hr o dexketoprofeno trometamol (Enantyum®) 25mg/8h si fuera necesario.
- 8- Se indican cuáles son los signos de alarma por los que deba acudir antes a urgencias sin esperar al control programado.

9- Se cita a la paciente a los 7 días después de haber aplicado la medicación en el Servicio de Urgencias para llevar a cabo la siguiente etapa del tratamiento.

- Segunda etapa (control día 7):

Tiene lugar a la semana después de la medicación. En esta etapa del protocolo se realiza:

- 1- Exploración de la paciente para ver grado de hemorragia y dilatación cervical.
- 2- Ecografía para comprobar evacuación de restos abortivos.
- 3- Se rellena la hoja de recogida de datos/encuesta (Anexo 1) donde se rellenan datos clínicos de la paciente, diagnóstico, tratamiento, efectos secundarios y el éxito del tratamiento. Adicionalmente se realiza una encuesta donde se recogen datos para valorar la presencia o ausencia del dolor, la intensidad en una escala de 0-10, el uso de analgésicos, y el grado de satisfacción. Se le pide a la paciente una calificación global de la satisfacción con el procedimiento recibido en una escala del 1 al 10, teniendo en cuenta aspectos como el trato recibido por parte del personal sanitario, la información recibida sobre las alternativas de tratamiento, el motivo por el cual lo eligió, para a continuación recabar su opinión sobre la nueva utilización del mismo tratamiento en caso de precisarlo, y sobre su recomendación a familiar o amiga en similares circunstancias, así como también el nivel de actividad y días de baja laboral. Cabe destacar que la encuesta se realizó cuando se planteó la realización de este estudio, llevándose a cabo vía telefónica y mucho tiempo después de finalizado el tratamiento.
- 4- Para catalogar el tratamiento médico como exitoso, se tuvo en cuenta la expulsión completa de la vesícula, en los casos que la tuviera, y que los restos abortivos intraútero fueran iguales o menores a 15 mm de espesor en la imagen ecográfica.
- 5- Teniendo en cuenta este criterio de éxito, la actitud a seguir sería la siguiente:
 - Restos ovulares ≤ 15 mm: se considera aborto completo y por tanto éxito de tratamiento. Alta de la paciente con sus recomendaciones.

- Presencia de vesícula gestacional o restos ovulares > 15 mm: Se considera que el tratamiento no fue exitoso y se valora y consensúa con la paciente la administración de una nueva dosis frente a la realización de un legrado.
- 6- Las pacientes que se decidieron por el legrado fueron programadas para la cirugía ese día una vez cumplido al menos 6 horas de ayuno para evitar posibles complicaciones anestésicas. En los casos de cérvix cerrado, se realizó preparación cervical previa a la realización del legrado.
- 7- A las pacientes que decidieron una segunda dosis de tratamiento médico, se les administró una nueva dosis de 800 microgramos del fármaco vía vaginal y se les citó para un nuevo control en ayunas a los 7 días siguientes en el Servicio de Urgencias.

- *Tercera fase o (control día 14):*

Es el que se realiza a la semana de poner la segunda dosis de tratamiento médico por fracaso de la primera. En esta etapa de protocolo se realiza:

- 1- Exploración de la paciente para ver grado de hemorragia y dilatación cervical.
- 2- Ecografía: para comprobar evacuación de restos abortivos.
- 3- Aquellas pacientes que se compruebe que el tratamiento médico no fue exitoso, se les ingresó ese mismo día para la realización de un legrado por fracaso del tratamiento médico.

- *Cuarta etapa (control al mes).*

En esta fase de protocolo, a todas las pacientes en las que fracasó el tratamiento médico y requirieron legrado uterino se realiza:

- 1- Exploración ginecológica.
- 2- Ecografía para valoración endometrial.
- 3- Resultado de anatomía patológica.
- 4- Alta.

B. Actuación de las visitas urgentes fuera de los controles programados

A las pacientes que acudan al servicio de urgencias antes de sus controles programados, se les realiza:

- 1- Valoración del estado general con toma de constantes vitales descartando signos de inestabilidad hemodinámica.
- 2- Anamnesis y exploración ginecológica minuciosa en busca de signos de hemorragia severa y/o infección.
- 3- Ecografía ginecológica para valoración de restos abortivos.
- 4- Analítica completa.
- 5- Se realizó legrado cuando habiendo confirmado la existencia de grosor endometrial >15 mm existían signos de inestabilidad hemodinámica, sospecha de infección, dolor refractario a la analgesia i.v. o por petición expresa de la paciente.
- 6- En el resto de los casos, se dio el alta a la paciente y se esperó nueva valoración en su control programado.

3.2 Tratamiento quirúrgico

En caso de que la paciente optara por el tratamiento quirúrgico como primera opción, debía firmar el consentimiento informado correspondiente (Anexo 4). Si la situación no era urgente (sangrado vaginal abundante que produce inestabilidad hemodinámica o sospecha de infección), debían cumplir un periodo de ayunas de al menos 6 horas para minimizar el riesgo de complicaciones anestésicas.

A. Técnica quirúrgica del legrado

- 1- Valoración ginecológica (especuloscopia, 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.
- 2- Para minimizar el traumatismo que se produce debido a la dilatación mecánica y disminuir el riesgo de perforación uterina se realiza

- maduración cervical con 400 µg de misoprostol previamente humedecidos vía vaginal 2-3 horas antes del procedimiento quirúrgico.
- 3- 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.
 - 4- Preparación del campo quirúrgico: primero se limpia vagina y piel adyacente con un desinfectante, y a continuación se colocan paños estériles en ambas piernas, bajo glúteos y sobre abdomen para delimitar el campo de actuación.
 - 5- Se realiza sondaje vesical con sonda de un solo uso para vaciar vejiga, disminuyendo el riesgo de lesión y facilitando la rectificación del útero.
 - 6- Se expone y se desinfecta el cérvix y se sujeta el labio anterior con una pinza de Pozzi. 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.
 - 7- Se mide la longitud de la cavidad uterina con un histerómetro, mediante movimientos cuidadosos nos hacemos una idea de la amplitud y la forma de la cavidad uterina.
 - 8- 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 se debe dilatar hasta el orificio cervical interno; en cualquier caso no se debe penetrar más de la longitud medida previamente con el histerómetro.
 - 9- Se sostiene la pinza de Pozzi, de modo que nos permita evaluar la resistencia que ofrece el canal, y proceder lentamente a la dilatación. Se sospecha la existencia de una perforación uterina si se produce una repentina pérdida de resistencia durante la dilatación del canal cervical.

- 10-Para realizar un legrado aspirativo, se utiliza una sonda rectal o de Karman de PVC flexible conectada a un aspirador quirúrgico. Mediante este procedimiento se extraen la mayor parte de los restos de forma atraumática.
- 11-Si fuera necesario, se utilizan las pinzas de Winter para conseguir la evacuación uterina.
- 12-Finalmente, se comprueba la vacuidad de la cavidad uterina utilizando una legra roma de forma sistemática, comenzando a las 12 del reloj y legando suavemente 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.
- 13-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. Se envía la muestra para estudio anatomopatológico.

B. Control post-legrado

Se realiza control de constantes, de sangrado vaginal y se comprueba tolerancia oral previa al alta. En caso de dolor se administra paracetamol 1 gr/8h vo. Si no hay ninguna complicación, la paciente es dada de alta a las 12-24 horas del servicio, con control en 1 mes para revisión ecográfica y entrega de resultados de anatomía patológica.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Variables:

Las variables utilizadas para el estudio y la descripción de términos se recogen en el anexo 5.

Recogida de datos

La recogida de datos se ha realizado individualmente en cada paciente, introduciéndolo en una base de datos Access Office 2010[®] Microsoft[®] diseñada previamente.

El análisis de los datos se ha realizado empleando el programa estadístico SPSS Statistics 15.0.

Análisis estadísticos de los datos

Se han empleado pruebas estadísticas descriptivas y analíticas para el análisis estadístico de los datos.

Estadística descriptiva

- Estudio de las variables cualitativas:
 - Mediante porcentajes.
 - Mediante distribución de frecuencias.
- Estudio de las variables cuantitativas:
 - Determinación de medias.
 - Determinación de la desviación estándar.

Estadística analítica o inferencial

Para valorar las posibles asociaciones entre dos o más variables y la intensidad de esa asociación.

Se empleó el test t-Student para comparar dos variables de grupos independientes que siguen una distribución normal. Cuando no se cumple la normalidad, se realizó un contraste de hipótesis mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Se empleó el Análisis de la Varianza (ANOVA) para comparar más de dos grupos de una variable cuantitativa, cuando la variable ha seguido una distribución normal. Cuando no se cumple la normalidad y/o igualdad de la varianza se utilizó el test no paramétrico Kruskal-Wallis.

Se empleó las tablas de contingencia y el test Chi-cuadrado en el caso de la relación entre dos variables cualitativas.

Se consideró la existencia de significación estadística a aquella con $p \leq 0,05$ y se estableció el intervalo de confianza en el 95%.

Estudio de costes

Este estudio fue planteado como un estudio de no-inferioridad, ya que hemos asumido, en base a la literatura publicada, que el tratamiento médico no sería más efectivo que el legrado evacuador, considerado la técnica *gold standard* para el abordaje de esta patología. Para poder considerar al tratamiento médico una alternativa razonable a la cirugía, éste debería obtener al menos un 80% de efectividad, asumiendo un 98% de efectividad del tratamiento quirúrgico, según los estudios publicados (6).

Para comparar los costes de las dos estrategias alternativas de tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre se planteó un estudio de minimización de costes, ya que, en base a nuestros resultados, la efectividad global de ambas estrategias puede considerarse equivalente.

En el análisis de minimización de costes, se han comparado los gastos de un tratamiento con misoprostol frente a los gastos de un tratamiento inicial con legrado y de fracaso del tratamiento médico que requieren legrado.

Se ha estudiado el coste médico por paciente para cada opción de tratamiento:

1. Tratamiento médico exitoso ambulatorio
2. Tratamiento médico con ingreso, sin legrado.
3. Tratamiento médico que requiere legrado por fracaso.
4. Tratamiento quirúrgico con éxito.
5. Tratamiento quirúrgico que requiere relegrado por fracaso.

Los gastos para cada tratamiento se han calculado multiplicando los recursos usados y los precios de unidad de recurso. Aunque en este estudio se han estimado las pérdidas de productividad asociadas a cada intervención, como la baja laboral o la necesidad de reposo domiciliario, para realizar el estudio de costes se han tenido en cuenta únicamente los gastos derivados de las intervenciones médicas (gastos directos).

Los recursos contabilizados incluyen: las visitas necesarias de cada paciente según la técnica empleada, el número de ecografías realizadas, el

misoprostol, la necesidad de legrado, de ingreso, los gastos del examen patológico, la analítica con hemograma y grupo sanguíneo.

Los precios de unidad fueron calculados para todos los recursos médicos contados y expresados en euros. Los gastos directos se han calculado usando los datos de todas las pacientes incluidas en el estudio.

El coste de los procedimientos según los baremos vigentes facilitados por el Departamento de Facturación del Hospital Clínico de Salamanca son los siguientes (Tabla 3):

Tabla 3 Coste de los procedimientos

Procedimiento	Precio (€)
Consulta urgencias(con ecografía)	76,23
Analítica(preoperatorio+ grupo sanguíneo)	15
Misofar® (800µg)	23,40
Legrado(coste medio con gastos hospitalarios)	2300
Anatomía patológica	5
Consulta extra a urgencias	76,23
Consulta programada	76,23
Ingreso desde urgencias	254,11

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

4. RESULTADOS

DATOS GENERALES DE LA MUESTRA.

En la Tabla 4 se muestran los datos de nuestra población estudiada:

Tabla 4 Datos generales de la muestra

Variabes	N (%) Media (Dt)*	Mediana
Edad (años) (N=547)	34,4 (5,6)	35
Edad gestacional (semanas)	9,3 (1,6)	9
CRL (N=373)mm	10,7 (6,7)	9
Gestación previa (N%)	2,2 (1,4) 347(63,4%)	2
Abortos previos. N (%)	0,5 (0,9) 202 (36,9%)	0
Tipo aborto		
A. Diferido	372 (68%)	-
G. Anembrionada	114 (20,8%)	-
A. Incompleto	61 (11,2%)	-
Tipo de tratamiento aplicado		
Médico	348 (63,6%)	-
Legrado	199 (36,4%)	-

(Dt)*Desviación típica

La edad media de las pacientes fue de 34 (\pm 5,6) años, la edad gestacional media fue de 9 (\pm 1,6) semanas, el CRL medio de 10,7 (\pm 6,7) milímetros al diagnóstico.

El 63,4% de las pacientes había tenido al menos una gestación previa y el 36,9% había sido diagnosticado de, al menos, un aborto previo.

En cuanto al tipo de aborto en el estudio, el 68% de las pacientes fueron diagnosticadas de aborto diferido, el 20,8% de gestación anembrionada y el 11,2% de un aborto incompleto.

Respecto al tipo de tratamiento empleado, el 64 % de las pacientes optó por el tratamiento médico como primera opción y un 36% eligieron el tratamiento quirúrgico (legrado uterino). En la figura 2 se muestra la distribución del tratamiento recibido en los 547 abortos diagnosticados durante enero del

2013 a diciembre del 2015 que cumplían los criterios de inclusión para el estudio.

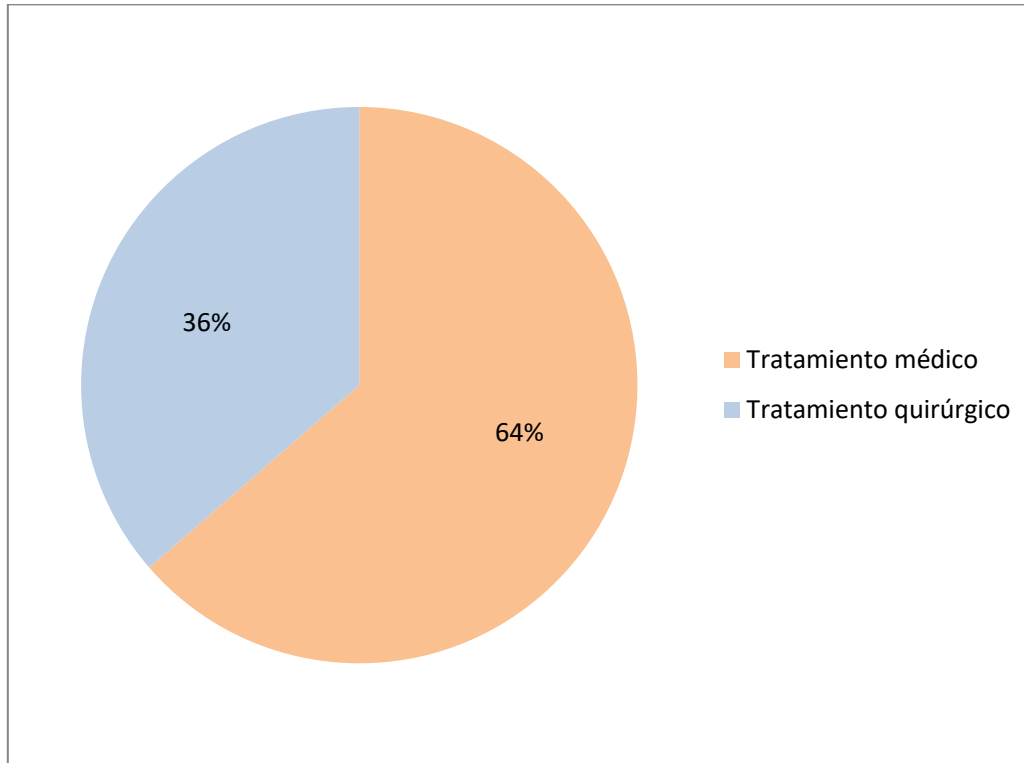


Figura 3 Porcentaje de pacientes en función del tratamiento recibido.

DATOS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO RECIBIDO.

En la tabla 5 se realiza una comparación de las variables utilizadas en los dos grupos de tratamiento:

Comparando las características de ambos grupos de tratamiento (Tabla 5), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad materna, la edad gestacional, el CRL, el número de gestaciones y de abortos previos o el tipo de aborto diagnosticado.

Tabla 5 Datos generales de la muestra en función del tratamiento recibido.

Variables	Misoprostol N= 348 Media/(Dt)	Legrado N= 199 Media/(Dt)	Significación estadística (p<0,05)
Edad (años)	34,6 (5,4)	34 (5,8)	0,26
Gestaciones previas	2,2 (1,4)	2,2 (1,3)	0,93
Abortos previos	0,6 (0,98)	0,6 (0,9)	0,93
Edad gestacional (semanas)*	9,1 (1,6)	9,5(1,6)	0,08
CRL	9,7 (6,1)	11,2 (7,1)	0.06
Tipo aborto	Misoprostol N= 348	Legrado N= 199	Significación estadística (p<0,05)
A. Diferido	223 (64,1%)	149 (74,8%)	0,1
G. Anembrionada	86 (24,7%)	28 (14,1%)	
A. Incompleto	39 (11,2%)	22 (11,1%)	
Motivo de elección de tratamiento	Misoprostol N= 168	Legrado N= 84	
<ul style="list-style-type: none"> • No requería ingreso • No requería anestesia • Facilidad del tratamiento • Quería finalizar en <24h • Miedo al sangrado • Ansiedad 	91 (54,2%) 47 (28%) 30 (17,8%)	58 (69,1%) 18 (21,4%) 8 (9,5%)	

Respecto al motivo por el que las pacientes eligieron un determinado tratamiento (se dispone de este dato en 168 pacientes tratadas con misoprostol y en 84 tratadas con legrado), en el caso del tratamiento médico un 54,2% lo hicieron porque no requería ingreso, un 28% porque no requería anestesia y un 17,8% por facilidad del tratamiento (por ser tratamiento menos agresivo). De las pacientes que optaron por tratamiento quirúrgico: un 69,1% lo eligió porque quería finalizar en menos de 24 horas; un 21,4% por miedo al sangrado y un 9,5% por ansiedad debido a la situación.

