

TRABAJO DE GRADO

**FACTORES ASOCIADOS AL ÉXITO DEL MANEJO MÉDICO CON
MISOPROSTOL EN EL ABORTO ESPONTÁNEO: UNA COHORTE
PROSPECTIVA**

Autor:

**SANTIAGO RUEDA ESPINEL
RESIDENTE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Director:

**ALONSO PADILLA MIER
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Asesora epidemiológica:

**YENY ZULAY CASTELLANOS DOMÍNGUEZ
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA, SANTANDER**

2022



TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
5. JUSTIFICACIÓN.....	9
6. MARCO TEÓRICO	10
6.1. DEFINICIÓN DEL ABORTO.....	10
6.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	11
6.3. FACTORES DE RIESGO	12
6.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	12
6.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	13
6.6. TRATAMIENTO.....	15
6.6.1. MANEJO MÉDICO	16
6.6.2. MANEJO EXPECTANTE	22
6.6.3. MANEJO QUIRÚRGICO.....	22
6.7. FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO	24
7. OBJETIVO GENERAL	27
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
9. METODOLOGÍA.....	27
9.1. TIPO DE ESTUDIO	27
9.2. POBLACIÓN	28
9.2.1. MUESTRA.....	28
9.2.2. TAMAÑO DE MUESTRA.....	28
9.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	29
9.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
9.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30

9.4.	VARIABLES DEL ESTUDIO	30
9.5.	PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....	30
9.6.	PLAN DE ANÁLISIS.....	32
9.7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
10.	RESULTADOS.....	34
11.	DISCUSIÓN.....	45
12.	CONCLUSIONES.....	51
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
14.	ANEXOS	57
14.1.	ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	57
14.2.	ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE MAYORES DE EDAD.....	62
14.3.	ANEXO 3. ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE MENORES DE EDAD.....	65
14.4.	ANEXO 4. INSTRUMENTO.....	68

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.	ADAPTADO DE LAS RECOMENDACIONES FIGO PARA EL USO DE MISOPROSTOL.....	19
TABLA 2.	ADAPTADO DE LOS ESQUEMAS DE MANEJO EN ABORTO DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE ACOG.....	19
TABLA 3.	ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA.....	29
TABLA 4.	DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LA COHORTE	36-37
TABLA 5.	DESCRIPCIÓN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA COHORTE.....	38-39
TABLA 6.	ANÁLISIS BIVARIADO.....	41-43
TABLA 7.	SEGUIMIENTO DE LA COHORTE DURANTE 1 MES.....	44
TABLA 8.	FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DEL MANEJO MÉDICO CON MISOPROSTOL.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.	FLUJOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA.....	35
-----------	---	----

1. RESUMEN

Antecedentes: el aborto es una entidad muy frecuente a nivel mundial, siendo su tratamiento un tema de interés. Con el advenimiento de conductas menos invasivas, el manejo médico farmacológico se convierte en primera línea, sin embargo, no hay un consenso en torno a la dosificación y vía de administración.

Objetivo: identificar los factores clínicos asociados al éxito en el manejo intramural del aborto espontáneo con Misoprostol.

Justificación: con este proyecto se busca brindar herramientas al clínico para la selección adecuada e individualizada de las pacientes que cursan con un aborto, las cuales se benefician de recibir manejo farmacológico y no quirúrgico, impactando en la calidad de atención, morbimortalidad de la entidad y reducción de costos por intervenciones innecesarias.

Metodología: el diseño es un estudio de cohorte prospectiva, con seguimiento durante 1 mes, que permita establecer asociaciones tras realizar análisis univariado, bivariado y sub-análisis según las variables de confusión.

Resultados: 157 participantes cumplen los criterios de inclusión. El tratamiento es exitoso en 116 mujeres (74%). Se identifican como factores asociados al éxito la pérdida gestacional en primer trimestre (a partir de semana 13 aumenta el riesgo de un manejo fallido RR 3.49, IC 95% 2.21-5.52), la presencia de sangrado vaginal (RR 0.40, IC 95% 0.21-0.75) y el antecedente de algún parto por vía vaginal (RR 0.45, IC 95% 0.24-0.82). Administrar más de 4 dosis de Misoprostol se asocia con fracaso del manejo (RR 3.15, IC 95% 1.53-6.5). Se debe realizar vigilancia de 1 semana.

Conclusiones: el manejo médico del aborto con Misoprostol es seguro y efectivo, se estandariza una dosificación para nuestro medio y se identifican las variables que se asocian con mayor o menor éxito que permitan al clínico la selección individualizada de las pacientes.

2. ABSTRACT

Background: Abortion is a very common entity worldwide, and its treatment is a topic of interest. With the advent of less invasive therapeutic options, pharmacological medical management becomes the first line, however, there is no consensus as to the dose and route of administration.

Objective: To identify clinical factors associated with success in the intramural treatment of abortion with misoprostol.

Justification: This project seeks to provide tools to the clinician for the appropriate and individualized selection of patients undergoing an abortion, who benefit from receiving pharmacological and non-surgical management, impacting the quality of care, morbidity, and mortality, and the reduction of costs for unnecessary interventions.

Methodology: The design is a prospective cohort study, with a follow-up of one month, which allows us to establish associations after performing univariate, bivariate, and subanalysis according to confounding variables.

Results: 157 participants met the inclusion criteria. Treatment was successful in 116 women (74%). Factors associated with success were identified as pregnancy loss in the first trimester (after week 13 the risk of treatment failure increases RR 3.49, 95% CI 2.21-5.52), presence of vaginal bleeding (RR 0.40, 95% CI 0.21 -0.75) and history of vaginal delivery (RR 0.45, 95% CI 0.24-0.82). More than 4 doses of misoprostol were associated with medical treatment failure (RR 3.15, 95% CI 1.53-6.5) and follow-up should be maintained for 1 week.

Conclusions: The medical management of abortion with Misoprostol is safe and effective, a dose is standardized for our territory and the variables associated with greater or lesser success are identified, allowing the clinician to make an individualized selection of patients.

3. INTRODUCCIÓN

El aborto es definido como la muerte embrionaria o fetal, o como la expulsión de los productos de la concepción antes de las 20 semanas de gestación (1). Es una entidad muy frecuente y representa un potencial de morbimortalidad importante, lo cual genera interés clínico y en salud pública (2). Se estima que 1 de cada 4 mujeres presentará un aborto a lo largo de su vida, los cuales pueden ser inducidos o espontáneos (3). En Colombia, a pesar de que hay un subregistro, se estima que los abortos inducidos ocurren con mayor frecuencia que los espontáneos (4). En ocasiones este último pasa desapercibido, puesto que algunos sangrados después de un “retraso menstrual” son realmente pérdidas gestacionales tempranas (5).

En cuanto al manejo existen tres opciones de abordaje: una conducta expectante, evacuación quirúrgica del útero o manejo médico farmacológico (6). El legrado obstétrico ha sido el método más comúnmente usado, no obstante, con el transcurrir de los años se han optado por conductas menos invasivas; de esta manera el manejo médico del aborto se ha convertido en una opción terapéutica aceptada a nivel mundial, su eje fundamental es el Misoprostol, un análogo sintético de las prostaglandinas (2). Sin embargo, cada escuela recomienda una dosificación y vía de administración diferente. Esto demuestra que en torno al medicamento per se, no hay un consenso, por lo que surge la incógnita desde la perspectiva de las características clínicas, es decir, identificar sí hay factores que están asociados al éxito del manejo médico con Misoprostol en el aborto espontáneo.

Es importante destacar que en la literatura mundial se han identificado aspectos predictores tales como: edad materna avanzada, nuliparidad, serotipo Rh negativo, haber presentado sangrado vaginal en las 24 horas previas al manejo, el tipo de aborto, la edad gestacional y algunos marcadores séricos, entre otros (3).

En el presente estudio se incluyeron las mujeres que consultaron al Hospital Local del Norte en quienes se hizo diagnóstico de aborto espontáneo y se les dio

tratamiento médico con Misoprostol según el esquema adoptado en la guía de práctica clínica institucional (1). Se evaluó la expulsión o no expulsión del producto, según el criterio ecográfico de un grosor endometrial de 30mm. Se realizó una encuesta de caracterización en el primer contacto, posteriormente se revisó la historia electrónica para constatar las características clínicas de cada una de las pacientes y se hizo un seguimiento telefónico 1 mes después en el cual se indagó sobre la necesidad de tratamientos adicionales posterior al egreso. Lo anterior debido a que a pesar de haber cumplido el criterio imagenológico para considerar exitoso el manejo, si requirieron un legrado obstétrico durante el período de seguimiento se consideró éste como fallido.

En cuanto a la metodología se planteó un estudio de cohortes prospectivo que permite hacer seguimiento a dos grupos de pacientes y tiene la capacidad de establecer si la exposición a determinadas variables, se asocia con un desenlace determinado. Se hizo un análisis univariado, bivariado y un subanálisis, que permite identificar un riesgo relativo de las variables explicatorias con un intervalo de confianza del 95% y un p valor menor a 0.05.

La variable de salida es el éxito (si/no) del manejo médico con misoprostol en el aborto, definida como la ausencia o necesidad de realización de evacuación quirúrgica dentro del primer mes una vez iniciado el tratamiento. Se obtuvieron dos grupos de pacientes, uno de mujeres con manejo exitoso y otro en el cual fue fallido, de tal forma que se analizaron las características sociodemográficas y clínicas por grupos, permitiendo establecer la asociación respecto a la variable desenlace.