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MEDICO:

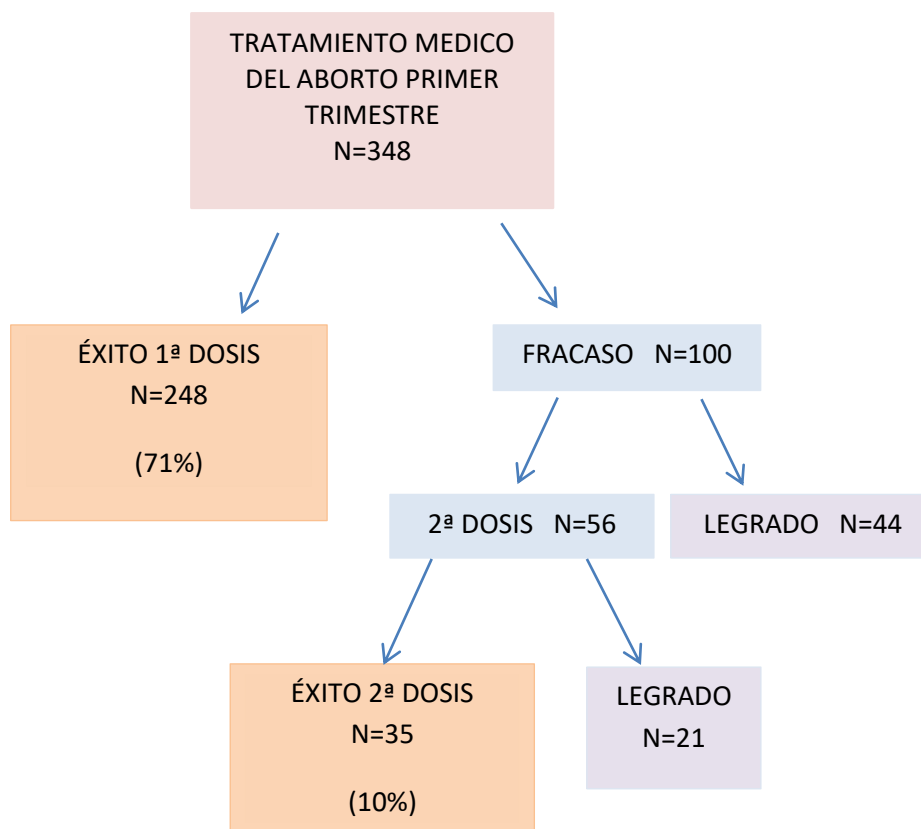


Figura 4 Esquema general de la distribución de la población que recibió tratamiento médico.

EFFECTIVIDAD DE LA PRIMERA DOSIS DE TRATAMIENTO MÉDICO.

La tasa de éxito del tratamiento con una sola dosis de medicación fue del 71,3% (Tabla 6).

Tabla 6 Efectividad del tratamiento con la primera dosis de Misoprostol

	Frecuencia N:348	Porcentaje valido (%)
Aborto completo	248	71,3
Fracaso	100	28,7
Total	348	100,0

De las 100 pacientes en las que fracasó la 1ª dosis de misoprostol, 56 decidieron repetir nueva dosis de tratamiento médico. Las otras 44 rechazaron esta opción y optaron por el tratamiento quirúrgico (Tabla 7).

Tabla 7 Elección de tratamiento en las pacientes con fracaso de 1ª dosis de Misoprostol

	Fracaso 1ª dosis de misoprostol N:100	Porcentaje (%)
Repetir dosis	56	56
Legrado	44	44
Total	100	100

Se realizaron 44 legrados en esta fase del estudio, de los cuales 15 fueron por indicación médica (metrorragia moderada-severa y dolor intenso) y 29 por elección personal de la paciente de no querer seguir con el tratamiento médico (Tabla 8).

Tabla 8 Causa del legrado tras primera dosis de misoprostol

Causa del legrado tras 1ª dosis de misoprostol	Frecuencia N: 44	Porcentaje (%)
Elección personal	29	65,9
Metrorragia	12	27,3
Dolor	3	6,8
Total	44	100

EFFECTIVIDAD DE LA SEGUNDA DOSIS DE TRATAMIENTO MÉDICO

La tasa de éxito para la 2ª dosis de tratamiento médico fue del 62,5%. Se realizó legrado evacuador por fracaso de tratamiento médico en el 37,5% de los casos restantes (Tabla 9).

Tabla 9 Efectividad del tratamiento con la segunda dosis de misoprostol.

	Frecuencia N:56	Porcentaje valido (%)
Aborto completo	35	62,5
Fracaso	21	37,5
Total	56	100,0

NECESIDAD DE INGRESO HOSPITALARIO CON TRATAMIENTO MÉDICO.

De las 348 pacientes que eligieron el tratamiento médico, 8 pacientes necesitaron ingreso (6 en la primera fase y 2 en la segunda) por dolor intenso, metrorragia y/o fiebre, pero en ninguna se tuvo que realizar legrado (Tabla 10).

Tabla 10 Pacientes que ingresaron tras tratamiento médico

Causa del ingreso	Frecuencia N:8	Pacientes que necesitaron legrado
Dolor	4	0
Metrorragia /(1 transfusión)	3	0
Fiebre	1	0
Total	8	0

EFFECTIVIDAD GLOBAL DEL TRATAMIENTO MÉDICO

El éxito global del tratamiento médico en este protocolo de tratamiento médico del aborto fue del 81%. El 71% de las pacientes necesitaron sólo una dosis de tratamiento. La tasa global de legrados por fracaso de tratamiento médico fue del 19% (Figura 5).

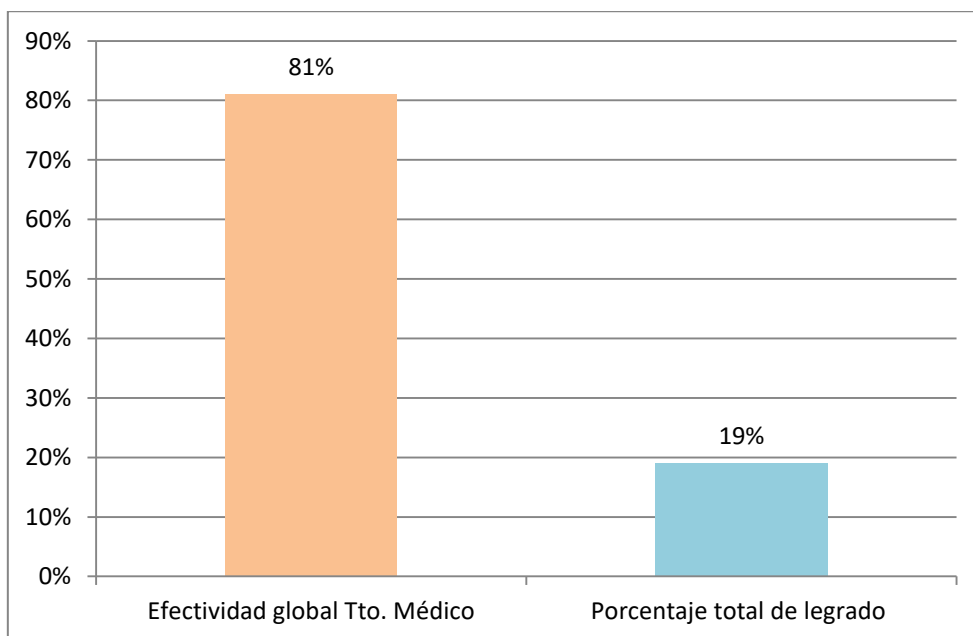


Figura 5 Éxito global del tratamiento médico con misoprostol.

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La efectividad del tratamiento quirúrgico como primera opción de tratamiento fue de 99%, ya que sólo hubo un caso en el que no se completó la evacuación uterina y requirió nuevo legrado (Tabla 11).

Tabla 11 Efectividad del tratamiento quirúrgico en el aborto precoz.

	Frecuencia N:199	Porcentaje valido (%)
Aborto completo	198	99
Fracaso	1	1
Total	199	100,0

EFFECTIVIDAD DE LA PRIMERA DOSIS DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ABORTO.

De las 348 pacientes que eligieron el tratamiento médico, la efectividad de la primera dosis según el tipo de aborto fue del 67% pacientes con diagnóstico de aborto diferido, 68% en las que presentaron una gestación anembrionada y del 100% en las pacientes con diagnóstico de aborto incompleto, no existiendo fracaso en este grupo (Tabla 12).

Tabla 12 Efectividad de la primera dosis del tratamiento médico en función del tipo de aborto

Diagnostico	Aborto completo N:248	Fracaso N:100	Total N:348	Efectividad según el tipo de aborto (%)	Efectividad global (%)
Diferido	150	73	223	67	43
Anembrionada	59	27	86	68	17
Aborto incompleto	39	0	39	100	11
Total	248	100	348		71

EFFECTIVIDAD DE LA SEGUNDA DOSIS DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ABORTO.

De las 100 pacientes en las que fracasó la primera dosis del tratamiento médico, 44 decidieron no repetir una nueva dosis de misoprostol y optaron por un legrado evacuador. Las 56 restantes, decidieron repetir una nueva dosis de tratamiento. La efectividad de la segunda dosis según el tipo de aborto fue del

56% en las pacientes con diagnóstico de aborto diferido y del 80% en las que presentaron una gestación anembrionada (Tabla 13).

Tabla 13 Efectividad de la segunda dosis del tratamiento médico en función del tipo de aborto

Diagnostico	Aborto completo N:35	Fracaso N:21	Total N:56	Efectividad según el tipo de aborto (%)	Efectividad global 2ª dosis (%)	Efectividad global respecto al total tto médico (%)
Diferido	23	18	41	56	41	7
Anembrionada	12	3	15	80	21	3
Total	35	21	56	-	62	10

La efectividad global de la segunda dosis en el total de las pacientes que optaron por repetir el tratamiento médico (N=56) fue del 62% (41% en el caso del aborto diferido y 21% en la gestación anembrionada). Con respecto a la efectividad global respecto al total de las pacientes que optaron por tratamiento médico (N=348), ésta fue del 10% (7% en el caso del aborto diferido y 3% en la gestación anembrionada), lo que sumado a la efectividad global obtenida con la primera dosis (71%) resulta en una efectividad global del 81% del tratamiento médico en nuestro estudio (Tabla 13).

RELACION DEL TAMAÑO EMBRIONARIO Y EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN EL ABORTO DIFERIDO.

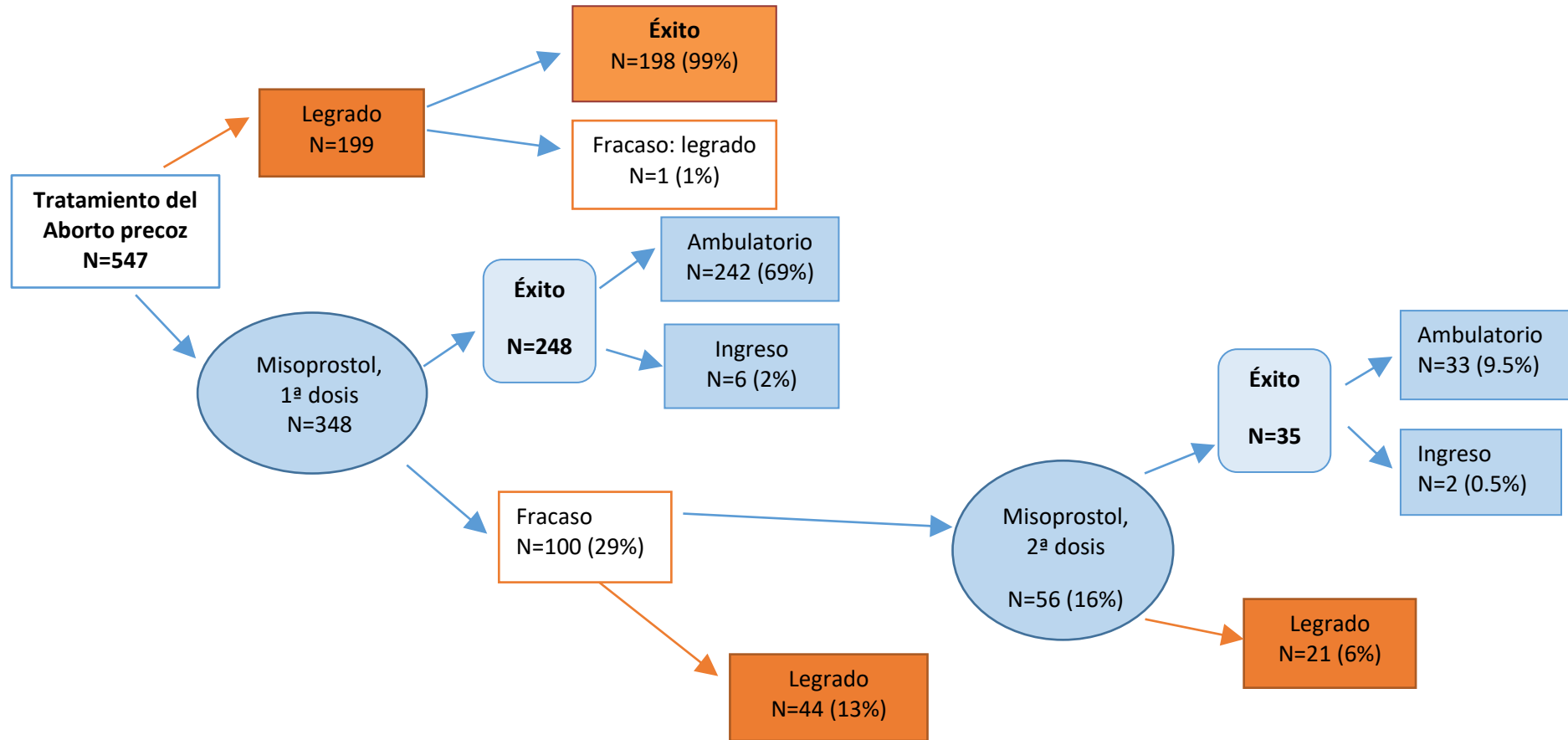
Tabla 14 Relación del tamaño embrionario con la efectividad del tratamiento médico del aborto

	N	Media CRL (mm)	Desviación típica	Mediana	Significación estadística
1ª DOSIS					
Éxito	150	8.75	6.07	6	0.029
Fracaso	73	10.67	6.25	10	
2ª DOSIS					
Éxito	23	8.91	4.89	8	0.74
Fracaso	18	9.44	5.42	8.50	

El tamaño embrionario se relacionó de manera estadísticamente significativa ($p=0.029$) con la efectividad de la primera dosis de misoprostol, ya que se consiguió evacuación uterina completa en las gestaciones con un CRL medio de 8.75 mm, mientras que cuando la media del CRL medio era mayor (10.67 mm) se registró fracaso en la primera dosis.

En la segunda dosis del tratamiento médico, administrada tras el fracaso de la primera, el tamaño embrionario no fue un factor estadísticamente significativo en el éxito o fracaso del tratamiento ($p=0.74$).

Resultados



EFFECTIVIDAD MISOPROSTOL 1ª dosis= 71% (248/348); 2ª dosis= 10% (35/348) - Efectividad global (1ª+2ª dosis)= 81% (283/348)

Figura 6 Representación gráfica de las opciones terapéuticas, con la tasa de éxito y fracaso, de las pacientes del estudio

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO:**APARICIÓN DE COMPLICACIONES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.**

Con respecto a la seguridad de los tratamientos empleados, las complicaciones ambos grupos de tratamiento fueron poco frecuentes. En el grupo de tratamiento médico, la complicación principal fue la hemorragia (15 casos) de los cuales 12 casos necesitaron legrado y 3 casos requirieron ingreso (uno de ellos con transfusión) pero en estos no fue necesario legrado ya que en la exploración ecográfica se objetivo un útero vacío (Tabla 15).

En el grupo de pacientes sometidas a legrado evacuador como primera opción de tratamiento, se dio un caso de persistencia de restos coriales que requirió un segundo legrado.

En ninguno de los dos grupos hubo casos de rotura uterina. Hubo un caso de infección en el grupo de tratamiento médico, que cedió con antibioterapia ambulatoria. La significación estadística respecto a las complicaciones en los dos grupos de tratamiento no pudo calcularse, ya que se tratan de complicaciones diferentes y, por tanto, no comparables.

Tabla 15 - Complicaciones del tratamiento recibido

Complicaciones	Tratamiento	
	Médico	Quirúrgico
Hemorragia	15	0
Resto corial	0	1
Rotura uterina	0	0
Infección	1	0
Total	16	1

APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS EN LAS PACIENTES DEL GRUPO DE TRATAMIENTO MÉDICO.

Dentro de los efectos secundarios del tratamiento médico (se dispone de este dato en 168 pacientes) por orden de frecuencia se objetivó el dolor (59%) y en menor proporción náuseas (32%) y fiebre (1%) que requirió tratamiento antibiótico ambulatorio profiláctico (Figura 7).

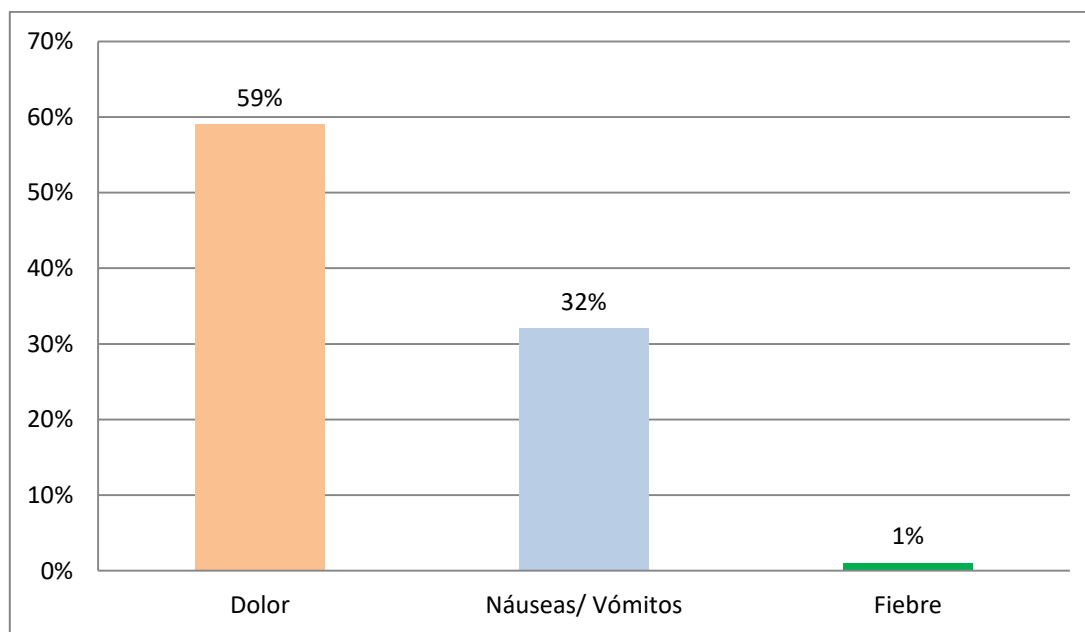


Figura 7 Efectos secundarios del Misoprostol.

VALORACIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.

Para realizar una valoración subjetiva del dolor, se les pidió a las pacientes que le asignaran a éste un valor según una escala numérica del 0 al 10, como se comentó en el apartado de *Material y métodos*. Las pacientes del grupo de tratamiento médico registraron mayores puntuaciones en la escala que las pacientes del grupo del tratamiento quirúrgico, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 16).

Tabla 16 Valoración del dolor en función del tipo de tratamiento

		Tipo de tratamiento		Total	p
		Médico (N:168)	Quirúrgico (N:84)		
Escala del dolor (0-10)	0	66	67	133	0.0001
	2	1	0	1	
	4	3	0	3	
	5	7	3	10	
	6	16	5	21	
	7	42	5	47	
	8	19	3	22	
	9	7	1	8	
	10	7	0	7	
	Total		168	84	

Se calculó la media de la puntuación obtenida en la escala del dolor para ambos grupos. En el caso de las pacientes que realizaron tratamiento médico la media fue de 4,29 ($\pm 3,6$), mientras que para las pacientes sometidas a legrado como primera opción de tratamiento la media fue de 1,35 ($\pm 2,6$), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 17).

Tabla 17 Valoración de la intensidad del dolor según el tipo de tratamiento.

Variable	Misoprostol N (168) Media (Dt)	Legrado N (84) Media (Dt)	Significación estadística
Intensidad del dolor	4,29 ($\pm 3,6$)	1,35 ($\pm 2,6$)	0,003

VALORACIÓN DE LA NECESIDAD DE ANALGESIA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.

En cuanto a la pauta de analgesia en ambos grupos de tratamiento, el uso de analgésicos en dosis pautaada o más de la pautaada en función del dolor experimentado, fue significativamente mayor dentro del grupo de tratamiento médico ($p < 0,007$) (Tabla 18).

Tabla 18 Pauta analgésica en función del tipo de tratamiento

	Analgésica (N: 252)				Total	p
	No precisa	Menos de la pautada	La pautada	Más de la pautada		
Tto. Médico	2	49	115	2	168	0.007
Tto. Quirúrgico	0	10	74	0	84	
Total	2	59	189	2	252	

SATISFACCIÓN:**VALORACIÓN DE LA SATISFACCIÓN DE LAS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.**

Para valorar la satisfacción de las pacientes sobre el tratamiento recibido, se les solicitó que la valoraran en una escala del 0 al 10, siendo el 10 la máxima satisfacción y el 0 la mínima. Se consideró que la paciente estaba muy satisfecha si la puntuación oscilaba entre 9-10, satisfecha entre 6-8, poco satisfecha entre 3-5 e insatisfecha si era menor de 3.

No hubo diferencias en cuanto a la satisfacción entre ambos grupos: la media de valoración fue de 8 ($\pm 0,9$) en las pacientes que optaron por tratamiento médico frente a 8,21 ($\pm 0,6$) en las que se realizó tratamiento quirúrgico ($p = 0,2$) (Tabla 19).

Tabla 19 - Grado de satisfacción de las pacientes en función del tratamiento.

Variable	Misoprostol N (168) Media (Dt)	Legrado N (84) Media (Dt)	Significación estadística
Grado de Satisfacción	8 ($\pm 0,9$)	8,21 ($\pm 0,6$)	0,2

En el siguiente gráfico se representa el grado de satisfacción expresado en porcentajes. En el tratamiento médico, el 76,1% de las pacientes estuvieron satisfechas y el 23,9% muy satisfechas. Con respecto al tratamiento quirúrgico, un 71,4% estuvieron satisfechas y un 28,6% muy satisfechas (Figura 8).

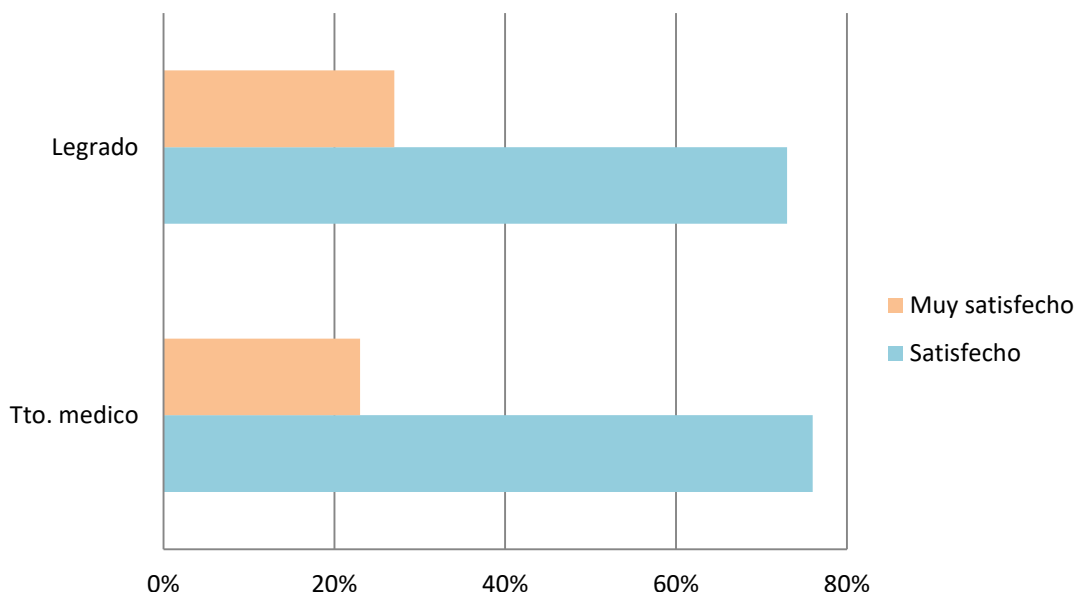


Figura 8 Grado de satisfacción según tipo de tratamiento.

VALORACIÓN DE LA INFORMACIÓN RECIBIDA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.

Otra forma de valorar la satisfacción de la paciente es respecto a la información suministrada por el médico (Tabla 20). No hubo diferencias en ambos grupos de tratamiento. Todas las pacientes de ambos grupos consideraron que la información había sido buena (82% de las pacientes del tratamiento médico y 81% del quirúrgico) o excelente (18 y 19%, respectivamente).

Tabla 20 Valoración de la información suministrada en función del tipo de tratamiento.

Variable	Misoprostol N= 168/(%)	Legrado N= 84/(%)	Significación estadística p(<0,05)
Información del Médico			
Excelente	31(18%)	16(19%)	0,8
Buena	137(82%)	68(81%)	
Mala	0(0%)	0(0%)	

VALORACIÓN DE REPETICIÓN O RECOMENDACIÓN DEL TRATAMIENTO RECIBIDO.

Respecto a la pregunta de si repetiría el tratamiento, no se encontraron diferencias entre ambos grupos: la respuesta fue afirmativa de manera mayoritaria (70% en el grupo de tratamiento médico y 71% en el quirúrgico). Sin embargo, sí las hubo en relación a la pregunta de si recomendaría el tratamiento: las pacientes del grupo del tratamiento quirúrgico recomendarían este tratamiento en mayor proporción (84,5%) que las del grupo de tratamiento médico (76%) (Tabla 21).

Tabla 21 Probabilidad de repetición o recomendación en función del tipo de tratamiento.

Variable	Misoprostol N= 168/(%)	Legrado N= 84/(%)	Significación estadística p(<0,05)
Repetiría el tratamiento			
Seguro que sí	24(14,3%)	4(4,7%)	0,58
Probablemente sí	94(56%)	56(66,7%)	
Probablemente no	50(29,8%)	24(28,6%)	
Recomendaría el tratamiento			
Seguro que si	23(13,8%)	4(4,8%)	0,01
Probablemente si	104(62,2%)	67(79,7%)	
Probablemente no	40(24%)	13(15,5%)	

VALORACIÓN DE LA MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD HABITUAL EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.

Se valoró la modificación del nivel de actividad habitual de las pacientes atribuible al tratamiento, así como la necesidad de baja laboral. En las pacientes que recibieron tratamiento médico, un 73,8 % mantuvieron una actividad normal, un 24,4% necesitaron baja laboral y un 1,8% de las pacientes aunque no trabajaban por cuenta ajena hicieron reposo en casa. Con respecto al tratamiento quirúrgico, un 44,1% mantuvieron una actividad normal, un 52,4% requirieron baja laboral y un 3,5 % de las pacientes, aunque no tenían trabajo, estuvo de reposo en casa. El porcentaje de baja laboral fue mayor en las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico ($p < 0,001$) (Figura 9).

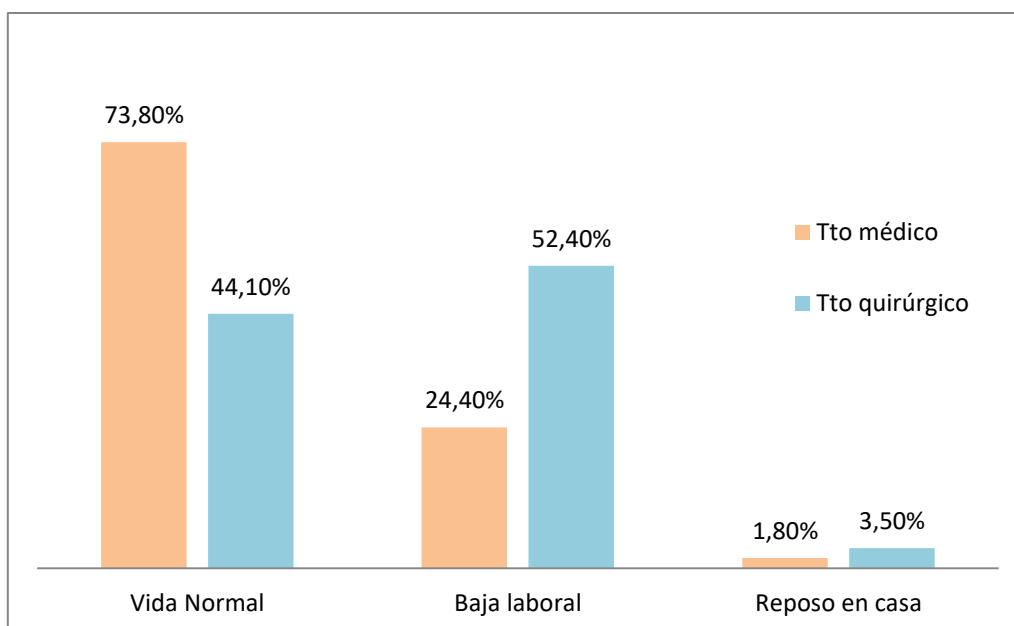


Figura 9 Comparación del nivel de actividad en función del tipo de tratamiento.

También se tuvieron en cuenta los días en que las pacientes no pudieron acudir a su puesto de trabajo a causa del tratamiento del aborto, resultando ser 2,7 ($\pm 1,7$) días de media en el grupo de misoprostol frente a 2,5 ($\pm 1,3$) días en el grupo de legrado (Tabla 22). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 22 Días de baja laboral según el tipo de tratamiento.

Variable	Misoprostol N (168) Media (Dt)	Legrado N (84) Media (Dt)	Significación estadística p (<0,05)
Días de baja	2,7 ($\pm 1,7$)	2,5 ($\pm 1,3$)	0,4

NUMERO DE VISITAS EXTRA A URGENCIAS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.

En cuanto al número de visitas extra a urgencias, fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento médico (19%, respecto a un 2,4% en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico), siendo estos hallazgos estadísticamente significativos ($p < 0,00$) (Tabla 23).

Tabla 23 Visitas extras a urgencias según el tipo de tratamiento.

Visitas extras a urgencias	Tipo de tratamiento		Significación estadística p(<0,05)
	Médico N: 168/(%)	Quirúrgico N: 84/(%)	
0 visita	136(81%)	82(97,6%)	0,001
1-2 visitas extras	32(19%)	2(2,4%)	
Total	168	84	

ESTUDIO DE COSTE ECONOMICO: ESTUDIO DE MINIMIZACIÓN DE COSTES.

Este estudio se planteó como un Estudio de Minimización de Costes, ya que para la valoración de los mismos se tuvieron en cuenta únicamente los costes asociados al proceso médico, tanto ambulatorio como hospitalario.

Los precios asignados para cada procedimiento han sido facilitados por el Departamento de Facturación del Complejo Asistencial de Salamanca.

COSTE MEDIO POR PROCEDIMIENTO.

En este apartado se detallan los costes medios por procedimiento, teniendo en cuenta todas las posibles opciones que se han registrado en el estudio. Estos costes son costes absolutos por procedimiento, es decir, son los costes por paciente en cada situación concreta.

COSTE MEDIO DEL ÉXITO DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO.

El Departamento de Facturación del Complejo Asistencial de Salamanca no pudo detallarnos los costes de este procedimiento, ya que *“Aborto con dilatación y legrado, aspiración o histerotomía”* corresponde al código GRD 381, un GRD quirúrgico que agrupa a pacientes ingresadas por cualquier tipo de aborto a las que se les ha practicado dilatación y legrado, legrado por aspiración o histerotomía. En este GRD los costes están compilados y de manera global se estiman en 2300€, sin que nos hayan podido facilitar el desglose de los mismos (Tabla 24).

Tabla 24 Coste medio del éxito del tratamiento quirúrgico.

Coste medio del tratamiento quirúrgico	Precios en euros (€)
Legrado + Dilatación (incluye todos los gastos hospitalarios)	2300

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL FRACASO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Tras el fracaso del tratamiento quirúrgico, la paciente es sometida a un segundo legrado, por lo tanto a los 2300€ del primer tratamiento, hay que sumar los de un segundo legrado y restar los gastos de la consulta y grupo sanguíneo, por lo que el coste medio de re-tratamiento asciende a 4516,27 € (Tabla 25).

Tabla 25 Coste medio del fracaso del tratamiento quirúrgico con relegrado.

Coste medio del tratamiento quirúrgico	Precios en euros (€)
Legrado + Dilatación (incluye todos los gastos hospitalarios)	2300
Coste medio directo de tto quirúrgico (Se debe restar los gastos de la consulta programada y grupo sanguíneo)	2300-83,73
	2216,27
Total	4516.27

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON ÉXITO EN LA PRIMERA DOSIS.

Se han incluido los costes de los procedimientos llevados a cabo en la primera visita del tratamiento médico. Corresponden a los costes generales en el caso de que el tratamiento médico fuera exitoso con la primera dosis (Tabla 26).

Tabla 26 Coste medio del tratamiento médico (primera visita).

Coste medio de tratamiento médico con éxito en la primera dosis	Precio en euros (€)
Consulta urgencias (con ecografía)	76,23
Analítica (preoperatorio+ grupo sanguíneo)	15
Misofar® (800µg)	23,40
Consulta programada al 7º día (En Urgencias)	76,23
Total	190,86

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON ÉXITO QUE REQUIRIÓ INGRESO (HOSPITALIZACIÓN SIN LEGRADO) TRAS LA PRIMERA DOSIS.

Hubo 8 pacientes del grupo de tratamiento médico que requirieron hospitalización (como se muestra en la tabla 9) de estas, 6 ingresaron tras la primera dosis del tratamiento médico por metrorragia, dolor y fiebre que no necesitó ninguna otra actuación posterior, consiguiéndose la evacuación uterina completa con la primera dosis de misoprostol, por lo que se consideraron éxitos del tratamiento médico. En ningún caso el ingreso hospitalario superó las 24 h, pero este hecho incrementó los costes medios de estas pacientes hasta los 521,20€ (Tabla 27).