En definitiva este proyecto brinda herramientas para la selección adecuada e individualizada de las pacientes que se benefician de recibir manejo farmacológico y no quirúrgico, impactando en la calidad de atención, morbimortalidad de la entidad y reducción de costos por intervenciones innecesarias.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El aborto, tanto espontáneo como inducido, contribuye de manera desproporcionada a la morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial (2). La mayoría de veces los embarazos en nuestro medio son productos no planeados, esto demuestra una gran deficiencia en el uso de métodos anticonceptivos, a pesar de la notable socialización y accesibilidad de estos (5). Este hecho hace cuestionar acerca de cuántos embarazos no planeados que finalizan en un aborto, podrían haber sido prevenidos con una adecuada valoración preconcepcional.

Se describe que cada año ocurren 41 millones de abortos a nivel mundial, adicionalmente se estima que 1 de cada 4 mujeres presentará un aborto a lo largo de su vida (3). El aborto espontáneo ocurre en el 20% de todos los embarazos, sin embargo, esta podría ser una cifra no precisa y presentar un suregistro ya que en algunas mujeres, puede pasar desapercibido, asumiendo que es un período menstrual (5).

Hasta la segunda mitad del siglo XX, el legrado obstétrico era el método más común para la terminación de embarazos tempranos (7); sin embargo, las intervenciones invasivas en la cavidad uterina, se han asociado con riesgos de la anestesia, hemorragia, infecciones, trauma cervical, perforación uterina y adherencias intrauterinas; por lo que con el advenimiento de los antibióticos, diagnóstico ecográfico temprano y la despenalización del aborto, se ha intensificado la investigación alrededor de métodos no quirúrgicos para el manejo del aborto (8).

De esta manera el manejo médico del aborto se ha convertido en una alternativa al manejo quirúrgico, aceptada a nivel mundial; en varios estudios se comparan las diferentes modalidades de manejo, es decir expectante, médico o farmacológico, y quirúrgico, encontrando unas proporciones de éxito que varían desde 13% hasta 94% (9). La variabilidad en estos resultados puede deberse a una falta de parámetros que permitan predecir el éxito con alguno de los manejos, para así tener

la capacidad clínica de elegir individualizadamente a qué paciente se le brinda cuál manejo (3).

El Hospital Local del Norte, institución de segundo nivel de complejidad en la atención, en la cual se planteó la realización del estudio, está ubicada en Bucaramanga, Santander, Colombia. El abordaje institucional de esta patología, se realiza bajo los parámetros definidos en la Guía de Práctica Clínica (GPC) del manejo médico del aborto (1), realizada en marzo de 2018, en el marco del programa de posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Por estas razones, surge la pregunta de investigación, ¿qué factores están asociados al éxito del manejo médico con Misoprostol en el aborto espontáneo de las pacientes tratadas por esta condición en el Hospital Local del Norte?

5. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, se ha estudiado con gran interés el manejo más efectivo en estas pacientes; la OMS enfatiza en la vigilancia del aborto incompleto, ya que este tiene el potencial de provocar complicaciones severas, aumentando el riesgo de muerte materna hasta un 60% de los casos, especialmente en países en vía de desarrollo (5). Por tanto, el tratamiento seguro y efectivo del aborto incompleto constituye un importante mecanismo para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al aborto (10).

La morbilidad materna extrema y la mortalidad materna son indicadores del grado de desarrollo de un país, lo cual convierte en un problema de salud pública a las causas que contribuyen en estas cifras (5). La muerte de la mujer como consecuencia del embarazo o el parto refleja fallas estructurales, tanto de acceso como de atención a la salud (11).

Esto justifica la relevancia de una investigación sobre el aborto en nuestro medio, que permita conocer, profundizar y comparar ciertos factores, respecto al desenlace de un tratamiento que se realiza de rutina y que no está estandarizado, ni a nivel nacional o internacional. Dado que es el primer estudio que se realiza en la región entorno a esta temática, genera nuevo conocimiento, siendo útil de soporte científico y académico para la toma de decisiones clínicas y seguir conductas terapéuticas, así como sirve para la formación de un especialista en Ginecología y Obstetricia

6. MARCO TEÓRICO

6.1. DEFINICIÓN DEL ABORTO

El aborto es la muerte embrionaria o fetal, o la expulsión de los productos de la concepción antes de las 20 semanas de gestación (1). Es definido por la OMS como la expulsión o extracción de un embrión/feto que pesa menos de 500 gramos (5). La diferencia entre embrión y feto, radica en el número de semanas de gestación, al cuerpo humano en desarrollo hasta las 8 semanas se le denomina embrión, a partir de esa edad gestacional y hasta el momento de su nacimiento se le conoce con el nombre de feto (12). En conclusión es la pérdida del embarazo antes de que este sea viable (6).

En el primer trimestre los términos aborto, aborto espontáneo y pérdida temprana del embarazo, son usados indiscriminadamente y no existe un consenso de la literatura en la terminología (13). La pérdida temprana del embarazo, hace referencia a un embarazo inviable, intrauterino, ya sea con un saco gestacional anembrionado (sin evidencia de estructuras embrionarias) o que contenga un embrión o feto sin fetocardia, en las primeras 12 semanas 6 días de gestación (13). Si ocurre en el segundo trimestre, entre las semanas 13 y 20 semanas de edad gestacional, se le denomina aborto tardío (14).

En cuanto a lo expulsado, se habla de aborto completo, incompleto o retenido, el primero de estos hace referencia a la expulsión completa del feto y anexos ovulares, con cese posterior de la hemorragia y del dolor, mientras que se describe como incompleto si hay expulsión parcial de tejidos fetales, placentarios o líquido amniótico a través del cérvix, con dilatación y sangrado variable; finalmente un aborto retenido, es una muerte no detectada de un embrión o un feto que no es expulsado y que no produce sangrado (15).

Desde la perspectiva de las complicaciones, cualquiera de los anteriores, puede terminar como un aborto séptico, el cual hace referencia a la infección de causa obstétrica que cursa con fiebre (temperatura de 38.3°C o más) antes, durante o después del aborto espontáneo o provocado, acompañada de otros signos como dolor uterino, sangrado fétido o pus (15).

6.2. EPIDEMIOLOGÍA

El aborto es la complicación más frecuente del embarazo temprano, su frecuencia disminuye con el aumento de la edad gestacional (16). Mundialmente se describe que el aborto espontáneo ocurre en un 10-20% de los embarazos (6,17), cifras similares son reportadas en América Latina y Colombia (11). Se estima que 1 de cada 4 mujeres experimentará al menos un aborto a lo largo de su vida fértil (3,6).

Aproximadamente el 80% de abortos ocurren en el primer trimestre (13), sin embargo, entre el 13-26% son pérdidas subclínicas y pasan desapercibidas (18). En una revisión sistemática de estudios de cohortes, se evaluó el resultado del embarazo en 51,735 mujeres embarazadas, encontrando que el 6-21% presentaron aborto a las 6 semanas, 12-24% a las 11 semanas, 4-8% a las 14 semanas y de 1-3% a las 20 semanas de gestación (1).

6.3. FACTORES DE RIESGO

Se han descrito diversos factores de riesgo para presentar un aborto. La gran mayoría de los abortos espontáneos se deben a anomalías cromosómicas y anomalías morfológicas de los gametos, los embriones o los fetos, que son incompatibles con el desarrollo normal de un embarazo (19). La literatura reporta que un 54-76% de los casos son por anomalías genéticas, otros factores asociados son la edad materna avanzada, el antecedente o presencia de dispositivo intrauterino (DIU), enfermedades de transmisión sexual, técnicas de reproducción asistida, paridad y el antecedente de abortos (19). La frecuencia del aborto, aumenta directamente proporcional, al aumentar la edad materna, describiéndose en mujeres entre 20 y 30 años una frecuencia de 9-17%, a los 35 años de 20%, a los 40 años de 40% y a los 45 años alcanza un 80% (13).

Sin embargo, estos estudios tienen poco poder estadístico, por lo que el *Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG)*, publicó un estudio de casos y controles, en el que se incluyeron 2,026 mujeres embarazadas de las cuales 1,192 fueron diagnósticas con un aborto espontáneo; aunque muchos factores de riesgo individuales fueron asociados con la pérdida gestacional, en el análisis final únicamente las edades maternas extremas (menores de 25 años y mayores de 35 años) y quienes consultaban por sangrado vaginal (OR 7.35, IC 95%, 5.74-9.41), tuvieron una asociación significativa con el evento (19).

6.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las pacientes que cursan con un aborto fundamentalmente consultan por un cuadro clínico de amenorrea, prueba de embarazo positiva, dolor pélvico de intensidad variable, volumen uterino menor de lo esperado para la edad gestacional, sangrado uterino de moderado o abundante cantidad y dilatación cervical (13).

6.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de aborto se realiza por combinación de los hallazgos clínicos, la fracción Beta de la gonadotropina coriónica humana (BHCG) y la ultrasonografía transvaginal; la historia clínica debe centrarse en el cuadro clínico mencionado previamente, se debe realizar un examen físico completo, especialmente en región pélvica, realizar especuloscopia para confirmar origen del sangrado y evaluar el volumen del mismo, determinar si el cuello uterino está dilatado y si los productos de la concepción son visibles en el cérvix o en la vagina (19).

La ultrasonografía transvaginal es la prueba para verificar la presencia de embarazo intrauterino viable; los hallazgos relevantes para el diagnóstico de aborto es la evaluación del tamaño y el contorno del saco gestacional, la presencia de un saco vitelino y la frecuencia cardíaca fetal (20). Es importante a pesar de que clínicamente se sospeche el diagnóstico de un aborto, realizar una evaluación ecográfica previo a tomar conductas de manejo con cada paciente, debido a que este es el parámetro diagnóstico definitivo, en el caso que no cumpla criterios, se deberá diferir la conducta hasta un nuevo control imagenológico (6).

La ACOG ha utilizado una longitud cefalo caudal (LCC) de 5mm sin fetocardia o diámetro de saco gestacional promedio (DSG) de 16mm sin embrión como criterios diagnósticos de pérdida temprana del embarazo. Sin embargo esta medida de LCC está asociada con una tasa de 8.3% de falsos positivos, mientras que si se usa una medida de 5.3mm esta tasa disminuye a 0%, de la misma manera se reporta una tasa de 4.4% de falsos positivos con un DSG de 16mm, llegando a una especificidad de 100% con una medida de 21mm; así mismo se describe como diagnóstico una ausencia de saco vitelino o embrión en una segunda ecografía realizada 7 días posteriores a un primer ultrasonido que no cumpliera con los criterios mencionados, disminuyendo la tasa de falsos positivos si este control ecográfico se realizaba a los 14 días (13). El *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) del Reino Unido usa un DSG ≥ 25 mm como criterio para el diagnóstico de un embarazo

anormal en ausencia de un saco vitelino o embrión y el *Colegio Americano de Radiología* utiliza un LCC ≥ 7 mm sin embriocardia como criterio diagnóstico (21).

De esta manera hay tres grandes escenarios: aborto completo, incompleto o retenido; este último hace referencia al cumplimiento de criterios ecográficos para diagnosticar una pérdida gestacional, sin la presencia de clínica sugestiva de un aborto en curso (6). El criterio para diferenciar un aborto completo de un incompleto, es la presencia de restos retenidos en la cavidad uterina, sin embargo, esta medida ha presentado grandes controversias en la literatura (22). Diferentes escuelas utilizan un grosor endometrial menor de 15mm para considerar un aborto completo (6,17), sin embargo la ACOG lo considera como una medida muy ajustada y recomienda usar un grosor menor de 30mm, sin evidencia que apunte a que hay mayor morbilidad con menor cantidad de restos (13). Esta última medida es la usada institucionalmente en el Hospital Local del Norte como punto de corte en la valoración ecográfica transvaginal realizada a las pacientes previo a su egreso (1).

La gonadotropina coriónica humana se detecta en sangre materna de 7 a 10 días después de la fecundación debido al crecimiento trofoblástico; las mediciones de la subunidad B pueden ayudar a distinguir el embarazo intrauterino viable, ya que si el nivel de la hormona no asciende, la curva es plana o desciende, el embarazo tiene mal pronóstico o no es viable; teniendo en cuenta que un solo valor de BHCG no es diagnóstico de aborto espontáneo (23)

Por otra parte se describe que cuando el clínico y la paciente, basado en la sintomatología, consideran subjetivamente que la expulsión ha sido completa, estos tienen razón en un 96-99% de las veces; no obstante, una revisión sistemática, que evaluaba las modalidades de seguimiento en estas mujeres, encontró que este parámetro tiene una baja sensibilidad de 33-85% y un bajo valor predictivo positivo de 6-66% (24). Otra prueba es la progesterona sérica, valores menores a 5 ng / ml se asocian con un embarazo no viable, sin embargo, en nuestro medio, no se usa de rutina esta prueba para evaluar a las mujeres con aborto espontáneo (1).

6.6. TRATAMIENTO

Las mujeres en quienes se diagnostica un embarazo anembrionado, un aborto incompleto o retenido, se enfrentan a tres opciones de manejo: expectante, quirúrgico o médico (6). El manejo quirúrgico ha sido el método estándar a nivel mundial por muchos años, su seguridad y efectividad están sustentadas en literatura científica de muy buena evidencia; la conducta expectante también funciona adecuadamente, no obstante, en ocasiones es la menos deseada por las pacientes y sus médicos tratantes, quienes prefieren una intervención inmediata; el manejo médico o farmacológico está ganando atención lentamente, como una opción fácil de usar, factible y de bajo costo (2). En cuanto a la edad gestacional, en abortos durante el segundo trimestre, es decir entre 13 y 20 semanas, las opciones se reducen a manejo quirúrgico o médico, sin embargo, la evidencia sugiere que hasta en un 95% de estas pacientes se opta por dilatación y curetaje; la ACOG reportó, en una encuesta realizada a quienes manejan esta patología, que únicamente un 33% ofrecen manejo médico como opción de tratamiento al aborto en segundo trimestre (25).

El éxito de los diferentes métodos de manejo depende de varios factores, entre los que se encuentran: el tipo de aborto, la cantidad de restos en cavidad y la disponibilidad de atención y admisión en un servicio de urgencias; sin embargo, el punto más crucial es la preferencia de la mujer, que dependerá de las circunstancias individuales, expectativa y conciencia de los riesgos y beneficios de cada opción, por lo que el asesoramiento médico es parte esencial en la atención de estas pacientes (6). Todo esto siempre y cuando la estabilidad y sintomatología de las pacientes, no representen una urgencia quirúrgica y permitan optar por un manejo planeado y consensuado (13). En las últimas dos décadas, el manejo del aborto ha cambiado radicalmente y se orienta hacia el tratamiento individualizado basado en la decisión conjunta médico-paciente (22).

6.6.1. MANEJO MÉDICO

La terminación del embarazo en primer trimestre se puede hacer farmacológicamente de forma segura (7). Este consiste en el uso de medicamentos que tienen como objetivo producir contracciones uterinas y dilatación cervical, llevando finalmente a la expulsión de los productos del embarazo (13). La eficacia depende del tipo de aborto, el medicamento seleccionado y su ruta de administración, describiéndose varios regímenes basados en el uso de Mifepristona en combinación con Prostaglandinas (6).

La Mifepristona es un antagonista competitivo del receptor de progesterona, lo cual produce ruptura de los capilares maternos de la decidua, síntesis de prostaglandinas por el epitelio de las glándulas deciduales e inhibición de la deshidrogenasa, finalmente induciendo las contracciones del útero (7). En Estados Unidos y Europa occidental, es un medicamento de primera línea en el manejo del aborto, sin embargo, en Colombia únicamente es importado por la *Asociación Probienestar de la familia Colombiana "PROFAMILIA"*, para uso institucional en la Interrupción Voluntaria del Embarazo (26).

El Misoprostol es un análogo sintético de la Prostaglandina E1, desarrollado por *Searle* en 1973 para el tratamiento y prevención de úlceras pépticas, debido a la inhibición en la secreción de ácido gástrico y propiedades protectoras de la mucosa (27). Por esta razón fue aprobado por la FDA, para prevenir úlceras gástricas en individuos que toman medicamentos antiinflamatorios de forma prolongada (24).

No obstante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda como indicaciones para el uso de Misoprostol: inducción del parto, prevención y manejo de la hemorragia posparto, manejo del aborto espontáneo e incompleto y la interrupción voluntaria del embarazo (28). Esto debido a su acción uterotónica y capacidad de maduración cervical (27). En una revisión sistemática de *Cochrane*, basada en ensayos clínicos aleatorizados, se sugiere un efecto local de las

prostaglandinas al ser usadas vía vaginal (VV) (29), presentado solamente en mujeres embarazadas, a través de desencadenarse liberación local de óxido nítrico sobre el cuello uterino (30).

En Colombia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, a petición del Ministerio de la Protección social, consideró ampliar la indicación del principio activo Misoprostol, para ser empleado como oxitócico en el manejo de la interrupción voluntaria del embarazo, normativizado bajo las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C – 355 de 2006, de conformidad con lo dispuesto en el Decreto 4444 y la Resolución 4905 del mismo año (31–34).

Es importante destacar sus ventajas sobre los demás análogos de la prostaglandina: primero que todo tiene un bajo costo, es una tableta estable a temperatura ambiente por lo que no requiere refrigeración y finalmente debido al uso gastrointestinal autorizado, es un medicamento disponible y accesible en la mayoría de países (27).

En cuanto a la farmacocinética y a la farmacodinámica, esta tableta fue elaborada para uso oral, tras su ingesta, es rápidamente absorbida y sufre metabolismo de primer paso hepático, formando su metabolito activo, el ácido misoprostico; numerosos estudios clínicos han demostrado que la vía transvaginal, representa mayor duración del efecto y mayor eficacia, por aumento de la biodisponibilidad; asimismo se encontró que la vía sublingual, proporciona un menor tiempo para alcanzar su concentración máxima sérica, una concentración y biodisponibilidad mayores comparado con las demás vías (27). Se describe que los efectos adversos más frecuentes de su uso son principalmente gastrointestinales (náuseas, vómito y diarrea), hipertensión y eventual teratogenicidad (29).