Tabla 27 Coste medio del tratamiento médico en la pacientes que requirieron ingreso, sin legrado.

Coste medio de tratamiento médico intrahospitalario (1ªdosis)	Precio en euros (€)
Coste medio de tto médico	190,86
Coste medio de consulta extra	76,23
Coste medio de ingreso desde urgencias	254,11
Total	521,20

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO MÉDICO (PRIMERA DOSIS) CON LEGRADO.

En las pacientes que fracasó el tratamiento médico y necesitaron tratamiento quirúrgico, los gastos del proceso se elevaron. En la estimación de costes de estas pacientes está incluido el coste medio de la primera dosis del tratamiento médico junto con el tratamiento quirúrgico posterior, del que deben descontarse los gastos correspondientes a la consulta programada y el grupo sanguíneo. En estas pacientes el manejo terapéutico supuso un gasto de 2407,13€ (Tabla 28).

Tabla 28 Coste medio de tratamiento quirúrgico tras fracaso del tratamiento médico.

Coste medio de fracaso con tratamiento médico (primera dosis) y legrado	Precio en euros (€)
Coste medio directo de tto médico	190,86
Coste medio directo de tto quirúrgico (Se debe restar los gastos de la consulta programada y grupo sanguíneo)	2300 (-83,73)
	2216,27
Total	2407,13

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO MÉDICO (PRIMERA DOSIS) CON ÉXITO DE LA SEGUNDA DOSIS.

Si tras el fracaso de la primera dosis del tratamiento médico la paciente acepta una segunda dosis de misoprostol, a los 190,86 € del primer tratamiento médico, hay que sumarle el coste de la consulta programada al 14º día en urgencias y los 4 comprimidos de misoprostol, por lo que el coste medio de re-tratamiento es de 290,49 € (Tabla 29).

Tabla 29 Coste medio de la segunda dosis tratamiento médico tras fracaso de la primera dosis.

Coste medio segunda dosis tratamiento médico	Precio en euros (€)
Coste medio de tto médico (1ª visita)	190,86
Consulta programada al 14º día (En Urgencias)	76,23
Misofar® (800µg)	23,40
Total	290,49

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO MÉDICO QUE REQUIRIÓ INGRESO (HOSPITALIZACIÓN SIN LEGRADO) TRAS LA SEGUNDA DOSIS

Tras la segunda dosis de misoprostol, 2 pacientes necesitaron hospitalización por metrorragia que no necesitó ninguna otra actuación posterior, consiguiéndose la evacuación uterina completa con la segunda dosis de tratamiento médico, por lo que se consideraron éxitos del mismo. Al igual que en el caso anterior, ningún ingreso hospitalario superó las 24 horas, pero este hecho incrementó los costes medios de estas pacientes en 620,83€ (Tabla 30).

Tabla 30 Coste medio del tratamiento médico en las pacientes que requirieron ingreso, sin legrado, tras segunda dosis de misoprostol.

Coste medio de tratamiento médico intrahospitalario (2ª dosis)	Precio en euros (€)
Coste medio de tto médico (2da dosis)	290,49
Coste medio de consulta extra	76,23
Coste medio de ingreso desde urgencias	254,11
Total	620,83

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

COSTE MEDIO DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO MÉDICO (SEGUNDA DOSIS) CON LEGRADO.

Corresponde al coste medio del procedimiento en las pacientes que fueron sometidas a legrado evacuador tras el fracaso de la segunda dosis del tratamiento médico. En la estimación de costes de estas pacientes está incluido el coste medio de la segunda dosis del tratamiento médico junto con el tratamiento quirúrgico posterior, del que deben descontarse los gastos correspondientes a la consulta programada y el grupo sanguíneo. En estas pacientes los gastos del proceso se elevaron, suponiendo un gasto de 2506,76€ (Tabla 31).

Tabla 31 Coste medio del tratamiento quirúrgico tras fracaso de la segunda dosis de tratamiento médico.

Coste medio de fracaso con tratamiento médico (segunda dosis) y legrado (€)	Precio en euros (€)
Coste medio de 2da dosis tto médico	290,49
Coste medio directo de tto quirúrgico (Se debe restar los gasto de la consulta programada y grupo sanguíneo)	2300 (-83,73)
Total	2506,76

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

Tabla 32 - Estimación de coste medio por procedimiento

Estimación de costes (€)	Precio (€)
Coste del Tto. médico con éxito 1ª dosis – Tto. ambulatorio	190.86
Coste del Tto. médico con éxito 1ª dosis – Tto. hospitalario sin legrado	521.20
Coste del Tto. médico con fracaso 1ª dosis - Legrado	2407.13
Coste del Tto. médico con éxito 2ª dosis – Tto. ambulatorio	290.49
Coste del Tto. médico con éxito 2ª dosis – Tto.hospitalario sin legrado	620.83
Coste del Tto. médico con fracaso 2ª dosis - Legrado	2506.76
Coste de Tto. quirúrgico con éxito	2300
Coste de Tto. quirúrgico con fracaso y relegado	4516.27

Fuente: Departamento de Facturación del CAUSA.

VALORACIÓN DEL COSTE MEDIO PONDERADO POR PROCEDIMIENTO.

La estimación de los costes por procedimiento aislados no permite la comparación de costes globales entre las diferentes opciones terapéuticas, ya que al existir múltiples posibilidades de éxito o fracaso dentro de cada una de ellas los costes son distintos en cada caso. Para poder comparar de forma global los dos procedimientos (tratamiento médico vs quirúrgico) es necesario ponderar cada una de las posibles opciones que pueden ocurrir durante los mismos.

Aunque existen diferentes maneras de estimar la relación coste-efectividad de un procedimiento, los árboles de decisión son el método estándar utilizado para representar la historia natural de la enfermedad.

Para realizar un árbol de decisión, se asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud, los cuales deben ser exhaustivos (es decir, todos los posibles) y mutuamente excluyentes (un individuo no puede estar en dos estados al mismo tiempo). Para calcular el coste global de una estrategia, se multiplica cada uno de los costes individuales por su efectividad. El coste global será la suma del coste-efectividad de cada uno de los procedimientos individuales.

Siguiendo este esquema, se realizó un árbol de decisión con cada una de las opciones posibles dentro del estudio y se asignó a cada una de estas opciones el coste estimado por cada procedimiento concreto. Cada uno de los costes se multiplicó por la efectividad calculada del mismo. El coste global de cada opción de tratamiento (médico/quirúrgico) se estimó mediante la suma de los costes de cada procedimiento multiplicada por su efectividad o porcentaje de éxito.

El coste total calculado del tratamiento quirúrgico, teniendo en cuenta éxitos y fracasos, fue de 2322.16€, y el del tratamiento médico, teniendo en cuenta éxito con una o dos dosis, fracaso con una o dos dosis, necesidad de ingreso y/o legrado y visitas extra a urgencias fue de 198.76€ (Figura 10).

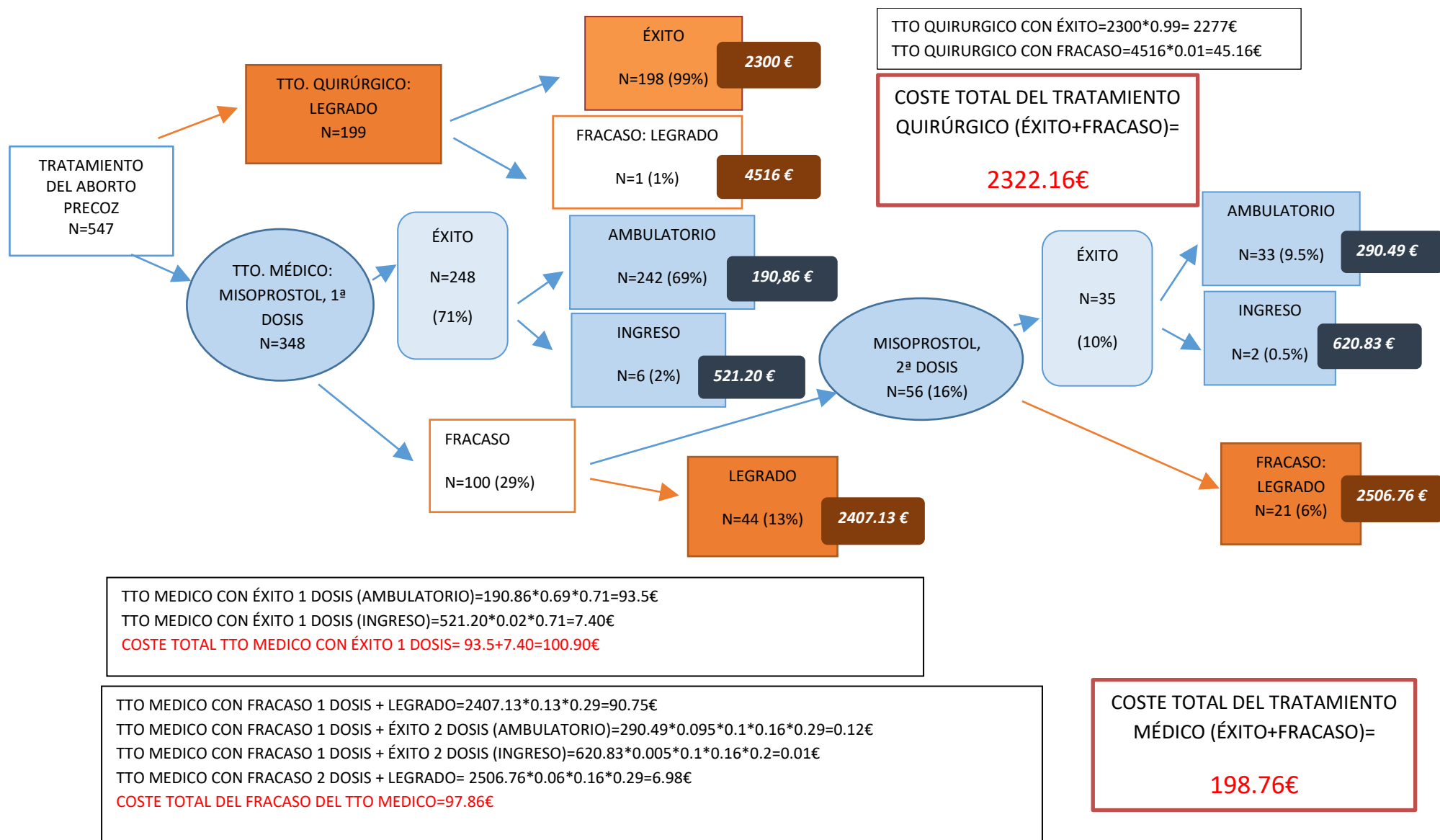
Siguiendo este mismo método, se calculó el coste del tratamiento médico en cada tipo de aborto de primer trimestre (aborto diferido, gestación anembrionada y aborto incompleto). Los porcentajes de éxito/fracaso (efectividad) se calcularon respecto al número total de cada uno de los tipos de aborto. El coste calculado por cada tipo de aborto fue de 213.44 € en el caso del aborto diferido, 206.46€ en la gestación anembrionada y 194.16€ en el aborto incompleto (Figura 11).

ESTIMACIÓN DEL AHORRO MEDIO POR PACIENTE

Teniendo en cuenta el coste medio del legrado (2322.16 €) respecto al tratamiento médico con misoprostol (198.76 €), el ahorro medio calculado por paciente sería de 2123.40 €.

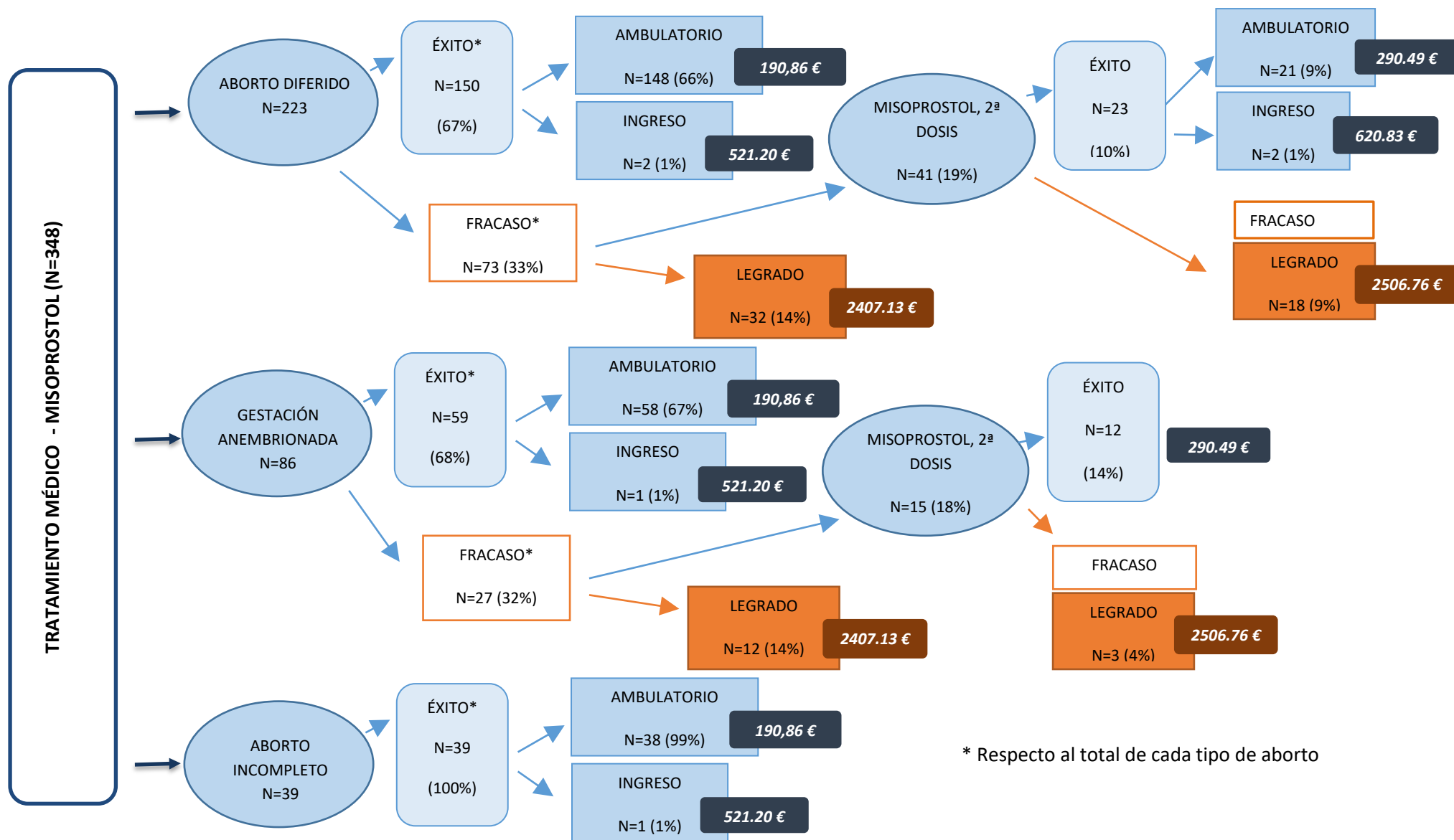
Resultados

Figura 10 - Representación gráfica del árbol de decisión para la estimación del coste global del tratamiento médico o quirúrgico



Resultados

Figura 11 - Representación gráfica del árbol de decisión para la estimación del coste del tratamiento médico con misoprostol según el tipo de aborto



Resultados

Aborto diferido

TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS (AMBULATORIO)= $190.86 \times 0.67 \times 0.67 = 84.39\text{€}$

TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS (INGRESO)= $521.20 \times 0.01 \times 0.67 = 3.49\text{€}$

COSTE TOTAL TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS=87.88€

TTO MEDICO CON FRACASO 1ª DOSIS + LEGRADO= $2407.13 \times 0.14 \times 0.033 = 111.21\text{€}$

TTO MEDICO CON FRACASO 1ª DOSIS + ÉXITO 2ª DOSIS (AMBULATORIO)= $290.49 \times 0.09 \times 0.1 \times 0.19 \times 0.33 = 0.16\text{€}$

TTO MEDICO CON FRACASO 1ª DOSIS + ÉXITO 2ª DOSIS (INGRESO)= $620.83 \times 0.01 \times 0.1 \times 0.19 \times 0.33 = 0.04\text{€}$

TTO MEDICO CON FRACASO 2ª DOSIS + LEGRADO= $2506.76 \times 0.09 \times 0.19 \times 0.33 = 14.15\text{€}$

COSTE TOTAL DEL FRACASO DEL TTO MEDICO=125.56€

COSTE TOTAL DEL
TRATAMIENTO MÉDICO
(ÉXITO+FRACASO) EN EL
ABORTO DIFERIDO=

213.44 €

Gestación anembrionada

TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS (AMBULATORIO)= $190.86 \times 0.67 \times 0.68 = 86.96\text{€}$

TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS (INGRESO)= $521.20 \times 0.01 \times 0.68 = 3.54\text{€}$

COSTE TOTAL TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS= 90.50€

TTO MEDICO CON FRACASO 1ª DOSIS + LEGRADO= $2407.13 \times 0.14 \times 0.32 = 107.84\text{€}$

TTO MEDICO CON FRACASO 1ª DOSIS + ÉXITO 2ª DOSIS (AMBULATORIO)= $290.49 \times 0.14 \times 0.18 \times 0.32 = 2.34\text{€}$

TTO MEDICO CON FRACASO 2ª DOSIS + LEGRADO= $2506.76 \times 0.04 \times 0.18 \times 0.32 = 5.78\text{€}$

COSTE TOTAL DEL FRACASO DEL TTO MEDICO=115.96€

COSTE TOTAL DEL TRATAMIENTO
MÉDICO (ÉXITO+FRACASO) EN LA
GESTACIÓN ANEMBRIONADA=

206.46 €

Aborto incompleto

TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS (AMBULATORIO)= $190.86 \times 0.99 \times 1 = 188.95\text{€}$

TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS (INGRESO)= $521.20 \times 0.01 \times 1 = 5.21\text{€}$

COSTE TOTAL TTO MEDICO CON ÉXITO 1ª DOSIS= 194.16€

COSTE TOTAL DEL TRATAMIENTO
MÉDICO (ÉXITO+FRACASO) EN EL
ABORTO INCOMPLETO=

194.16 €

5. DISCUSIÓN

Como se ha comentado al inicio de la introducción el aborto precoz constituye la patología obstétrica más frecuente, alrededor del 25% de las mujeres experimentarán un aborto precoz a lo largo de su vida (1) y la falta de un tratamiento adecuado puede provocar una alta morbilidad, lo que representa una preocupación importante para la salud pública. Por su parte el tratamiento clásico (legrado) del aborto espontáneo no está exento de complicaciones y consume importantes recursos sanitarios que suponen un alto coste económico, social, familiar y laboral de las pacientes.