En una revisión publicada en 2007 por la *International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO*, se describe que la vía oral es menos efectiva que la vía

intravaginal y que el vía sublingual genera mayores efectos adversos, recomendando como primera línea la vía vaginal, después sublingual y como última opción la vía oral (7,35–38). Sin embargo, la ACOG reportó en 2014 un boletín en el cual sugiere que al igual que la ruta sublingual, la vía vaginal, al tener mayor absorción y alcanzar mayor biodisponibilidad, genera no sólo más efectividad si no también más efectos adversos (24).

La concentración sérica máxima del metabolito activo del Misoprostol, desciende a medida que se usan sucesivas dosis vía vaginal, mientras que dichos niveles permanecen estables con la ruta sublingual, encontrando en esta última un área bajo la curva mucho mayor con respecto al tiempo ($P = 0.031$), sin embargo los análisis por subgrupos, demostraron que esto ocurría principalmente en mujeres con abundante sangrado (39). Esto sugiere que una alteración en el pH vaginal, asociado a leucorrea o sangrado, podría alterar la absorción del epitelio, explicando los cambios farmacocinéticos y clínicos por esta vía (27).

En la literatura se ha propuesto el uso inicial de Mifepristona, seguido de un análogo de las prostaglandinas, usualmente Misoprostol, ya que la Mifepristona al ser un antiprogéstágeno bloquea estos receptores, por lo que al administrar una Prostaglandina 24 a 48 horas después, resulta en altas tasas de efectividad en la expulsión (7). Sin embargo, el acceso a la Mifepristona es limitado, mientras que la disponibilidad comercial y el bajo costo del Misoprostol, ha alentado a que las investigaciones y la práctica clínica usen esquemas de solo prostaglandinas (40).

De esta manera lo recomienda la ACOG, quienes refieren que la evidencia actual no es suficiente para concluir que este esquema combinado es superior, por lo que el uso rutinario del antiprogéstágeno en pérdida temprana del embarazo no es recomendado (13). Por lo anterior las recomendaciones actualizadas de la FIGO, en primer trimestre, son regímenes de solo Misoprostol (*tabla 1*) (41).

Tabla 1. Adaptado de las recomendaciones FIGO para el uso de misoprostol.

TIPO DE ABORTO	ESQUEMA MISOPROSTOL
Aborto retenido	600-800ug vía vaginal cada 3 horas.
Aborto incompleto	<ol style="list-style-type: none"> 1. 600ug vía oral 2. 400ug sublingual 3. 400-800ug vía vaginal
<i>Nota: se recomienda un máximo de 5 dosis.</i>	

El esquema recomendado por la ACOG para manejar el aborto en el segundo trimestre (*tabla 2*), requiere una dosis inicial de Mifepristona, seguida a las 24-48 horas de Misoprostol; siendo éste el régimen más efectivo, con una tasa de éxito de 91% en las 24 horas posteriores a iniciar el Misoprostol, lo cual representa menos tiempo de manejo farmacológico y menos efectos adversos, comparado con el esquema de sólo Misoprostol; no obstante la Mifepristona es un agente que no está disponible en todas las instituciones y el manejo únicamente con Misoprostol, también es efectivo (25).

Tabla 2. Adaptado de los esquemas de manejo en aborto durante el segundo trimestre ACOG.

ESQUEMA	MIFEPRISTONA	MISOPROSTOL
Primera línea	Inicialmente: -200mg vía oral dosis única	Después de 24-48 horas: -800ug vía vaginal (VV) dosis inicial, seguido de 400ug sublingual o VV cada 3 horas, hasta 5 dosis* -400ug vía oral cada 3 horas, hasta 5 dosis.
Segunda línea <i>Si Mifepristona no está disponible.</i>		-800ug VV dosis inicial, seguido de 400ug sublingual o VV cada 3 horas, hasta 5 dosis*
<i>* Suspender manejo por 12 horas, para luego iniciar nuevamente el ciclo.</i>		

El manejo médico del aborto en el Hospital Local del Norte – E.S.E ISABU, basado en la GPC institucional (1), se realiza de forma intrahospitalaria con regímenes de

Misoprostol solo. Se recomienda la administración de 400-800 ug vía oral y vía vaginal, así como la reducción de la dosis a la mitad en casos de mujeres con aborto y cesáreas previas. Adicionalmente este manejo es de primera línea para las pacientes con diagnóstico de embarazo anembrionado y aborto retenido, ya que en las pacientes que ingresan al servicio de urgencias con un aborto incompleto, dependerá a criterio del clínico si se indica realizar una evacuación quirúrgica como abordaje inicial. Este último escenario ocurre en la práctica clínica con mayor frecuencia en quienes presentan un aborto incompleto sin feto o embrión in útero.

El Misoprostol debe ser administrado con precaución, especialmente en casos de embarazo molar, presencia de dispositivo intrauterino (DIU), sospecha de infección pélvica, uso de anticoagulantes y el antecedente de cicatriz uterina; las contraindicaciones para su uso son fundamentalmente la presencia de inestabilidad hemodinámica lo cual requiere intervención quirúrgica inmediata, historia de alergia y la sospecha de embarazo ectópico o una masa anexial sin diagnóstico (2,7).

La seguridad del uso de Misoprostol ha sido cuestionada en pacientes con antecedente de cesárea, incluso por esta razón son excluidas de los ensayos clínicos y las revisiones de tema (41). En una revisión sistemática publicada en "*An International Journal of Obstetrics and Gynaecology BJOG*", se encontró una incidencia de ruptura uterina en mujeres con el antecedente de una cesárea transversa de 0.43%, por lo que consideran es un manejo seguro en estas pacientes (42).

De esta forma, la ACOG publicó una revisión sistemática, en la cual se describió un riesgo ruptura en mujeres con antecedente de cesárea de 0.28%, siendo el riesgo de la población general de 0.04% (43). De igual manera, la FIGO reporta un riesgo de ruptura uterina menor a 0.3%, por lo que recomienda su uso (41). Finalmente, en el AJOG se publicó un estudio de cohortes, el cual demostró que el manejo del aborto con Misoprostol en pacientes con antecedente de cicatriz uterina por diferentes causas, tiene similares proporciones de éxito (82% vs 85%; $p = 0.5$),

complicaciones y aceptabilidad por parte de las pacientes, comparado con las mujeres que no tienen este antecedente (44).

Se usan diferentes definiciones de manejo exitoso y de aborto incompleto, esta ausencia de una definición clara, consistente y estandarizada, hace difícil la comparación de los desenlaces con los diferentes regímenes de manejo; no se encontró una definición de éxito o falla en la OMS, FIGO y WHO, así como tampoco hay consenso sobre cómo proceder ante la retención de restos, ya que se tienen las tres opciones de manejo nuevamente, repitiendo el manejo médico, una conducta expectante o la evacuación quirúrgica (45). La mayoría de guías internacionales, grupos de expertos y ensayos clínicos, así como las recientes guías MARE (Medical Abortion Reporting of Efficacy), sugieren definir como exitoso el manejo médico, cuando este no requiere de evacuación quirúrgica (46).

En conclusión, el manejo médico del aborto es muy efectivo, con unas proporciones de éxito reportadas entre 95-98% (45). Sin embargo la ruta más efectiva y el intervalo de tiempo indicado, cuando se usan dosis seriadas de Misoprostol para expulsar un aborto, no están bien establecidas (40). Es difícil comparar estos ensayos clínicos, ya que se incluyen pacientes con características heterogéneas, la dosificación y la vía de administración es variable y la definición de falla terapéutica varía notablemente entre los estudios, representando una falta en la uniformidad de muchas variables (3,47,48).

Este método aparte de ser muy bien aceptado por parte de las pacientes, promete mejorar el acceso a los servicios, permitiéndole a las mujeres recibir un manejo efectivo y apropiado, en un segundo nivel de atención e incluso en un primer nivel, sin necesidad de un cirujano o barreras administrativas por parte de los proveedores de servicios de salud, logrando así descongestionar las instituciones de tercer nivel y reducir los costos del sistema de salud a nivel mundial (2).

6.6.2. MANEJO EXPECTANTE

El manejo expectante se ha asociado con un mayor riesgo de aborto incompleto, con la necesidad de evacuación quirúrgica uterina de imprevisto, con sangrado y necesidad de transfusión, esto debido a que en las pacientes manejadas ambulatoriamente, es más difícil hacer un seguimiento clínico e imagenológico, para establecer la probabilidad de un aborto espontáneo completo exitoso (22). Este manejo no está indicado en casos de infección, anemia severa, hemorragia abundante o coagulopatías (13).

En un ensayo clínico aleatorizado, *Wood et al*, compararon el manejo con Misoprostol vaginal y el uso de un placebo (expectante), encontrando una tasa de éxito del 80% con el manejo médico, mientras que sólo el 16% del grupo placebo presentó expulsión (6). Similares hallazgos presentaron *Bagratee et al*, quienes aleatorizaron 104 mujeres con un aborto incompleto entre manejo médico y expectante, evidenciando un éxito de 84% .Vs. 44.2% respectivamente, adicionalmente mayor satisfacción por parte de las pacientes del manejo médico, concluyendo que la intervención farmacológica disminuye la necesidad de evacuación quirúrgica (8).

6.6.3. MANEJO QUIRÚRGICO

El manejo quirúrgico por dilatación y curetaje ha sido, por más de 50 años, el abordaje estándar de la pérdida temprana del embarazo (3). Entre sus ventajas se destacan que reduce la duración del sangrado, es un método de reacciones previsibles y tiene bajo riesgo (<5%) de reintervención (6).

Requiere de un espacio idóneo para el procedimiento y su recuperación, especialistas y personal de enfermería, medicamentos, equipos de monitorización e instrumental esterilizado, entre otros, quedando en evidencia que las condiciones óptimas representan altos costos, por lo que en años recientes, la comunidad

médica se ha cuestionado si una evacuación inmediata de forma invasiva, es realmente necesaria en la mayoría de casos (3). Adicionalmente representa un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones placentarias en posteriores embarazos (6).

Este manejo no sólo es una de las opciones iniciales para el abordaje de las pacientes con un aborto, si no que también podría ser diferido como una segunda opción en caso que el manejo médico falle. En el *European Journal of Obstetrics and Gynecology (EJOG)*, se publicó en 2017, el estudio *MisoREST* (49), en el cual se incluyeron las pacientes con un aborto incompleto posterior al manejo con Misoprostol, se comparó el manejo por curetaje con la conducta expectante, encontrándose una tasa de éxito del manejo quirúrgico de un 95% (RR 1.1, 95% IC 1.03–1.2) y una tasa de complicaciones de 6.2% (RR 2.7, 95% CI 0.6–12), esta última sin diferencias estadísticamente significativas. Es importante destacar que éste es un estudio de cohortes y se usó como criterio ecográfico de remanentes la medida de 10mm.

Cochrane publicó un metaanálisis en 2013 (29), en el cual se incluyeron únicamente ensayos clínicos controlados aleatorizados, el cual tenía como objetivo comparar el manejo con Misoprostol del manejo quirúrgico. Se incluyeron 12 estudios, para un total de 2493 mujeres. En él se reportó una tasa de éxito con Misoprostol de 80-99% y una tasa de éxito de 91-100% con la evacuación quirúrgica, evidenciando una pequeña diferencia a favor de este último (RR 0.97, 95% IC 0.95 - 0.99). Hubo más necesidad de intervención quirúrgica no programada en el grupo manejado farmacológicamente (RR 5.82, 95% IC 2.93 - 11.56). Se encontró que las pacientes manejadas con Misoprostol presentaban sangrado por un mayor número de días, sin embargo no se encontraron diferencias en la presencia de anemia (RR 0.83, 95% IC 0.17 - 4.12 ni en la necesidad de transfusiones sanguíneas (RR 1.73, 95% IC 0.19 - 16.08). En cuanto a los efectos adversos gastrointestinales, como era de esperarse en el grupo de Misoprostol, se identificó con mayor frecuencia náuseas

(RR 2.41, 95% IC 1.44 - 4.03) y vómito (RR 1.96, 95% IC 1.30 - 2.95), no obstante, la presencia de diarrea fue similar en ambos grupos (RR 4.25, 95% IC 0.76 - 23.73).

Por otra parte, en dicho estudio, no se identificaron diferencias en las tasas de éxito respecto a los diversos esquemas de manejo con Misoprostol incluidos (P, 0.26). No hubo mayor requerimiento de analgésicos en alguno de los grupos (RR 1.48, 95% IC 0.67 - 3.25). En cuanto a la incidencia de infección pélvica, ésta se comportó similar con ambas intervenciones (RR 0.70, 95% IC 0.25 - 1.99). No se presentó mayor daño a nivel cervical en el manejo quirúrgico (RR 0.07, 95% IC 0.00 - 1.25). La satisfacción de las pacientes con ambos manejos fue semejante, siendo de 91-99% en el grupo de Misoprostol y de 95-100% con el abordaje quirúrgico (RR 0.99, 95% IC 0.98 - 1.00). Finalmente no se identificaron diferencias respecto a la muerte o complicaciones graves (RR 1.00, 95% IC 0.04 - 22.64).

La Colaboración Cochrane, concluye entonces, que a pesar de existir una pequeña diferencia en las tasas de éxito de ambos manejos, ésta no es relevante clínicamente, como si lo es el hecho que el manejo médico permite reducir de manera robusta la necesidad de intervenciones invasivas.

En la GPC institucional no se recomienda la realización de legrado uterino de rutina en pacientes con aborto espontáneo, reservándolo ante circunstancias específicas como: hemorragia intensa y persistente, inestabilidad hemodinámica, evidencia de restos ovulares retenidos infectados, contraindicación para manejo médico o sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional (1).

6.7. FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO

A pesar de que no existe evidencia que sugiera diferentes resultados a largo plazo de las diferentes opciones de manejo (13). Se han descrito algunos subgrupos en quienes se podría predecir mayores probabilidades de éxito con alguno de los abordajes (3).

La ACOG publicó en 2006 un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (3), que incluyó 652 mujeres con una pérdida del embarazo temprana, en quienes se comparó el manejo médico con Misoprostol y la aspiración manual endouterina (AMEU), con el objetivo de describir que factores estaban asociados al manejo farmacológico exitoso. En cuanto a la cantidad de restos en cavidad para hablar de expulsión incompleta, se determinó un grosor endometrial de 30mm o más, considerándose exitoso el manejo con Misoprostol si al mes de seguimiento no habían requerido evacuación quirúrgica. Se encontró una tasa de éxito de 84% (81-87% IC95%) y 97% (94-100% IC95%), entre los dos grupos respectivamente. En el análisis multivariado se encontró que la presencia de dolor en hipogastrio y el sangrado vaginal en las 24 horas previas a consultar, las pacientes con hemoclasificación Rh negativo y las nulíparas, se asociaron con la predicción de éxito. El sitio de atención, el subtipo de aborto temprano y la edad gestacional, no mostraron asociación estadística.

Se analiza en este estudio, que la asociación entre el éxito del manejo con Misoprostol y el serotipo Rh negativo es sorpresiva y no había sido reportada previamente, una hipótesis que explicaría dicha relación, es que las pacientes con ésta hemoclasificación presentan una causa subyacente que genera pérdidas gestacionales y crea una situación en que el uso de este medicamento es más efectivo, hipótesis que para ser aceptada requiere de más estudios; contrario sucede con el sangrado y el dolor tipo cólico, de los cuales se esperaba tuviesen relación; la baja paridad asociada, sugiere que los receptores del útero tienen cambios, al haber presentado aumento y estrechamiento del miometrio en pasadas gestaciones; finalmente se concluye que la variación en el corte de la medida endometrial, ha sido una barrera en la unificación de resultados científicos respecto al manejo del aborto, evidenciando que punto de corte de 30mm es fehaciente (3).

La influencia de la paridad en el éxito del manejo médico, ha sido demostrada en varios estudios. *Odeh et al* (9), en una cohorte de pacientes que recibieron

Misoprostol como tratamiento del aborto, reportaron que la nuliparidad (DE 0.87) y el antecedente de algún parto (DE 1.43), representaba una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de éxito ($P = 0.015$). Asimismo dicha relación con la paridad se ha descrito previamente, representando un factor predictor de éxito cuando las mujeres han tenido menos de dos embarazos (3). Encontrándose entonces una relación inversamente proporcional y progresiva, sin embargo, no es un hallazgo constante, cuestionándose su verdadero nexo (17).

En cuanto al tipo de aborto, en uno de los ensayos clínicos más grande realizado en Estados Unidos, se encontró que las tasas de éxito en el manejo médico del aborto, eran menores en embarazos anembrionados (81%), comparado con los abortos incompletos (93%) o retenidos con embrión o feto (88%) (13).

Adicionalmente se ha puesto en evidencia que a mayor edad gestacional, disminuye la eficacia de los regímenes con Misoprostol, así lo puso en evidencia, el *Departamento de Salud Reproductiva e Investigación*, en Suiza, adscrito a la Organización Mundial de Salud, quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico en 11 instituciones a nivel mundial y reportaron que el riesgo de fracaso era dos veces más, en mujeres con 8-9 semanas de gestación, comparado con aquellas que tenían 7 semanas o menos (40).

Otros factores asociados con el manejo médico exitoso son: niveles bajos de BHCG (<295 IU) y de progesterona sérica (<20 ng/ml), niveles séricos de Inhibina A y estudio doppler de las vellosidades. Sin embargo se requieren estudios complementarios a la literatura disponible en el momento (6). También han sido estudiados los niveles de proteína C reactiva (PCR) y proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPPA), encontrando que el estudio rutinario de estos biomarcadores es limitado y no provee información adicional que oriente al manejo de esta patología (22).

Finalmente, en el manejo expectante, evidencia limitada, sugiere que éste es más efectivo en mujeres sintomáticas (sangrado con presencia de restos o hallazgos ecográficos consistentes con un aborto incompleto) que en asintomáticas, asimismo la edad materna avanzada (> 35 años) se ha descrito como un fuerte predictor de éxito (OR 1.82 IC95% 1.14-2.91) (22).

7. OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores asociados al éxito en el manejo intramural del aborto espontáneo con Misoprostol, en las pacientes que consultan al Hospital Local del Norte, institución de segundo nivel de complejidad, ubicada en la ciudad de Bucaramanga, departamento de Santander.