Hasta hace poco tiempo no se disponía de tratamientos efectivos, y la alternativa era la evolución espontánea, lo cual no es del todo satisfactorio, ni para el profesional ni para la paciente. En los últimos años, con la introducción del misoprostol en el campo de la ginecología, se ha abierto el abanico de posibilidades a la hora de tratar a estas pacientes, y donde antes se valoraba únicamente la resolución quirúrgica o la evolución espontánea, ahora se tienen en cuenta otras alternativas, como el tratamiento médico.

Por estos motivos y porque las pacientes demandan cada vez más técnicas menos intervencionistas, es necesario investigar otras formas de tratamiento, que impliquen menores riesgos y recursos económicos, con la misma eficacia y mayor confort para la paciente (5).

Por lo tanto, el atractivo de los tratamientos médicos para la evacuación en el aborto espontáneo es justamente que ofrecen la posibilidad de cumplir con estos requisitos (147). Son tratamientos de bajo coste, con buena tolerancia y escasos efectos secundarios cuando se administra por vía vaginal, de fácil disponibilidad y evitan la necesidad de anestesia y los riesgos y complicaciones asociados a la cirugía.

Se han realizado múltiples estudios a lo largo de los años que han mostrado que el tratamiento médico es una alternativa segura, efectiva y aceptable para el tratamiento del aborto espontáneo incluyendo el aborto incompleto, la gestación anembrionada y el aborto diferido en mujeres de 12 semanas o menos de gestación. Desde el primer estudio publicado por

Henshaw en 1993 acerca del uso del misoprostol en el tratamiento del aborto incompleto (111), múltiples investigaciones se han llevado a cabo, para definir un protocolo uniforme como rutina a ser adoptada en los casos de aborto diferido. En la tabla 2 se expone un resumen de algunos estudios sobre la dosis, vías de administración y efectividad del tratamiento médico con misoprostol en el aborto espontáneo precoz.

DATOS GENERALES DE LA MUESTRA:

Según la literatura existente la edad materna es el principal factor de riesgo para la incidencia de aborto espontáneo.

En nuestro estudio la edad media de las pacientes fue de 34 años (con un rango que va desde 18 a 45 años), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento médico y el grupo de tratamiento quirúrgico; estos resultados son acordes a los encontrados en investigaciones existentes sobre el tratamiento del aborto precoz, dentro de los cuales destaca el estudio de Zhang y cols.(6). Por su parte el estudio más relevante respecto a que la edad materna avanzada constituye por sí misma un factor de riesgo significativo para el aborto espontáneo, fue publicado por Nybo A. y cols (20).

Con respecto a la edad gestacional en la población estudiada se objetivó una media de 9 semanas, siendo estos resultados similares en los dos grupos de tratamiento. Estos datos son concordante con los registrados en los principales estudios sobre el tratamiento del aborto precoz, ya que la mayor parte de ellos, al igual que el nuestro, establecen como límite para ofrecer tratamiento médico una edad gestacional menor de 12 semanas y también porque la mayoría de los abortos espontáneos precoces suceden antes de las 12 semanas (13, 30). Dentro de estos estudios destaca el de Ayres y cols., Demetroulis y cols. o el de Pang y cols. en el que la media de la edad gestacional de las pacientes fue de 9,8 semanas y 10 semanas respectivamente (54, 148, 149).

En este mismo orden de ideas sobre los datos generales de nuestro estudio, en lo referente al tipo de aborto (diferido, gestación anembrionada o aborto incompleto) el más frecuente fue el diferido representando el 68%, seguido de la gestación anembrionada con 20,8% y en último lugar el de aborto incompleto con 11,2%. Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio de Petrou y cols. o la de Zhang y cols, en la que el mayor porcentaje correspondía a los casos de abortos diferidos (77% y 58%, respectivamente) (6, 150) .

EFFECTIVIDAD:

Para valorar adecuadamente la efectividad de un tratamiento, es necesario definir con claridad qué se entiende por éxito o fracaso del mismo. Existen múltiples estudios en la literatura que valoran la efectividad del tratamiento médico del aborto con resultados muy diversos, ya que la efectividad reportada varía entre el 13 y el 95%, según los estudios (7). Esta discordancia tan llamativa en los resultados tiene que ver por un lado con las diferentes dosis utilizadas de misoprostol, las diferentes vías de administración, los diferentes períodos de margen temporal para alcanzar el éxito del tratamiento (horas-días) o la diferente definición de éxito del tratamiento en los estudios publicados (Tabla 2).

Así, utilizando una dosis oral única de 400 µg de misoprostol en el estudio de De Jonge y cols. se obtiene una tasa de expulsión del 13% (112) ya que el éxito se considera la evacuación uterina en las 12 horas siguientes a la administración del fármaco, mientras que Chung y cols., utilizando 400 µg de misoprostol vía oral en dosis repetidas cada 4 horas hasta un máximo de 3 dosis, refieren una tasa de éxito del 62%(113). Se ha objetivado que la tasa de éxito es mayor con dosis de 600-800µg por vía vaginal, llegando a alcanzar de un 70-90% (6, 116, 119, 120, 124, 125), lo que podría deberse al efecto local del misoprostol sobre el cérvix y al aumento de biodisponibilidad del fármaco por vía vaginal.

Debido a todo esto no existe un consenso sobre la elección óptima. La SEGO recomienda 800µg por vía vaginal dosis única o 200µg vía vaginal cada 4 horas hasta un total de 800µg, obteniendo así tasas de éxito que alcanzan el 72% tras la primera dosis, 85% tras la segunda dosis y 90-95% después de tres dosis (10). Así mismo, la OMS recomienda para el aborto diferido utilizar dosis de 800µg vía vaginal o 600µg sublinguales, repitiendo dosis cada 2-3 horas si precisa. Propone dosis menores en el caso de abortos incompletos de 600µg vía oral en dosis única o una dosis de 400µg vía sublingual (107).

En nuestro estudio se optó por emplear dosis única de 800µg por vía vaginal con revisión a los 7 días y administración de una segunda dosis en los casos de fracaso. Se estableció como criterio de éxito del tratamiento, si al final del proceso (tras una o dos dosis de misoprostol) la paciente presentaba un útero vacío con endometrio homogéneo y grosor menor o igual a 15 mm. La tasa de éxito fue de 71% con la primera dosis y de 10 % con la segunda dosis (63% del total de las pacientes a las que se administró una segunda dosis). El éxito global del tratamiento médico en nuestro estudio fue del 81%.

Zhang y cols., realizaron uno de los estudios más importantes para valorar la eficacia, seguridad y aceptabilidad del misoprostol en el tratamiento del aborto del primer trimestre frente al legrado. Plantearon su estudio como un ensayo de no inferioridad, en el que para poder asumir que ambos tratamientos tienen efectividades similares, el tratamiento médico debe alcanzar una efectividad global de al menos el 80%. Para ello realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 652 pacientes donde se demostró la eficacia del misoprostol como tratamiento para pacientes diagnosticadas de aborto diferido, incompleto o inevitable, que fueron asignadas de forma randomizada (3:1) a recibir 800 µg de misoprostol vaginal o a someterse a legrado por aspiración (6). En las pacientes sometidas a tratamiento médico, la expulsión fue completa en el 71% de los casos en el día 3 y en el 84% en el octavo día, por lo que concluyeron que la efectividad de ambos tratamientos podía considerarse equivalente. En nuestro estudio, la efectividad global del tratamiento médico fue del 81%, por lo que, asumiendo la misma condición de no inferioridad respecto al legrado, podemos afirmar que la efectividad de ambos tratamientos podría considerarse

similar.

Según el tipo de aborto en nuestro estudio la efectividad del tratamiento con la primera dosis fue del 67% en pacientes con diagnóstico de aborto diferido, 68% en las que presentaron una gestación anembrionada y del 100% en las pacientes con diagnóstico de aborto incompleto, no existiendo fracaso en este grupo. Estos resultados son concordantes con los de Creinin y cols., en el que el éxito del tratamiento médico es mayor en los casos de aborto incompleto y menor en los casos de abortos diferidos y gestación anembrionada (151).

De igual manera Zhang y cols., en su estudio ponen de manifiesto que las pacientes con una gestación anembrionada o un aborto diferido tienen una tasa de éxito del tratamiento médico menor que aquellas con aborto incompleto (93% de éxito en las pacientes con aborto consumado incompleto, 88% en el caso del aborto diferido y 81% en aquellas con gestación anembrionada) (6).

Por otra parte, el criterio de éxito del tratamiento médico, definido como vaciamiento uterino completo, en nuestro estudio se estableció con un endometrio homogéneo y grosor menor o igual a 15 mm valorado a los 7 días tras la administración de la dosis de misoprostol; Week y cols. establecen en su estudio que este resultado parece depender más del tiempo de espera para obtener el efecto, que de la dosis o vía de administración (152). Las tasas de éxito aumentan cuando el tiempo de espera es de hasta 7 a 10 días. Por este motivo, se recomienda este intervalo antes de evaluar el éxito del tratamiento médico y considerar la opción de legrado evacuador si todavía quedan restos intrauterinos (153, 154).

En este mismo orden de ideas, Sawyer y Nielsen en su estudios determinan el punto de corte del grosor endometrial ≤ 15 mm de características homogéneas como criterio de éxito, ya que se ha visto que este criterio no se asocia a complicaciones graves ni a corto ni a largo plazo y no necesita intervenciones posteriores (12, 155).

Contrariamente a lo mencionado, en otros estudios como los de Zhang y Creinin (6, 151) se confirma que la mayoría de las pacientes con un grosor endometrial mayor de 15mm pero menor de 30 mm después del tratamiento médico completan la expulsión de los restos de modo espontáneo y sin problemas. Así mismo, Creinin y cols. sostienen que no se puede establecer una relación directa entre el grosor endometrial y la necesidad o no de legrado en las pacientes con aborto espontáneos tratadas con misoprostol, debiendo ser los signos y síntomas clínicos más que el grosor endometrial los que deben determinar las decisiones terapéuticas (156).

Adicionalmente en nuestro estudio encontramos asociación entre el tamaño embrionario y la efectividad de la primera dosis del tratamiento médico, ya que se consiguió evacuación uterina completa en las gestaciones con un CRL medio de 8.75 mm, mientras que cuando la medida del CRL medio era mayor (11 mm) se registró fracaso en la primera dosis. No se han encontrado estudios que valoren significativamente la relación entre el tamaño embrionario y el éxito del tratamiento. Sin embargo en el estudio realizado por Gippini y cols. se objetivó que las pacientes sometidas a legrado evacuador tuvieron un CRL significativamente mayor (media de 12mm) (4).

SEGURIDAD:

Se han realizado múltiples estudios a lo largo de los años que han mostrado que el tratamiento médico es una alternativa segura, efectiva y aceptable para el tratamiento del aborto espontáneo incluyendo el aborto incompleto, la gestación anembrionada y el aborto diferido en mujeres de 12 semanas o menos de gestación y como se ha expuesto anteriormente, el misoprostol, posee numerosas ventajas frente a otras prostaglandinas, al ser un análogo E1 que no tiene efecto sobre los bronquios o los vasos sanguíneos: se puede almacenar a temperatura ambiente durante años, se administra por diferentes vías (oral, vaginal, sublingual o rectal), es barato y los efectos secundarios más destacables son leves, autolimitados y dosis-dependientes (50).

Dentro de esos estudios destaca la revisión en la base de Cochrane realizada por Neilson, Caron Kim y cols. en el 2013 y 2017 respectivamente , en la cual se incluyeron más de 20 ensayos clínicos con los cuales se pretendía evaluar la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos en el aborto espontaneo del primer trimestre en términos de éxito, complicaciones graves, evacuación quirúrgica imprevista adicional, transfusión de sangre, hemorragia, pérdida de sangre, anemia, días de sangrado, alivio del dolor , infección pélvica, lesión cervical, trastornos digestivos, trastornos hipertensivos, duración de la estancia en el hospital, efectos psicológicos, la fertilidad posterior y opiniones de las mujeres en cuanto a opciones de tratamiento. Los resultados según la evidencia disponible sugiere que los tratamientos médicos, con el misoprostol y el tratamiento expectante son alternativas aceptables a la evacuación quirúrgica de rutina dada la disponibilidad de recursos de los servicios de salud y por tanto a las mujeres que experimentan un aborto espontaneo por debajo de las 12 semanas se les debe ofrecer una elección informada (7, 157).

En cuanto a los resultados de nuestro estudio con respecto a la seguridad de los tratamientos empleados, las complicaciones en los dos grupos de tratamiento fueron poco frecuentes: en el grupo de tratamiento médico fueron principalmente las hemorragias leve-moderada (15 casos), de los cuales 12 requirieron legrado uterino y tres casos requirieron ingreso para observación, consiguiéndose la evacuación uterina completa sin cirugía, aunque uno de ellos necesitó transfusión. En el grupo de pacientes sometidas a legrado evacuador como primera línea de tratamiento, se dio un caso de persistencia de restos coriales que requirió un segundo legrado. En lo referente al riesgo de infección se detectó un solo caso en el grupo de tratamiento médico que presentó fiebre y fue tratado con tratamiento antibiótico ambulatorio, con evolución favorable.

Nuestros hallazgos son concordantes con las de otra literatura médica sobre el aborto:

El RCOG establece que el riesgo de infección y hemorragia que se

puede presentar por la retención de restos ovulares es inferior al 10%, por lo que la vía quirúrgica debería ser indicada, tan solo en situaciones específicas: hemorragia intensa, inestabilidad hemodinámica, contraindicación para tratamiento médico, evidencia de infección o por petición específica de la paciente. (3)

En lo referente a las complicaciones relacionadas con el sangrado, una de las series más larga publicada respecto este tema, es el estudio realizado por Zhang y cols., en el que concluyen que el sangrado es mayor y más duradero en las pacientes tratadas con misoprostol respecto a las que fueron tratadas con el legrado, pero rara vez es grave y necesita de intervención (6).

Así mismo, Trinder y cols., en su estudio realizado en el Reino Unido, demostró que la incidencia de infección ginecológica después del tratamiento expectante, médico y quirúrgico es baja (2-3%) sin diferencia significativa entre los tres grupos. (50). De igual forma Moodliar y cols., en su estudio establecen que el manejo del aborto incompleto en el primer trimestre con misoprostol vaginal en un entorno de escasos recursos es efectivo y no evidenciaron complicaciones infecciosas (158).

Por otra parte, respecto al riesgo de rotura uterina tras tratamiento médico o de perforación uterina tras tratamiento quirúrgico, en nuestro estudio no tuvimos ninguna de estas complicaciones.

Un estudio multicéntrico realizado por Chen y cols. comparó la eficacia, la aceptabilidad, y la seguridad de 800 µg de misoprostol administrados por vía vaginal en pacientes con cicatrices uterinas previas (cesárea o miomectomía) (n=78) en comparación con la ausencia de las mismas (n=410) en caso de abortos del primer trimestre, no hallando diferencias significativas entre ambos grupos. No se dio ningún caso de rotura uterina (135).

La experiencia obtenida en nuestro estudio es concordante al estudio de Zhang y cols., que establecen que la hospitalización de una paciente para tratamiento médico es innecesaria siempre y cuando se le den las instrucciones

claras sobre el sangrado, signos de infección entre otras complicaciones y estas tengan un fácil acceso al servicio de urgencias. (6)

Efectos secundarios:

Los efectos secundarios importantes asociados al tratamiento médico con misoprostol son bien conocidos, leves y autolimitados (159). Los más destacados son los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y el más frecuente el dolor abdominal. Por su parte, los escalofríos son un efecto secundario frecuente del misoprostol: normalmente son autolimitados, desapareciendo en 24 horas. La fiebre no es tan común y si persiste en el tiempo, habría que descartar proceso infeccioso. (160)

En nuestro estudio dentro de los efectos secundarios por orden de frecuencia se objetivo el dolor (59%), seguido de los efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos (32%) y en menor porcentaje la fiebre (1%).