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características clínicas de las pacientes que presentan un aborto.
2. Evaluar el éxito del manejo médico con Misoprostol en el aborto.
3. Comparar las características clínicas del grupo de pacientes que presentan un manejo exitoso y el grupo de pacientes en quienes el manejo falla.
4. Establecer relaciones entre las características que difieran en los grupos y el éxito del tratamiento farmacológico.
5. Identificar las complicaciones más frecuentes asociadas al manejo médico del aborto.

9. METODOLOGÍA

9.1. TIPO DE ESTUDIO

Un estudio de cohortes prospectivo.

9.2. POBLACIÓN

Mujeres atendidas en el Hospital Local del Norte, en quienes se indique manejo médico por un aborto.

9.2.1. MUESTRA

El Instituto de Salud de Bucaramanga (ISABU), es una entidad prestadora de servicios de salud la cual dispone del Hospital Local del Norte (HLN) como unidad intermedia quirúrgica donde se centralizan los procedimientos de mayor complejidad de la red ISABU. Así, el manejo de los abortos que puedan ocurrir en cualquiera de los centros de salud de la red, finalmente son remitidos al HLN. Por lo anterior, la muestra para el presente estudio es tomada a partir de las mujeres que ya sea por remisión o porque directamente lleguen a consulta al HLN y requieran de manejo médico de aborto mediante el uso de misoprostol.

9.2.2. TAMAÑO DE MUESTRA

En 2006 Creinin y colaboradores publicaron un estudio donde identificaron variables predictoras de la tasa de éxito del manejo clínico del aborto con misoprostol. Del modelo multivariado predictivo propuesto por los autores se tomaron algunas variables consideradas de interés clínico para el presente estudio (3). Así mismo, Odeh y colaboradores (2010), publicaron los resultados de variables predictoras de éxito de interrupción temprana de embarazo mediante tratamiento médico (9).

Para la estimación del tamaño de muestra del presente estudio se consideró una precisión relativa de 20% o una potencia de 80%, un nivel de confianza de 95% para todas las variables. Los cálculos que se describen en la *tabla 3*, fueron realizados en el programa Epidat 4.2.

Tabla 3. Estimación del tamaño de muestra.

Variable	Parámetro usado para la estimación		
	Diferencia de medias	Proporción de expuestos (%) / OR	n estimado
1. Edad media de la gestante*	0.8	-	52
2. Partos anteriores*	0.55	-	106
3. Número de embarazos*	0.5	-	128
4. Nivel de hCG (mIU)*	21787	-	2
5. Sangrado vaginal dentro de las 24 horas †	-	64.3 / 1.84	62

* Datos tomados del estudio de Creinin y cols (2006); † Datos tomados del estudio de Odeh y colaboradores (2010).

De acuerdo con las cinco variables seleccionadas para la estimación de tamaño muestral, el número de embarazos corresponde a la que mayor tamaño de muestra requiere (n=128) con lo que las demás variables quedarían cubiertas. Adicionalmente, esperando una pérdida en el seguimiento de hasta el 20%, se determina un tamaño de muestra de al menos 157 participantes a incluir en la cohorte.

9.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres que consultan al servicio de Sala de Partos del Hospital Local del Norte.
- Edad mayor a 14 años.
- Cursando con un aborto espontáneo.
- Indicación de manejo médico con Misoprostol.
- Administración de esquema indicado en la GPC institucional.
- Aceptación explícita de su participación en el estudio mediante consentimiento informado.

9.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Limitaciones físicas y/o cognitivas para responder la encuesta.
- Diagnóstico de aborto séptico o aborto incompleto sin evidencia de feto/embrión in útero.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Historia de coagulopatía o tratamiento con anticoagulantes.
- Alergia a las prostaglandinas.

9.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable de salida es el éxito (si/no) del manejo médico con misoprostol en el aborto, definida como la ausencia o necesidad de realización de evacuación quirúrgica dentro del primer mes una vez iniciado el manejo médico. Las variables explicatorias evaluadas son las variables sociodemográficas (edad, la ocupación, la escolaridad, estado civil, entre otros) y variables clínicas (número de embarazos, partos y cesáreas, edad gestacional, dosis de misoprostol, entre otros). El detalle de las variables se describe en el *Anexo 1*. Cuadro de operacionalización de variables.

9.5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Durante la investigación se establecieron 4 fases: prueba piloto, recolección de la muestra, seguimiento telefónico y análisis de los datos. Primero se aplicó la prueba piloto, se realizaron los ajustes de acuerdo a los errores detectados y se ejecutó el entrenamiento al personal que se encargó del reclutamiento y aplicación del instrumento.

La segunda, fue la fase más larga, en la cual se realizó la identificación de las participantes potenciales del estudio, captación, firma de consentimiento informado, donde se tomaron datos básicos para contactarlas al mes posterior a su egreso del HLN, se administró la primera parte del cuestionario a las participantes y se hizo

revisión de la historia clínica que permitió tomar datos de la evolución durante la hospitalización, así como nuevas consultas en torno a la patología.

Posteriormente se hizo un contacto telefónico al mes, donde se indagó sobre reconsultas y sintomatología presentada, referidas por la paciente, esto último debido a que en ocasiones las pacientes acuden a diferentes instituciones. Finalmente se analizaron los resultados y se redactó el manuscrito. A continuación se describen con más detalle algunos pasos:

Entrenamiento de los reclutadores: se capacitó a médicos internos, médicos generales y en servicio social obligatorio de Sala de Partos del Hospital Local del Norte y a Residentes de Ginecología y Obstetricia que se encontraban rotando por este servicio durante el periodo de identificación y captación de las participantes, para ello se realizó una capacitación en el cual se dio a conocer el proyecto y el instrumento por parte del investigador principal.

Prueba piloto: en esta primera fase se realizó una prueba piloto en 15 mujeres para evaluar la aplicabilidad y entendimiento del cuestionario, se ejecutó la primera parte de la encuesta en el momento de la captación y al mes de la primera prueba piloto se aplicó la segunda parte del cuestionario. Los errores detectados fueron reportados, evaluados y debidamente corregidos y se estimó un tiempo promedio de duración de la aplicación del instrumento en las dos partes de 20 minutos.

Estrategia de identificación, captación, firma del consentimiento y aplicación de la primera parte del instrumento: el personal capacitado, realizó la identificación y captación de las participantes que cumplieran con los criterios de inclusión al estudio, se les explicó en que consistía el proyecto, se aclararon dudas y si deseaban participar, se realizó la firma del consentimiento informado. A quienes aceptaron, se les entregó la primera parte de la encuesta para ser autoadministrada durante la hospitalización en el servicio de Sala de Partos.

Estrategia de contacto: a través de los datos suministrados en el momento de la captura inicial, se contactó a las participantes y se les volvió a preguntar si querían continuar haciendo parte del estudio. El contacto se realizó vía telefónica, fue llevado a cabo por el investigador principal y se aplicó la segunda parte de la encuesta. Este contacto se hacía en un primer intento (hasta 3 llamadas en la tarde entre semana) y un segundo intento (hasta 2 llamadas en la noche entre semana). En caso de no establecer contacto quedaba excluida la participante como “no contacto”.

Estrategia de análisis de datos y redacción del manuscrito: se creó una base de datos en Microsoft Excel para la digitación de los datos recolectados, esto fue realizado por el investigador principal. La información fue digitada por duplicado para evaluar la validación de la misma y la base de datos validada fue exportada al programa STATA 14.0 donde se llevaron a cabo los análisis estadísticos. Finalmente se procedió al análisis y elaboración del manuscrito que es entregado y presentado de acuerdo a los lineamientos de la Universidad y el programa de posgrado de Ginecología y Obstetricia.

9.6. PLAN DE ANÁLISIS

Análisis univariado: este análisis permitió realizar la descripción de las variables. Las de naturaleza cualitativa se expresaron en frecuencia y porcentaje; las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico conforme a la normalidad. La condición de normalidad se evaluaba con test de Shapiro wilk ($p > 0,05$ se considera como distribución normal).

Análisis bivariado: la variable de salida en este estudio fue el éxito del manejo clínico del aborto con misoprostol, es una variable de tipo cualitativo dicotómica. Se relacionó con cada una de las variables explicatorias a fin de identificar potenciales factores asociados. Para ello se determinó el riesgo relativo (RR) con respectivos intervalos de confianza del 95%. Valores de $RR > 1.0$ con su respectivo IC95% se

consideraban como factor de riesgo; por su parte, valores de $RR < 1.0$ con su respectivo IC95% se tomaron como factores protectores. Finalmente se hizo un subanálisis de los factores confusores para tener certeza de la asociación.

Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico STATA 14,0.

9.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación se fundamentó en la norma Internacional de la ética en la Investigación, “*la Declaración de Helsinki*”, promulgada por la Asamblea General de 1964 de la Asociación Médica Mundial (50). Este es el documento internacional más importante de regulación de la investigación en seres humanos desde el código de Nürenberg de 1947 (51). Ha sido modificada en cinco ocasiones, siendo su última versión en el año 2000. Se establecen los principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificable.

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social, expidió la Resolución 8430 de 1993, que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (52). Según lo establecido en dicha resolución, el presente estudio no afectó el principio de *no maleficencia*, ya que no se llevó a cabo ninguna intervención. Adicionalmente los datos recolectados, fueron manejados como lo dispone la legislación de *Habeas Data*, a través de una codificación en los cuestionarios se protegió la información confidencial y la intimidad de los pacientes, omitiendo datos sobre identificación o de la historia clínica, por lo cual ni el entrevistador ni en el momento del análisis se conoció la persona encuestada.

No se afectó el principio de *autonomía*, ya que un criterio de exclusión es que las pacientes no aceptaran participar en el estudio, en caso de aceptar, previa explicación, se solicitó firma del consentimiento informado. No se realizó un manejo diferencial de las pacientes, por lo que no se vió afectado el principio de *Justicia*,

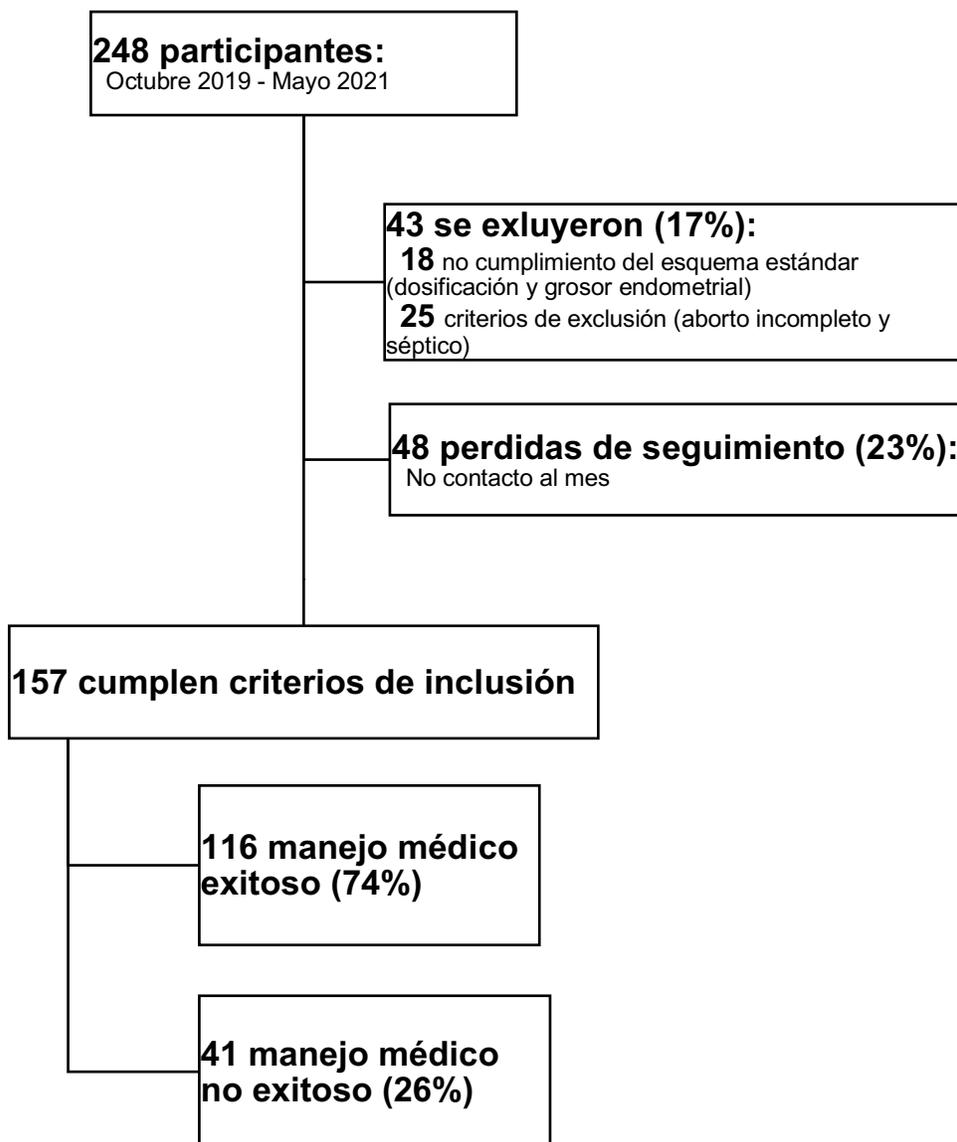
por lo anterior tampoco se tuvo un efecto directo sobre el principio de *Beneficiencia*, sin embargo se contribuyó a un nuevo conocimiento “*por ellas y para ellas*”.

En conclusión se consideró a éste proyecto una investigación de riesgo mínimo, según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, “*son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volúmen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución*”.

10. RESULTADOS

Se reclutan un total de 248 participantes desde Octubre de 2019 hasta Mayo de 2021. De las cuales se excluyen 43 (17%), por no cumplimiento con el esquema de dosificación estandarizado y por presentar algún criterio de exclusión desapercibido en la captación inicial. Adicionalmente a 48 (23%) mujeres no es posible realizar el seguimiento propuesto, dejando un total de 157 participantes, cumpliendo con la muestra propuesta en el protocolo. El manejo médico farmacológico cumple los criterios de éxito en 116 (74%) de las participantes (figura 1).

Figura 1. Flujograma de distribución de la muestra.



En cuanto a las variables sociodemográficas la mediana de edad de las participantes es 26 años, de las cuales 27 (17%) participantes tienen 35 años o más. La población incluida es en su mayoría de estratos socioeconómicos bajos y pertenecen al régimen de seguridad social subsidiado. El estado civil más frecuente es el de unión libre (67.5%), la mayor parte están desempleadas (57.3%) y tienen un nivel de escolaridad básico. Más de la mitad tienen el antecedente de algún embarazo (77%), distribuido en algún parto por vía vaginal (47.7%), antecedente de cesárea (28%), pérdida gestacional (24.8%) y embarazo ectópico (3.1%). Con similar frecuencia presentan períodos intergésicos menor de 2 años (11.6%) y

mayor de 10 años (14.2%). En más del 90% su hemoclasificación es grupo sanguíneo O con Rh positivo. El estado nutricional es normal en la mitad de las pacientes, le sigue en frecuencia el sobrepeso (23.5%), la obesidad (21.6%) y en menor proporción son de bajo peso (5.1%) (tabla 4).

Tabla 4. Descripción sociodemográfica de la cohorte.

Variable	n (%)	IC 95%
Edad	26.4 (DE 7.18)	21-32
<35 años	130 (82.80)	75.97-88.35
35 años o más	27 (17.20)	11.64-24.02
Estado civil		
Soltera	33 (21.02)	14.93-28.23
Casada	18 (11.46)	6.94-17.51
Unión libre	106 (67.52)	59.59-74.76
Ocupación		
Empleada formal	18 (11.46)	6.9-17.51
Empleada informal	45 (28.66)	21.73-36.41
Desempleada	90 (57.32)	49.19-65.17
Jubilada	2 (1.27)	0.15-4.52
Estudiante	2 (1.27)	0.15-4.52
Nivel de escolaridad		
Sin estudio	2 (1.27)	0.15-4.52
Primaria incompleta	8 (5.10)	2.22-9.79
Primaria completa	8 (5.10)	2.22-9.79
Secundaria incompleta	53 (33.76)	26.41-41.72
Secundaria completa	53 (33.76)	26.41-41.72
Técnico	27 (17.20)	11.64-24.02
Tecnológica	3 (1.91)	0.39-5.48
Universitaria	3 (1.91)	0.39-5.48
Estrato		
1	108 (68.79)	60.91-75.93
2	28 (17.83)	12.19-24.73
3	17 (10.83)	6.43-16.77
4	4 (2.55)	0.69-6.39
Seguridad social		
Subsidiado	125 (79.62)	72.46-85.62
Contributivo	5 (3.18)	1.94-7.27
No asegurado	27 (17.20)	11.64-24.02
Religión		
Católica	79 (50.32)	42.23-58.38
Cristiana	52 (33.12)	25.82-41.06
T. Jehová	3 (1.91)	0.39-5.48
Adventista	1 (0.64)	0.01-3.49
Ninguna	22 (14.01)	8.9-20.44

Tabla 4 (continuación). Descripción sociodemográfica de la cohorte.

Variable	n (%)	IC 95%
Antecedente de embarazos	121 (77.07)	69.7-83.4
0	36 (22.93)	16.6-30.3
1	52 (33.12)	25.82-41.06
2	43 (27.39)	20.58-35.06
3	14 (8.92)	4.96-14.5
4 o más	12 (7.61)	4.0-13.0
Antecedente de partos vaginales	75 (47.77)	39.7-55.9
0	82 (52.23)	44.12-60.25
1	42 (26.75)	20-34.39
2	22 (14.01)	8.99-20.44
3 o más	11 (7.02)	3.5-12.1
Antecedente de cesáreas	44 (28.02)	21.2-35.7
0	113 (71.97)	64.25-78.84
1	28 (17.83)	12.19-24.73
2	15 (9.55)	5.44-15.26
3	1 (0.64)	0.01-3.49
Antecedente de abortos	39 (24.84)	18.3-32.4
0	118 (75.16)	67.64-81.7
1	33 (21.02)	14.93-28.23
2 o más	6 (3.82)	1.4-8.1
Antecedente de ectópico	5 (3.18)	1.0-7.3
0	152 (96.82)	92.72-98.95
1	5 (3.18)	1.04-7.27
Período intergénésico		
Menor de 2 años	13 (11.60)	6.3-19
2-10 años	83 (74.11)	65-81.9
10 o más años	16 (14.29)	8.4-22.2
Hemoclasificación		
A	53 (33.76)	26.41-41.72
B	5 (3.18)	1.04-7.27
AB	2 (1.27)	0.15-4.52
O	97 (61.78)	53.69-69.41
Rh		
Positivo	147 (93.63)	88.59-96.9
Negativo	10 (6.37)	3.09-11.4
Estado nutricional		
Bajo peso	8 (5.10)	22.25-97.93
Normal	78 (49.68)	41.61-57.76
Sobrepeso	37 (23.57)	17.16-30.99
Obesidad	34 (21.66)	15.48-28.92

Clínicamente el 70% de las participantes presenta algún tipo de sintomatología, siendo el sangrado vaginal el síntoma que refieren la gran mayoría (92.7%), seguido por el dolor abdominal (74.7%). Al examen físico de ingreso menos del 10% presenta cambios cervicales. El 70% cursa con un diagnóstico de aborto retenido y el 30% de embarazo anembrionado, en su gran mayoría en primer trimestre (96%).