En lo referente al dolor, en nuestro estudio se realizó una valoración subjetiva del mismo, siendo el dolor significativamente mayor en el grupo de tratamiento médico con una media de 4,29 ($\pm 3,6$) respecto al tratamiento quirúrgico con una media de 1,35 ($\pm 2,6$). Además, se realizó una pauta analgésica en los grupos de tratamiento y al analizar la valoración de la intensidad del dolor en función de la necesidad de practicar legrado o no, en las mujeres que inicialmente recibieron tratamiento médico, no se encontró significancia estadística.

Según la evidencia científica, las pacientes describen el dolor en hipogastrio más fuerte que el de una menstruación normal, para ello, se han empleado analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con lo cual cede el dolor sin afectar al éxito del tratamiento (161, 162). De igual manera se obtienen similares resultados en la revisión en la base de Cochrane realizada por Neilson, Caron Kim y cols. en el 2013 y 2017 respectivamente, en la que se evidencia que el dolor es mayor en paciente que reciben tratamiento médico con misoprostol vaginal en comparación al tratamiento quirúrgico, pero este suele mejorar con el uso de analgesia y no interfiere en la efectividad del

tratamiento siempre y cuando se le oferte una elección informada a las pacientes.(7, 157)

Así mismo, Faundes y Honkanen en sus estudios establecen que los efectos secundarios se pueden observar en todas las vías de administración de forma variable, pero la severidad podría ser dosis e intervalo dependiente (163, 164).

Por otra parte, Pang y cols. en su ensayo clínico evidenciaron que la eficacia del misoprostol es similar si se administra por vía vaginal o por vía oral, mientras que la incidencia de las náuseas, vómitos y diarrea es mayor cuando la administración del medicamento es por vía oral (149). En nuestro estudio solo hemos utilizado la vía vaginal.

En general, como se mencionó anteriormente el misoprostol es una medicación segura, bien tolerada, y los efectos adversos más comunes son leves y transitorios.

SATISFACCIÓN:

Son pocos los estudios que evalúan la opinión y satisfacción de las mujeres que reciben los diferentes tipos de tratamiento para el aborto espontáneo. Dentro de estos destaca el ensayo controlado aleatorio multicéntrico prospectivo realizado por Zhang y col., en el que se incluían 652 mujeres a las que se les pidió completar un registro diario de los síntomas experimentados las dos semanas posteriores al tratamiento. Conjuntamente completaron cuestionarios que evaluaban la calidad de vida, la depresión, el estrés y la aceptabilidad del tratamiento. Aunque se observaron algunas diferencias de las medidas individuales, en general no hubo diferencia significativa en las puntuaciones medias de la calidad de vida, estrés y depresión, a pesar de que el misoprostol por vía vaginal se asoció con niveles más altos de dolor que la cirugía. Por otra parte la aceptabilidad general del tratamiento fue similar en ambos grupos (6, 7, 157). Resultados similares

obtuvieron Weeks y cols.: la tasa de aceptabilidad de las pacientes que recibieron tratamiento médico fue satisfactoria, las pacientes volverían a repetir y recomendarían el tratamiento. (6, 165).

En la revisión de la base Cochrane realizada por Neilson y cols., encontramos diferentes estudios donde se evalúa el grado de satisfacción de las pacientes sometidas a tratamiento médico y quirúrgico en el aborto espontáneo precoz: no se identificaron diferencias significativas en la satisfacción de las mujeres entre el misoprostol y la cirugía. Las mujeres estaban muy satisfechas en general; la satisfacción con misoprostol varió de 91% a 99% entre los estudios y la satisfacción con la cirugía varió de 95% a 100% (7).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, los resultados de nuestro estudio sobre la satisfacción de las pacientes son similares a la literatura científica. Se utilizó una escala del 0 al 10 para establecer el grado de satisfacción con el tratamiento recibido, se estableció como punto de corte un valor > 6 , de tal manera que por encima de este corte se consideraba que las pacientes estaban satisfechas. No hubo diferencias en cuanto a la satisfacción entre ambos grupos: la media de valoración fue de 8 ($\pm 0,9$) en las pacientes que optaron por tratamiento médico frente a 8,21 ($\pm 0,6$) en las que se realizó tratamiento quirúrgico ($p= 0,2$). De igual manera se valoró la satisfacción de la paciente respecto a la información suministrada por el médico y si repetiría o recomendaría el tratamiento. El 100% de las pacientes encuestadas consideraron que la información suministrada fue buena-excelente. En lo referente a si repetiría el tratamiento, el 70% de las pacientes sometidas a tratamiento médico respondieron que sí y un 86 % lo recomendaría.

El estudio de Lee y cols. desarrollado 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(166). 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 (aunque en nuestro estudio no fue estadísticamente significativo).

Otro estudio realizado por Wieringa y cols., en abortos no complicados en los que se ofreció también tratamiento médico o quirúrgico, demostró que las pacientes que podían elegir el tipo de tratamiento estaban más satisfechas (84,88%) que aquellas que se randomizaron en alguno de los grupos (55-74%) sin darles opción a elegir (167). En nuestro estudio todas las pacientes en igualdad de condición tenían la opción elegir el tipo de tratamiento, quizás esto pudo ser un factor importante en que la aceptabilidad y satisfacción general del tratamiento haya sido similar en ambos grupos.

En general los resultados obtenidos en cuanto al grado de satisfacción en todos los estudios mencionados anteriormente son concordantes entre sí y por lo tanto el tratamiento médico es una importante alternativa a la cirugía, en el que las mujeres se les debe permitir su participación en la toma de decisiones siempre y cuando se le ofrezca una opción con información adecuada (7).

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES:

Los estudios de minimización de costes analizan los costes directos de dos estrategias diferentes, partiendo de la base de que su efectividad o su nivel de beneficio son equivalentes.

Hemos realizado un estudio de minimización de costes, analizando los costes directos de las dos estrategias terapéuticas en las que se basa nuestro trabajo (tratamiento médico con misoprostol vs tratamiento quirúrgico con legrado evacuador). Para ello, previamente hemos calculado la efectividad de ambos tratamientos y la hemos comparado con la reportada en los estudios internacionales para ver si, en base a esos resultados, podrían considerarse equivalentes. El estudio de Zhang y cols. (6) en el que valoran la eficacia

clínica del misoprostol frente a la cirugía, se plantea como un estudio de no inferioridad, asumiendo que la efectividad del misoprostol no será superior a la del legrado, y se establece el límite de 80% de efectividad en el tratamiento médico para considerar que éste tiene una efectividad equivalente a la del legrado. En nuestro estudio, la efectividad del tratamiento médico fue del 81%, por lo que podemos asumir que ambas son equivalentes.

Se calcularon los costes directos de cada posibilidad tanto para el tratamiento médico (éxito con la primera dosis de misoprostol, fracaso con la primera dosis de misoprostol y legrado posterior, fracaso con la primera dosis y éxito con la segunda, fracaso con la segunda dosis y legrado) como para el quirúrgico (éxito y fracaso con relegrado) (Tabla 27). Los costes directos medios del tratamiento médico frente al legrado fueron inferiores cuando el tratamiento médico fue exitoso (212.51€, rango 190.86-620.83) pero se elevaron de forma importante cuando el tratamiento médico fracasó y la paciente necesitó un legrado (2439.31€, rango 2407.13-2506.76), siendo incluso superiores al coste medio global (éxito + fracaso) del tratamiento quirúrgico de inicio (2311.13€, rango 2300-4516).

Sin embargo, esta forma de calcular los costes no nos permite estimar el peso de cada una de las opciones en el resultado final de los costes, ofreciéndonos una visión parcelada de los mismos. Para calcular el coste global ponderado de cada una de las opciones de tratamiento hemos utilizado un árbol de decisión en el que a cada resultado final se le ha asignado su coste y cada coste se ha multiplicado por la probabilidad de que ese suceso ocurra (éxito o fracaso) (Figura 10). De esta manera hemos calculado el coste global teniendo en cuenta la probabilidad de éxito y fracaso de cada una de las opciones para cada tipo de tratamiento, siendo de 198.76€ para el tratamiento médico y de 2322.16€ para el quirúrgico, por lo que en base a estos costes estimados, el tratamiento médico es una opción más coste-económica por procedimiento, con una eficacia similar respecto al legrado.

Existen pocos estudios en la literatura comparando costes y beneficios de las distintas opciones terapéuticas para abordar el tratamiento de la pérdida gestacional temprana. Entre ellos destaca el de Rausch y cols.(136), que basándose en los datos publicados por Zhang y cols.(6) realizan un estudio coste-efectividad analizando tres opciones de tratamiento: legrado con ingreso, legrado aspirativo ambulatorio y tratamiento médico (misoprostol vaginal, 800 µg, dos dosis). En sus conclusiones, el legrado aspirativo ambulatorio fue la opción más coste-efectiva, seguida del tratamiento médico y, por último, el legrado con ingreso. Hu y cols.(168) publican también resultados similares en su estudio llevado a cabo en Ciudad de México, en el que se valora la coste-efectividad de 4 procedimientos diferentes para tratar el aborto del primer trimestre: legrado convencional hospitalario, aspiración manual con ingreso hospitalario, aspiración manual ambulatoria y tratamiento médico con misoprostol vaginal (800 µg, dos dosis). Estos autores concluyen que la aspiración manual fue el procedimiento menos costoso y más efectivo, seguido del tratamiento médico con misoprostol vaginal, mientras que el legrado hospitalario demostró ser el procedimiento con la relación coste-efectividad más desfavorable. You y cols.(169) , utilizando un modelo de simulación matemática de una cohorte de mujeres, calculan el coste-efectividad de tres supuestas alternativas de tratamiento: tratamiento expectante, médico y quirúrgico. En sus conclusiones afirman que el tratamiento médico ambulatorio con misoprostol es más coste-efectivo que el tratamiento expectante o el tratamiento quirúrgico hospitalario.

Nuestros resultados son concordantes con los publicados por otros autores. A pesar de que en nuestro medio el legrado aspirativo ambulatorio no es una opción habitual de tratamiento de la pérdida gestacional precoz y por tanto no lo hemos contemplado en nuestro estudio, cuando se comparan el tratamiento quirúrgico y el médico éste último resulta más coste-efectivo en todos los estudios valorados, al igual que en el nuestro.

En este estudio se han tenido en cuenta tres tipos de pérdida gestacional temprana, que en conjunto se denomina aborto del primer trimestre: el aborto diferido, la gestación anembrionada y el aborto incompleto.

Se estudiaron por separado para cada una de las categorías la efectividad y los costes del tratamiento médico respecto al quirúrgico. La efectividad del tratamiento médico fue del 77% en el caso del aborto diferido, del 82% en la gestación anembrionada y del 100% en el aborto incompleto. El coste de este último fue el menor (194,16€), seguido de la gestación anembrionada (206.46€) y del aborto diferido (213.44 €). La relación coste- efectividad óptima se alcanzó con el aborto incompleto, ya que con la misma efectividad (100%) el coste del procedimiento fue 11.8 veces menor con el tratamiento médico que con el quirúrgico. Rausch y cols. (136) también cuantifican la relación coste-efectividad en función del tipo de aborto y llegan a esta misma conclusión, planteando el tratamiento médico como tratamiento de elección en el caso de aborto incompleto.

En conclusión, nuestra evaluación económica muestra que el tratamiento médico con misoprostol es una opción coste-efectiva, ya que teniendo una efectividad similar a la del tratamiento quirúrgico (81% frente al 99%) sus costes son muy inferiores (198.76€ en el caso del tratamiento médico frente a 2322.16€ en el quirúrgico). Este hecho es aún más importante en el caso del aborto incompleto, el que la efectividad alcanzada en el estudio es del 100 % con la primera dosis de misoprostol.

LIMITACIONES Y DEBILIDADES DE ESTE ESTUDIO

Este estudio se ha planteado como un estudio quasi-experimental, observacional, ya que no se han aleatorizado las pacientes ni se ha realizado doble ciego para pacientes y médicos (tanto las pacientes como los médicos sabían el tratamiento administrado). En la actualidad, los estudios con mayor evidencia científica son los ensayos clínicos aleatorizados en los que ni el paciente ni el médico que le trata saben qué tratamiento le corresponde y por tanto pueden registrar los efectos, eventos adversos, etc. de manera objetiva. En nuestro caso esto podría facilitar la aparición de sesgos, sobre todo en cuanto a los efectos adversos o colaterales de la medicación, ya que éstos se

explicaban de manera detallada a la paciente para que supiera identificar cuáles de ellos eran peligrosos y en qué situaciones era conveniente acudir al hospital. Sin embargo, el porcentaje de los eventos adversos registrados (dolor -59%-, náuseas -32%- y fiebre -1%-) es similar al registrado por otros autores (170). Por otra parte, el que no se haya podido realizar la encuesta personalmente una vez finalizado el tratamiento y que se realizaran por vía telefónicas con tanto margen de tiempo respecto a la finalización del tratamiento recibido, se puede considerar como una debilidad en nuestro estudio.

En la evaluación económica, es probable que las diferencias de costes entre el tratamiento médico y el quirúrgico estén magnificadas, dado el alto coste global del tratamiento quirúrgico (2300 €) y la imposibilidad de desglosar el mismo en costes parciales en función de los procedimientos. En otros estudios en los que se valora el coste del tratamiento quirúrgico frente al médico, el coste global del primero suele variar desde 899.4 € (136) a 683€ (171), cifras muy inferiores a los 2300 € de nuestro trabajo.

El estudio económico llevado a cabo sólo tiene en cuenta los gastos directos generados en ambas estrategias terapéuticas, evidenciándose una disminución importante del coste económico en el tratamiento médico frente al quirúrgico. Sin embargo deberían considerarse los gastos indirectos, principalmente las pérdidas de productividad por el tiempo de trabajo perdido. En el grupo de pacientes sometidas a tratamiento médico el porcentaje de pacientes que requirió baja laboral fue del 24,4%, mientras que las pacientes que se sometieron a legrado solicitaron la baja laboral en un mayor porcentaje 52,40 %. La complejidad técnica asociada a la valoración de estos parámetros ha hecho inviable su valoración en el cálculo de los costes económicos en este trabajo, pero sería un factor importante a tener en cuenta si se plantean estudios posteriores.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El misoprostol como primera línea de tratamiento en el manejo de la pérdida gestacional temprana, en dosis de 800 µg vía vaginal tiene una efectividad del 81%, que puede considerarse equivalente a la del tratamiento quirúrgico.
- El misoprostol es un medicamento seguro, las complicaciones se presentan en un porcentaje muy bajo y sus efectos secundarios son bien tolerados, leves y autolimitados.
- El grado de satisfacción tras el tratamiento con misoprostol fue elevado y similar al del legrado.
- El tratamiento médico con misoprostol es una opción coste-eficiente, con respecto al tratamiento quirúrgico: su utilización permite reducir los costes sanitarios manteniendo una efectividad similar a la del legrado.

8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalton VK, Harris LH, Gold KJ, Kane-Low L, Schulkin J, Guire K, et al. Provider knowledge, attitudes, and treatment preferences for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun;202(6):531 e1-8.
2. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril.* 2003 Mar;79(3):577-84.
3. (RCOG) RCoOaG. The management of early pregnancy loss. RCOG. October 2006;In Green-top guideline nº 25.
4. Isabel G, Elisa D, Ignacio C, Pluvio C. Análisis del valor del misoprostol en el tratamiento del aborto diferido. *Progresos Obstetricia Ginecologia.* 2011;55(3):101-7.
5. Kay BJ, Katzenellenbogen J, Fawcus S, Abdool Karim S. An analysis of the cost of incomplete abortion to the public health sector in South Africa--1994. *S Afr Med J.* 1997 Apr;87(4):442-7.
6. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med.* 2005 Aug 25;353(8):761-9.
7. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28(3):CD007223.
8. OMS. Aborto sin riesgos. Guía técnica y de políticas para sistemas de salud. 2ª edición ed2012.
9. WHO. Model List of Essential medicines. March 2010; Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_sixteenth_adult_list_en.pdf.
10. SEGO. Aborto Espontáneo. Protocolo SEGO 2011.
11. Deaton JL, Honore GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod.* 1997 Dec;12(12):2820-3.
12. Sawyer E, Ofuasia E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J, Jurkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):205-9.
13. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000 Oct;14(5):839-54.
14. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment. *BMJ.* 1993 Sep 18;307(6906):714-7.
15. New Women of the World publication features Francophone Africa. *Reprod Freedom News.* 2000 Jun;9(6):2.
16. Shah I, Ahman E. Unsafe abortion: global and regional incidence, trends, consequences, and challenges. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Dec;31(12):1149-58.
17. Tierney JP, Welsh J, Owen P. Management of early pregnancy loss--a complete audit cycle. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Apr;26(3):229-32.
18. P M. Office management of early induced abortion. *J Obstet Gynecol.* 1999;42: p. 290-15.

19. Roche NE PS. Surgical management of abortion. *Emedicine*. 2006.
20. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
21. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Mar 21;39(1):31-6.
22. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 1999 Feb 04;340(5):333-9.
23. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004 May 15;159(10):993-1001.
24. Helgstrand S, Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Dec;84(12):1197-201.
25. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006 May;12(5):542-51.
26. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson AM, Kolstad H, et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct 01;160(7):661-7.
27. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
28. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 03;322(7281):266-70.
29. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA*. 2002 Oct 16;288(15):1867-73.
30. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10;340(23):1796-9.
31. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology*. 1999 Apr;59(4):182-204.
32. Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics*. 1991 May;11(3):509-18.
33. 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 Mar;5(3):161-3.
34. Gersell DJ KF. Disease of the placenta. ed Blaustein's pathology of the female genital tract New York: springer-Verlag. 1994:p. 769-65.
35. Klein J SZ. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: prevalence, manifestation and determinants. Bennett MJ, editor Spontaneous and recurrent abortion Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987: p. 29.
36. LY H. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. Milunsky A, editor Genetic Disorders and The Fetus 4th ed Baltimore: The John Hopkins University Press. 1998:p. 203-48.
37. Fistarol M, Ceriani SB, Borruto F. [Incidence of genetic alterations in

- spontaneous abortion. Attempted correlations with beta-HCG values and with the ultrasonic image]. *Minerva Ginecol.* 1999 Jul-Aug;51(7-8):265-70.
38. Hertig AT, Sheldon WH. Minimal Criteria Required to Prove Prima Facie Case of Traumatic Abortion or Miscarriage : An Analysis of 1000 Spontaneous Abortions. *Ann Surg.* 1943 Apr;117(4):596-606.
39. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61(2):157-62.
40. Cabill PDJ WP. Bleeding and pain in early pregnancy. Elsevier Saunders. 2006. :p. 84-20.
41. Cullen MT, Green JJ, Reece EA, Hobbins JC. A comparison of transvaginal and abdominal ultrasound in visualizing the first trimester conceptus. *J Ultrasound Med.* 1989 Oct;8(10):565-9.
42. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *J Ultrasound Med.* 1990 Nov;9(11):631-6.
43. Abaid LN, As-Sanie S, Wolfe HM. Relationship between crown-rump length and early detection of cardiac activity. *J Reprod Med.* 2007 May;52(5):375-8.
44. Rowling SE, Coleman BG, Langer JE, Arger PH, Nisenbaum HL, Horii SC. First-trimester US parameters of failed pregnancy. *Radiology.* 1997 Apr;203(1):211-7.
45. Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2008 Sep;26(5):383-90.
46. Savaris RF, Braun RD, Gibson M. When a pregnancy seems like an ectopic... but isn't. *Obstet Gynecol.* 2007 Jun;109(6):1439-42.
47. Harville EW, Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Vaginal bleeding in very early pregnancy. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1944-7.
48. Nyberg DA, Filly RA, Laing FC, Mack LA, Zarutskie PW. Ectopic pregnancy. Diagnosis by sonography correlated with quantitative HCG levels. *J Ultrasound Med.* 1987 Mar;6(3):145-50.
49. (RCOG). RCoOaG. The care of women requesting induced abortion. . 2004 September.
50. 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 May 27;332(7552):1235-40.
51. Casikar I, Bignardi T, Riemke J, Alhamdan D, Condous G. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the '2-week rule'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Feb;35(2):223-7.
52. Jurkovic D, Ross JA, Nicolaidis KH. Expectant management of missed miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Jun;105(6):670-1.
53. 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 Jun;19(6):580-2.
54. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2001 Feb;16(2):365-9.

55. Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Mar;50(1):67-88.
56. Say L KR, Gulmezoglu M, Campana A. Métodos médicos versus métodos quirúrgicos para la interrupción del embarazo en el primer trimestre (revisión de la Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*; 2008
57. Herraiz MA HI, Izquierdo N, de Miguel JR, Mino M, Sanchez MA. Aborto espontaneo. En *Documentos de Consenso SEGO 2009*.
58. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgrad Med J*. 1988;64 Suppl 1:60-77.
59. Robert A, Nezamis JE, Phillips JP. Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *Am J Dig Dis*. 1967 Oct;12(10):1073-6.
60. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*. 2002 Feb;17(2):332-6.
61. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99 Suppl 2:S160-7.
62. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*. 1997 Jul;90(1):88-92.
63. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol*. 2000 Mar;95(3):403-6.
64. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):582-90.
65. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol*. 1999 Feb;93(2):275-80.
66. el-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod*. 1995 Feb;10(2):475-8.
67. Kotsonis FN, Dodd DC, Regnier B, Kohn FE. Preclinical toxicology profile of misoprostol. *Dig Dis Sci*. 1985 Nov;30(11 Suppl):142S-6S.
68. Henriques A, Lourenco AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graca LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt2):489-90.
69. Kim JO, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Yang JH, Kang IS, et al. Oral misoprostol and uterine rupture in the first trimester of pregnancy: a case report. *Reprod Toxicol*. 2005 Nov-Dec;20(4):575-7.
70. Misoprostol for postabortion care [database on the Internet]2009 feb. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/ACOG-ref.pdf.
71. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG*. 2000 Apr;107(4):519-23.
72. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med*. 1998 Jun 25;338(26):1881-5.
73. Schuler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-

- Prolla P, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol*. 1999 Mar-Apr;13(2):147-51.
74. Juárez A DM, Rivera AM, Islas LP, Tellez SE. . Fetopatía por misoprostol caso clínico con análisis postmortem. 2010.
75. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2168-73.
76. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):81-4.
77. Tang OS, Chan CC, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2003 Nov;18(11):2315-8.
78. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG*. 2004 Sep;111(9):1001-5.
79. el-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet*. 1994 May 14;343(8907):1207-9.
80. G. L. Cervical ripening as an inflammatory reaction. Edinburgh: Churchill Livingstone: In Elwood D, Anderson A, editors. *The cervical in pregnancy and labor: clinical and Biochemical Investigations* 1981.
81. Aronsson A, Ulfgren AK, Stabi B, Stavreus-Evers A, Gemzell-Danielsson K. The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception*. 2005 Jul;72(1):33-9.
82. Rath W, Theobald P, Kuhnle H, Kuhn W, Hilgers H, Weber L. Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F2 alpha gel. *Arch Gynecol*. 1982;231(2):107-10.
83. Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):66-86.
84. (NAF) NAF. NAF Protocol for Mifepristone/Misoprostol in Early Abortion. Washington, DC2008.
85. Walker K, Schaff E, Fielding S, Fuller L. Monitoring serum chorionic gonadotropin levels after mifepristone abortion. *Contraception*. 2001 Nov;64(5):271-3.
86. Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception*. 2005 Sep;72(3):175-8.
87. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2002 Apr;99(4):563-6.
88. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol*. 1997 May;89(5 Pt 1):768-72.
89. McCreath WA KJ, Martin JR, et al. . The efficacy of a 600 µg misoprostol regimen for the evacuation of missed abortions. *J Obstet Gynecol*. 2001;97: p. 67-1.
90. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod*. 2001

Jul;16(7):1493-6.

91. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril*. 1999 Jun;71(6):1054-9.

92. Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gomez Ponce de Leon R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99 Suppl 2:S182-5.

93. Misoprostol EMO. Instructions for Use Misoprostol for the Treatment of Incomplete Abortion and Miscarriage. New York 2004.

94. Gemzell-Danielsson K, Fiala C, Weeks A. Misoprostol: first-line therapy for incomplete miscarriage in the developing world. *BJOG*. 2007 Nov;114(11):1337-9.

95. 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 Nov;114(11):1363-7.

96. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Aug;183(2 Suppl):S65-75.

97. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm*. 1989 Sep;8(9):627-44.

98. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med*. 1992 Nov 26;327(22):1575-80.

99. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993 May 15;341(8855):1258-61.

100. Faundes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracept*. 1996 Mar;12(1):1-9.

101. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plann*. 1993 Jul-Aug;24(4):205-26.

102. Zhang J, Zhou P. Ectopic targeting of substrates to the ubiquitin pathway. *Methods Enzymol*. 2005;399:823-33.

103. Hale RW, Zinberg S. Use of misoprostol in pregnancy. *N Engl J Med*. 2001 Jan 04;344(1):59-60.

104. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG*. 2009 Oct;116 Suppl 1:61-9.

105. RE. F. Prescribing licensed medicines for unlicensed indications. *Prescribers' Journal*. 1996;36((2)): p. 73-8.

106. 1015/2009 RD. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *BOE* nº 174. 20 de julio de 2009.

107. Weeks A, Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99 Suppl 2:S156-9.

108. WHO. Safe abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Geneva 2003.

109. WHO. Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. Geneva. 2006.

110. WHO. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for

Midwives and Doctors. Geneva 2003.

111. Henshaw RC, Cooper K, el-Refaey H, Smith NC, Templeton AA. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ*. 1993 Apr 03;306(6882):894-5.

112. 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 Sep 09;311(7006):662.

113. Chung TK, Cheung LP, Leung TY, Haines CJ, Chang AM. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Oct;102(10):832-5.

114. Herabutya Y, P OP. Misoprostol in the management of missed abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997 Mar;56(3):263-6.

115. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Sep;105(9):1026-8.

116. Tang OS, Lau WN, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):176-81.

117. Al Inizi SA, Ezimokhai M. Vaginal misoprostol versus dinoprostone for the management of missed abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Oct;83(1):73-4.

118. Davis AR, Robilotto CM, Westhoff CL, Forman S, Zhang J. Bleeding patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1655-8.

119. Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Nov;87(2):138-42.

120. Murchison A, Duff P. Misoprostol for uterine evacuation in patients with early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1445-6.

121. Graziosi GC, Mol BW, Reuwer PJ, Drogdrop A, Bruinse HW. Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1894-9.

122. Gilles JM, Creinin MD, Barnhart 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 Feb;190(2):389-94.

123. 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 Jan 10;118(1):71-6.

124. Kovavisarath E, Jamnansiri C. Intravaginal misoprostol 600 microg and 800 microg for the treatment of early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Sep;90(3):208-12.

125. Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, Fragouli Y, Koumantakis E. High-dose misoprostol used in outpatient management of first trimester spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Sep;272(3):183-6.

126. Tang OS, Ong CY, Tse KY, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006 Jan;21(1):189-92.

127. Sharma D, Singhal SR, Rani XX. Sublingual misoprostol in management

- of missed abortion in India. *Trop Doct*. 2007 Jan;37(1):39-40.
128. Diop A, Raghavan S, Rakotovo JP, Comendant R, Blumenthal PD, Winikoff B. Two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2009 Jun;79(6):456-62.
129. Weeks A, Alia G. Ultrasonography may have role in assessing spontaneous miscarriage. *BMJ*. 2001 Sep 22;323(7314):694.
130. Davis AR, Hendlish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, Gilles JM, et al. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan;196(1):31 e1-7.
131. Tam WH, Tsui MH, Lok IH, Yip SK, Yuen PM, Chung TK. Long-term reproductive outcome subsequent to medical versus surgical treatment for miscarriage. *Hum Reprod*. 2005 Dec;20(12):3355-9.
132. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99 Suppl 2:S186-9.
133. Ledger WL, Sweeting VM, Chatterjee S. Rapid diagnosis of early ectopic pregnancy in an emergency gynaecology service--are measurements of progesterone, intact and free beta human chorionic gonadotrophin helpful? *Hum Reprod*. 1994 Jan;9(1):157-60.
134. Stockheim D, Machtinger R, Wisner A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):956-60.
135. Chen BA, Reeves MF, Creinin MD, Gilles JM, Barnhart K, Westhoff C, et al. Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;198(6):626 e1-5.
136. Rausch M, Lorch S, Chung K, Frederick M, Zhang J, Barnhart K. A cost-effectiveness analysis of surgical versus medical management of early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):355-60.
137. Udvarhelyi IS, Colditz GA, Rai A, Epstein AM. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly? *Ann Intern Med*. 1992 Feb 01;116(3):238-44.
138. Adams ME, McCall NT, Gray DT, Orza MJ, Chalmers TC. Economic analysis in randomized control trials. *Med Care*. 1992 Mar;30(3):231-43.
139. Committee. APBA.
. 2005.
140. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):993-8.
141. Byford S, Raftery J. Perspectives in economic evaluation. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1529-30.
142. Torgerson D, Raftery J. Economics notes: measuring outcomes in economic evaluations. *BMJ*. 1999 May 22;318(7195):1413.
143. Goodacre S, McCabe C. An introduction to economic evaluation. *Emerg Med J*. 2002 May;19(3):198-201.
144. Palmer S, Byford S, Raftery J. Economics notes: types of economic evaluation. *BMJ*. 1999 May 15;318(7194):1349.
145. Drummond MF OBB, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programs. Press OU, editor: 2^o edición

Oxford; 1997.

146. Laia Febrer i Carretero CIG, Joan Mercadal Dalmau y Miquel Ribera Pibernat. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel*. 2005;20:172-6

147. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using misoprostol. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jan;24(1):67-8.

148. Ayres-de-Campos D, Teixeira-da-Silva J, Campos I, Patricio B. Vaginal misoprostol in the management of first-trimester missed abortions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Oct;71(1):53-7.

149. Pang MW, Lee TS, Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod*. 2001 Nov;16(11):2283-7.

150. Petrou S, McIntosh E. Women's preferences for attributes of first-trimester miscarriage management: a stated preference discrete-choice experiment. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):551-9.

151. 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 Apr;107(4):901-7.

152. A. W. Medical Treatment for early fetal death (less than 24 weeks):. The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization; 2007.2007.

153. Projects. RdesmapRHTPyGH. Declaración de Consenso: Instrucciones para empleo – Misoprostol para el tratamiento de abortos incompletos y espontáneos. New York, NY Junio 9, 2004.

154. Ipas. Tratamiento con misoprostol en el primer trimestre para el huevo huero y retenido o aborto diferido. Notas para la práctica clínica. 2004.

155. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet*. 1995 Jan 14;345(8942):84-6.

156. Creinin MD, Harwood B, Guido RS, Fox MC, Zhang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Jul;86(1):22-6.

157. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 31;1:CD007223.

158. Moodliar S, Bagratee JS, Moodley J. Medical vs. surgical evacuation of first-trimester spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Oct;91(1):21-6.

159. Dabash R, Ramadan MC, Darwish E, Hassanein N, Blum J, Winikoff B. A randomized controlled trial of 400-mug sublingual misoprostol versus manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion in two Egyptian hospitals. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Nov;111(2):131-5.

160. Baird DT. Medical abortion in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Apr;16(2):221-36.

161. 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 Feb;67(2):101-5.

162. Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Dec;18(6):581-6.

163. Faundes 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 Dec;99 Suppl 2:S172-7.
164. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG*. 2004 Jul;111(7):715-25.
165. 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 Sep;106(3):540-7.
166. Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chan KP, Chung TK. A comparison of the psychologic impact and client satisfaction of surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Oct;185(4):953-8.
167. Wieringa-de Waard M, Bindels PJ, Vos J, Bonsel GJ, Stalmeier PF, Ankum WM. Patient preferences for expectant management vs. surgical evacuation in first-trimester uncomplicated miscarriage. *J Clin Epidemiol*. 2004 Feb;57(2):167-73.
168. Hu D, Grossman D, Levin C, Blanchard K, Goldie SJ. Cost-effectiveness analysis of alternative first-trimester pregnancy termination strategies in Mexico City. *BJOG*. 2009 May;116(6):768-79.
169. You JH, Chung TK. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2873-8.
170. Graziosi GC, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Sep;86(3):337-46.
171. Graziosi GC, van der Steeg JW, Reuwer PH, Drogtop 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 Apr;20(4):1067-71.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA PACIENTE CON TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTANEO EN EL 1ª TRIMESTRE DE GESTACIÓN

1ª VISISTA:
ANTECEDENTES PERSONALES

Fecha	NH:
Nombre	Edad
Dirección:	

PARIDAD: G_P_A__

FUR: __/__/__

AMENORREA ____ SEMANAS

DIAGNÓSTICO: Aborto Diferido
Anembrionada
Aborto Incompleto

CRL: ____ MM

HEMOGRAMA: __ GR/DL

COAGULACIÓN _____

GRUPO Y RH _____

CONSENTIMIENTO _____ -

GAMMAGLOBULINA _____

REVISIÓN: 2ª VISITA

- 2ª DOSIS
- LEGRADO
- A.COMPLETO

ANEXO 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA PACIENTE CON TRATAMIENTO ABORTO ESPONTANEO EN EL 1ª TRIMESTRE DE GESTACIÓN

Fecha	NH:
Nombre	Edad
Dirección:	

CAUSA DEL LEGRADO:

REVISIÓN: 3ª VISITA:

- LEGRADO
- A.COMPLETO

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL MISOFAR

DOLOR (SI/NO)

ESCALA DEL DOLOR (0---10)

ANALGESIA:

- NO PRECISA
- MENOS DE LA PAUTADA
- LA PAUTADA
- MAS DE LA PAUTADA

COMPLICACIONES:

INFORMACIÓN SUMINISTRADA: (MALA, REGULAR, BUENA, EXCELENTE)

POR QUÉ LO ELIGIÓ:

- NO REQUERÍA INGRESO
- NO REQUERÍA ANESTESIA
- FACILIDAD DEL TRATAMIENTO
- QUERÍA FINALIZAR EN <24 H
- MIEDO AL SANGRADO
- ANSIEDAD

GRADO DE SATISFACCIÓN: (0-10)

- Muy satisfecha
- Satisfecha
- Poco satisfecha
- Insatisfecha

¿REPETIRÍA EL TRATAMIENTO? Si____No____

¿ACONSEJARÍA EL TRATAMIENTO? Si____No____

ANEXO 1

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA PACIENTE CON TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTANEO EN EL 1ª TRIMESTRE DE GESTACIÓN

Fecha	NH:
Nombre	Edad
Dirección:	

NIVEL DE ACTIVIDAD:

- TRABAJO, VIDA NORMAL
- TRABAJO, BAJA LABORAL
- NO TRABAJO, VIDA NORMAL
- NO TRABAJO, BAJA LABORAL

INGRESO TRAS TTO. MEDICO: (SI/NO)

CAUSA DEL INGRESO:

LEGRADO TRAS TTO. QUIRÚRGICO:

ANEXO 2

Consentimiento informado del tratamiento médico del aborto espontáneo



Declaro que:

La Dra/Dr..... me ha explicado que en mi situación es necesaria la evacuación del contenido de la cavidad uterina y que en mi caso puedo optar por un tratamiento médico, quirúrgico o expectante de los que se me ha informado adecuadamente.

El tratamiento médico del aborto del primer trimestre pretende evacuar el contenido uterino sin tener que recurrir al legrado. El legrado es una intervención quirúrgica que requiere anestesia y que como todo tratamiento quirúrgico no está exento de riesgos. Otra opción terapéutica válida es el manejo expectante, que consiste en esperar a que se produzca la expulsión de los restos de forma espontánea, la cual puede tardar varias semanas en producirse.

El tratamiento médico del aborto del primer trimestre está indicado para pacientes con diagnóstico de aborto incompleto, aborto diferido o gestación anembrionada dentro del primer trimestre de la gestación.

El tratamiento médico se administra con una dosis única, en forma de comprimidos vaginales.

Los comprimidos vaginales contienen prostaglandinas E1 (misoprostol), unas proteínas que ablandan y dilatan el cuello y activan las contracciones uterinas para que se produzca su vaciamiento. Dicho vaciamiento tiene lugar en el domicilio. Su duración es muy inconstante, desde unas horas a varios días, se acompaña de sangrado vaginal más o menos abundante y grados variables de dolor abdominal, que con frecuencia precisan tratamiento analgésico.

A la semana de la administración del medicamento es preciso realizar un control ecográfico que confirme el éxito del tratamiento. En caso contrario, habrá que hacer legrado bajo anestesia. En cualquier caso, el legrado sería técnicamente más sencillo al estar dilatado el cuello del útero por la acción de los comprimidos vaginales de prostaglandinas. También existe otra opción que es repetir la misma dosis de misoprostol por vía vaginal, ya que hasta el 50% responden y se puede evitar el legrado.

Si se opta por esta opción se deberá volver a firmar un consentimiento informado específico.

El tratamiento médico del aborto puede conllevar una serie de posibles complicaciones:

- Sangrado excesivo con anemia secundaria y necesidad eventual de transfusión sanguínea.
- Infección del aparato genital femenino (endometritis)
- Hipersensibilidad o alergia al medicamento.

Por mi situación personal, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como:.....

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 dado la oportunidad de aclarar todas las dudas que le he planteado.

Se me ha comunicado que está garantizada la confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de protección de datos de carácter personal. En ningún caso se revelará mi identificación o se divulgará información a partir de la cual pueda ser identificada.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, tengo el derecho de poder revocar el consentimiento que ahora presto.

También he comprendido que en caso de no aceptar el tratamiento médico del aborto espontáneo se me realizará legrado uterino evacuador.

Por ello. Manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones:

Consiento realizar un tratamiento médico del aborto espontáneo

En.....

Fdo: El/La MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

ANEXO 3

INFORMACIÓN PARA LA MUJER CON DIAGNÓSTICO DE ABORTO ESPONTÁNEO

TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

El aborto espontáneo del primer trimestre es una patología que afecta hasta el 15% de los embarazos diagnosticados clínicamente. En muchos de estos casos, quedan restos en la cavidad uterina, y los denominamos abortos retenidos, (diferidos y anembrionados) y algunos abortos incompletos.

El aborto se suele presentar en forma de sangrado vaginal y es el ginecólogo/a el que confirma el diagnóstico mediante la exploración y la ecografía. En otras ocasiones no hay sangrado y al diagnóstico de aborto se llega por una ecografía programada con anterioridad.

El tratamiento del aborto busca evacuar el contenido uterino, para evitar que los restos abortivos retenidos puedan originar trastornos posteriores.

El legrado uterino es la forma más habitual de conseguir evacuar el contenido uterino. Requiere ingreso en el hospital, anestesia (habitualmente general) y como toda técnica quirúrgica no está exenta de complicaciones, algunas incluso con posibilidad de repercutir en la futura fertilidad.

En el momento actual la medicina pretende ser lo menos intervencionista posible, de ahí que en tratamiento del aborto espontáneo se intenten desarrollar nuevos enfoques distintos al del tratamiento quirúrgico.

A lo largo de estos últimos años un gran número de países están utilizando el tratamiento médico, también llamado farmacológico, del aborto espontáneo, debido a la importante reducción de costes y complicaciones.

El aborto médico ó farmacológico se define como aquel en el que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica. Consiste en introducir en la vagina una dosis única de una sustancia llamada prostaglandina E1 (misoprostol) que dilata el cuello del útero y facilita la expulsión de los restos abortivos. Este objetivo se consigue aproximadamente un 80% de las ocasiones y, aunque existen efectos secundarios, estos son tolerables y las pacientes suelen sentirse satisfechas.

Usted debe saber que actualmente el tratamiento con misoprostol del aborto espontáneo en España no está reseñado con esta indicación en el prospecto del medicamento por lo que solo se puede prescribir como medicamento de uso compasivo. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por lo 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 sentido debemos comunicarle que este fármaco lo estamos utilizando, con el debido consentimiento por parte de las autoridades sanitarias, para otras muchas indicaciones en Ginecología y Obstetricia y tenemos sobrada experiencia en los efectos tanto beneficiosos como secundarios.

¿Cómo se lleva a cabo el tratamiento médico del aborto?

Una vez hecho el diagnóstico de aborto y confirmada la necesidad de vaciar el útero, es el médico especialista el que prescribe el tratamiento.

Previamente se realizan análisis de sangre y grupo sanguíneo. A continuación y si no hay ninguna contraindicación, se introduce el misoprostol en la vagina, bien sea en el hospital, o ya en su domicilio, donde se producirá la expulsión del contenido uterino.

A los 7 días de la administración del medicamento tendrá usted una visita programada para confirmar que el útero ha quedado vacío. En esta visita se realizará nuevo análisis de sangre, exploración y ecografía que confirmará el éxito del tratamiento. En los pocos casos en los que no se haya conseguido vaciar el útero, existen dos posibilidades: la primera consiste en hacer un legrado, que resultará más sencillo al estar el cuello del útero ya dilatado por el misoprostol, la segunda en repetir una segunda dosis de misoprostol, que puede funcionar hasta en un 50% de los casos en que falló el primer intento.

¿Qué puede pasar en el domicilio mientras se produce la expulsión de los restos abortivos?

Las prostaglandinas empiezan pronto a tener efecto. Aparece sangrado vaginal o aumento del mismo si antes ya existía. El sangrado puede llegar a ser más o menos abundante y durar varios días.

Es habitual la existencia de dolor en grados variables por lo que se deben tomar analgésicos incluso antes de la aparición de este.

En menos ocasiones puede haber vómitos ó diarrea, que sólo precisan, habitualmente, buena hidratación, así como aumento de la temperatura corporal, que en raras ocasiones supera los 38° C.

¿Qué hay que hacer en el domicilio mientras se produce la expulsión de los restos abortivos?

Es necesario quedarse en casa tranquila y acompañada por un adulto, las primeras 24 horas después de la administración del fármaco.

La dieta debe ser normal, no es preciso el reposo en cama, deben evitarse las relaciones sexuales y es preferible la ducha al baño.

Se debe vigilar el sangrado, que puede llegar a ser mayor que una regla en intensidad y duración. Solo si es muy abundante ó se acompaña de mareo hay que volver a urgencias.

Para las pacientes no alérgicas a analgésicos, una buena pauta para controlar el dolor es la siguiente:

Paracetamol 1gr cada 8 horas intercalado con Dexketoprofeno (Enantyum®) 25mgs cada 8 horas, intercalados.

Ante cualquier duda, que no pueda resolverse con estas indicaciones, puede llamar al teléfono 606170462 ó acudir a urgencias.

Si usted es Rh -, debe acudir a su centro de salud con esta información, para que le administre una vacuna de gammaglobulina antiD, RHOPHYLAC 300/2ML® lo antes posible.

¿Cómo se confirmará que el tratamiento ha sido eficaz y se ha vaciado el útero?

A los 7 días de la administración de misoprostol, usted acudirá de nuevo a urgencias ginecológicas, con el informe previo, preferiblemente en ayunas, ante la posibilidad de tener que realizarle un legrado si el tratamiento no ha sido efectivo, ese mismo día.

A modo de resumen, ¿Qué hay que recordar sobre el tratamiento médico del aborto del primer trimestre de gestación?

**Pretende vaciar el útero sin necesidad de cirugía*

**El medicamento se utiliza vía vaginal, en dosis única.*

**El proceso de vaciado del útero ocurre en el domicilio y dura desde unas horas a varios días.*

**Cómo efectos secundarios son frecuentes el sangrado vaginal y dolor vaginal moderado, por lo que son precisos los analgésicos.*

** A los 7 días se debe confirmar que el útero ha quedado vacío.*

ANEXO 4

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LEGRADO EVACUADOR OBSTÉTRICO

Nº Historia:

Doña:deaños de edad

(nombre y dos apellidos)

Con domicilio eny DNI Nº.....

Don/Doña: deaños de edad

(nombre y dos apellidos)

Con domicilio y DNI Nº.....

En calidad dede Doña:.....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DECLARO

Que el DOCTOR/A.....

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA
INFORMACIÓN

Me ha explicado que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a realizar un
LEGRADO EVACUADOR OBSTÉTRICO.

1. El principal propósito del legrado evacuador es limpiar la cavidad endometrial de
restos ovulares. A veces puede ser necesario un segundo legrado para completar esta
evacuación, sobre todo en los casos de aborto diferido.

La intervención consiste en dilatar el cuello uterino si es preciso, y extracción de restos
ovulares con el material quirúrgico apropiado o bien por aspiración. En algunos casos es
necesario colocar el día anterior a la evacuación tallos de laminaria para lograr la dilatación
cervical, asociado a la aplicación de goteo intravenoso de oxitocina.

El legrado evacuador sólo se puede practicar por vía vaginal.

2. Complicaciones y/o riesgos y fracasos: Toda intervención quirúrgica, tanto por la
propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía,
hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de posibles
complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos
complementarios tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de
mortalidad.

Las complicaciones específicas del legrado evacuador, por orden de frecuencia, pueden
ser:

- Infecciones con posible evolución febril (urinarias, endometritis, salpingitis...).
- Hemorragias con la posible necesidad de transfusión (intra o postoperatoria).
- Perforación del útero.
- Persistencia de restos.

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá modificar la técnica quirúrgica habitual o programada.

3. Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como.....
.....

4. Cuidados: Me han sido explicados las precauciones, y tratamiento en su caso, que he de seguir tras la intervención y que me comprometo a observar.

5. Anestesia: El legrado evacuador precisa anestesia, que será valorada bajo la responsabilidad del Servicio de Anestesia.

6. Transfusiones: No se puede descartar a priori que en el transcurso de la intervención programada surja la necesidad de una transfusión sanguínea, que, en todo caso, se realizaría con las garantías debidas y por el personal facultativo cualificado para ello.

7. Anatomía Patológica: Todo el material extraído en la intervención se someterá a estudio anatomopatológico posterior para obtener el diagnóstico definitivo, siendo la paciente y/o sus familiares o representante legal, en su caso, informados de los resultados del estudio.

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 quirúrgico propuesto.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

Que se me realice un LEGRADO EVACUADOR

En.....
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

REVOCACIÓN

DÑA: DE.....AÑOS DE EDAD
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN..... y DNI N°.....

DON/DÑA: DE.....AÑOS DE EDAD
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN..... y DNI N°.....

EN CALIDAD DE.....
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DE DÑA.....
(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

ANEXO 5

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

- **Edad de la paciente:** edad a la que se realiza el diagnóstico y tratamiento del aborto.
- **Gestaciones:** Número de embarazos previos incluyendo abortos, partos, cesáreas y embarazo extrauterinos.
- **Partos:** Número de alumbramientos de fetos a término anteriores a la actual gestación.
- **Abortos:** Número de gestaciones interrumpidas previas.
- **Edad gestacional:** Estimación de la duración de la gestación tomada desde la fecha de última menstruación, calculada en semanas+días.
- **CRL:** Medición de la longitud cráneo-caudal del embrión, en milímetros, en el momento del diagnóstico de la interrupción de la gestación.
- **Tipo de aborto:** Clasificación del fracaso de la gestación actual en: aborto diferido, anembrionada o incompleto.
- **Tipo de tratamiento:** Se refiere a la técnica utilizada para resolver la patología gestacional actual: administración de tratamiento médico con misoprostol o realización de legrado quirúrgico.
- **Éxito del tratamiento médico:** Se refiere al diagnóstico ecográfico de aborto completo en la que se objetiva la expulsión completa de la vesícula, en los casos que la tuviera, y que los restos abortivos intraútero fueran menores o iguales a 15 mm de espesor endometrial, tras el control en la primera o segunda visita.
- **Fracaso del tratamiento médico:** cuando no se objetiva la expulsión completa de la vesícula, en los casos que la tuviera, y que los restos abortivos intraútero fueran mayores o iguales a 16 mm de espesor endometrial, tras el control de la primera o segunda visita.
- **Parámetros hematológicos:** Se estudian las siguientes características en el momento del diagnóstico: Hemoglobina (gr/dl), hematocrito (%), leucocitos (/ μ l), neutrófilos (%), linfocitos (%) y plaquetas (/ μ l). También se codifican el grupo sanguíneo y el factor Rh.
- **Tiempo hasta el primer control:** Intervalo, en días, desde el momento de la administración del tratamiento médico hasta la primera visita de

control. El cual se estableció en 7 días

- **Tratamiento tras primera o segunda dosis:** Pauta de tratamiento tras el primer o segundo control, pudiendo ser: repetición de tratamiento o legrado en caso de persistencia de vesícula, siendo a elección de la paciente o alta en el caso de haberse conseguido el éxito del tratamiento.
- **Segunda dosis de misoprostol:** Pacientes que requieren una segunda dosis de misoprostol, tras el primer o segundo control.
- **Legrado tras tratamiento médico:** Pacientes a las que tras haber recibido tratamiento médico en el primer o segundo control, se objetiva fracaso del mismo y se le tiene que realizar un legrado evacuador.
- **Causa del legrado tras tratamiento médico:** motivo por el cual se tiene que realizar legrado tras fracaso del tratamiento médico que puede ser: elección de la paciente, dolor intenso o metrorragia.
- **Efectos secundarios:** Los asociados al tratamiento realizado: médico o quirúrgico.
- **Sangrado:** Cuantificación de la metrorragia en relación a lo que la paciente considera como un sangrado menstrual normal, este sería mayor, igual o menor.
- **Dolor:** Se valora la presencia o ausencia del mismo y la Estimación se realizó mediante una escala numérica ordinal, discreta, unidimensional, introducida por Downie y col en 1978. Esta escala es una de las más comúnmente empleadas; en ella la paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10) (130).
- **Tipo de analgesia:** Valoración de la analgesia utilizada por la paciente según los siguientes términos: No precisa; menos de la pauta; la pauta o más de la pauta.
- **Complicaciones:** En caso de haber complicaciones éstas se dividen en hemorragias, retención de restos coriales, perforación, infección y otras, pasando a describirlas posteriormente, dada su escasa frecuencia.
- **Visitas extras a urgencias:** se refiere a las pacientes que acudan al servicio de urgencias antes de sus controles programados.
- **Motivo de elección del tratamiento:** Razón por la que la paciente se inclinó por uno u otro tratamiento ofertado (legrado vs misoprostol).

- **Satisfacción:** Satisfacción global con el tratamiento recibido teniendo en cuenta: el trato recibido por parte del personal del hospital y del médico que trata a la paciente, la información recibida sobre las alternativas de tratamiento, las explicaciones del médico y la claridad del consentimiento informado, Se valora del 0 al 10 (de Insatisfecho a Satisfecho).
- **Repetición de tratamiento:** Valoración por parte de las pacientes, al realizar la encuesta telefónica, de si repetirían el tratamiento en caso de verse en la misma situación.
- **Recomendación del tratamiento:** Valoración por parte de las pacientes, al realizar la encuesta telefónica, de si recomendarían el tratamiento a familiares o amigas que pudieran ser susceptibles del mismo.
- **Nivel de actividad:** se refiere a su actividad diaria a causa del tratamiento recibido, si ha tenido que pedir baja laboral o por el contrario una vida normal.
- **Días de baja:** Número de días en los que la paciente deja de ir a trabajar a causa del tratamiento recibido.
- **Ingreso tras tratamiento médico:** se refiere al motivo por el cual las pacientes en tratamiento con misoprostol requirieron ingreso hospitalario.
- **Segundo legrado tras tratamiento quirúrgico:** Pacientes a las que tras haber tenido que realizar un legrado precisan de nueva cirugía para completar el tratamiento.
- Variables a tener en cuenta para el análisis de costes:
- **Número de visitas a urgencias:** Las veces que la paciente ha acudido al servicio de urgencias del hospital en relación con el proceso del tratamiento del aborto precoz. En esta visita se realiza exploración y ecografía.
- **Número de visitas a la consulta:** Las veces que la paciente acude a la consulta de ginecología/obstetricia en relación con el proceso del tratamiento del aborto precoz.
- **Realización de analítica previa a tratamiento:** Extracción de hemograma y grupo sanguíneo, en los casos de no disponer de resultados recientes, por no haberse realizado la paciente la analítica del

primer trimestre.

- **Gastos de hospital:** incluye el uso del quirófano, la medicación, el material quirúrgico necesario y los honorarios médicos, tanto del anestesista como del ginecólogo.
- **Ingreso:** Variable que recoge los casos que requirieron ingreso como complicación en el tratamiento.
- **Gasto de anatomía patológica:** Coste del estudio anatomopatológico de los restos abortivos