La totalidad de las participantes incluidas reciben el esquema de manejo médico con Misoprostol estandarizado por la GPC, requiriendo en su mayoría 1-2 dosis para la expulsión, con una mediana de 16 horas. El grupo de pacientes en quienes se administra una dosis menor, concuerda con el número de pacientes que tienen una cicatriz uterina previa por cesárea (n=44, 28%). Se realiza legrado en un 24.8% de las participantes que presentan un grosor endometrial posterior a la expulsión mayor o igual a 30mm.

Durante el seguimiento 7 pacientes reconsultan, de las cuales 6 requieren algún manejo adicional, lo cual constituye un 4.4% y un 3.8% de las participantes respectivamente. Todas estas pacientes que consultan lo hacen en los primeros 6 días posteriores al egreso. La mayoría en quienes se recolecta una muestra para estudio de laboratorio, no reclaman el reporte histopatológico (65%) (tabla 5).

Tabla 5. Descripción características clínicas de la cohorte.

Variable	n (%)	IC 95%
Presentación clínica		
Sintomática	111 (70.70)	62.91-77.68
Asintomática	46 (29.30)	22.31-37.08
Dolor abdominal		
Presente	83 (74.77)	44.75-60.87
Ausente	28 (25.22)	12.19-24.73
Sangrado vaginal		
Presente	103 (92.79)	57.61-72.99
Ausente	8 (7.21)	2.22-9.79
Cérvix		
Cerrado	143 (91.08)	85.49-95.03
Dilatado	14 (8.92)	4.96-14.5

Diagnóstico Embarazo anembrionado Aborto retenido	46 (29.30) 111 (70.70)	22.31-37.08 62.91-77.68
Edad gestacional 7 semanas o menos 8-12 semanas 13 semanas o más	92 (58.60) 59 (37.58) 6 (3.82)	50.47-66.39 29.98-45.65 1.4-8.13
Dosis administrada 400ug 800ug	44 (28.03) 113 (71.97)	21.15-35.74 64.25-78.84
Vía de administración (VO + VV)	157 (100)	-
Dosificación (cada 6 horas)	157 (100)	-
Número de dosis 1 2 3 4 5 6 7	42 (26.75) 49 (31.21) 24 (15.29) 14 (8.92) 15 (9.55) 10 (6.37) 3 (1.91)	20-34.39 24.06-39.08 10-21.88 4.96-14.5 5.44-15.26 3.09-11.4 0.39-5.4
Legrado por manejo no exitoso Sí No	39 (24.84) 118 (75.16)	18.29-32.35 67.64-81.7
Tiempo hasta la expulsión	16 horas (DE 11.18)	8-22 h
Tiempo de hospitalización	19.2 horas (DE 14.65)	8-24 h
Reconsulta	7 (4.45%)	1.81-8.9
Manejo posterior al egreso	6 (3.82%)	1.41-8.13
Reclama la patología	37 (35.23%)	-

Se realiza un análisis bivariado teniendo como desenlace el éxito del manejo médico con Misoprostol (tabla 6). La mayoría de variables sociodemográficas son similares entre los dos grupos.

Clínicamente un índice de masa corporal normal comparado con uno anormal no muestra diferencias en el desenlace (RR 0.94, IC 95% 0.55-1.59). Las pacientes Rh positivo tienen un 52% más de probabilidad de tener un tratamiento farmacológico exitoso (RR 0.48, IC 95% 0.24-0.96), sin embargo, no es una asociación estadísticamente significativa (p valor = 0.075). Presentar un antecedente de algún parto por vía vaginal se comporta como un factor protector de éxito (RR 0.45, IC

95% 0.24-0.82), mientras que son factores de riesgo para que el manejo falle el tener un antecedente de alguna cesárea (RR 2.21, IC 95% 1.33-3.67) o algún aborto (RR 2.36, IC 95% 1.43-3.9). Un período intergenésico corto o prolongado no representa diferencias en el manejo (RR 0.68, IC 95% 0.31-1.46).

El haber presentado sangrado vaginal previo al ingreso, representa una mayor probabilidad de tener éxito al optar por un manejo médico (RR 0.40, IC 95% 0.21-0.75), mientras que el dolor abdominal y los cambios cervicales no se asocian con ninguno de los desenlaces. En cuanto a la edad gestacional, si la pérdida ocurre en segundo trimestre tiene tres veces el riesgo de que el manejo médico falle (RR 3.49, IC 95% 2.21-5.52), durante el primer trimestre no es diferente si tiene 7 semanas o menos (RR 1.34, IC 95% 0.79-2.27). Los tipos de pérdida gestacional, embarazo anembrionado y aborto retenido, se comportan de manera similar (RR 1.13, IC 95% 0.62-2.05).

La dosis de Misoprostol de 800 mcg (separar) cada 6 horas, se asocia con más frecuencia a un manejo médico exitoso, comparado con una dosis de Misoprostol de 400 mcg (separar) cada 6 horas (RR 0.45, IC 95% 0.27-0.74). Al realizar el análisis bivariado se identifica que el número de dosis es un factor que se asocia de forma directamente proporcional con el riesgo de un manejo fallido, sin embargo, en esta variable se encuentran dos diferentes dosificaciones (800 y 400 mcg). Reconociendo esto como una variable de confusión, se realiza un subanálisis respecto a la dosis y el número de dosis, encontrando que una cuarta dosis de 400 mcg (RR 5.95, IC 95% 2.37-14.95) y una quinta dosis de 800 mcg (RR 3.15, IC 95% 1.53-6.5), representan un factor de riesgo para que falle el manejo farmacológico.

El tiempo que se tarda la expulsión, así como el tiempo de hospitalización, son más prolongados cuando el manejo médico falla, generando una prolongación de estos hasta en 10 y 20 horas respectivamente. Las pacientes en quienes se realiza un legrado, tienden a reclamar con mayor frecuencia el reporte histopatológico de lo extraído (RR 2.87, IC 95% 1.77-4.65).

Tabla 6. Análisis bivariado.

Variable (n/157)	Éxito (116/157)	No éxito (41/157)	RR (IC 95%)
Edad			
Menor de 35 años (130)	96	34	0.99 (0.49-1.99)
35 años o más (27)	20	7	
Estado civil			
Unión libre / casada (124)	94	30	1.37 (0.77-2.44)
Soltera (33)	22	11	
Ocupación			
Empleada formal / infor (63)	49	14	1.29 (0.73-2.26)
No trabaja (94)	67	27	
Nivel educativo			
Educación superior (33)	27	6	1.55 (0.71-3.37)
Educación básica (124)	89	35	
Estrato			
Bajos 1-2 (136)	98	38	1.95 (0.66-5.77)
Medios 3-4 (21)	18	3	
Seguridad social			
No asegurado (27)	22	5	0.64 (0.26-1.58)
Asegurado (130)	94	36	
Religión			
Alguna (135)	97	38	0.48 (0.16-1.43)
Ninguna (22)	19	3	
IMC			
Anormal (79)	59	20	0.94 (0.55-1.59)
Normal (78)	57	21	
Hemoclasificación			
Rh negativo (10)	5	5	0.48 (0.24-0.96)
Rh positivo (147)	111	36	p=0.075

Tabla 6 (continuación). Análisis bivariado.

Variable (n/157)	Éxito (116/157)	No éxito (41/157)	RR (IC 95%)
Antecedente de embarazos G1 o más (121) G0 (36)	85 31	36 5	2.14 (0.90-5.05)
Antecedente de partos P1 o más (75) P0 (82)	63 53	12 29	0.45 (0.24-0.82) p=0.0058
Antecedente de cesáreas C1 o más (44) C0 (113)	25 91	19 22	2.21 (1.33-3.67) p=0.024
Antecedente de abortos A1 o más (39) A0 (118)	21 95	18 23	2.36 (1.43-3.9) p=0.001
Antecedente de ectópico E1 (5) E0 (152)	4 112	1 40	0.76 (0.12-4.47)
Período intergenésico Menor de 2 años (13) 2 o más años (99)	8 73	5 26	0.68 (0.31-1.46)
Presentación clínica Sintomática (111) Asintomática (46)	80 36	31 10	1.28 (0.68-2.39)
Dolor abdominal Ausente (28) Presente (83)	26 57	5 23	1.75 (0.74-4.12)
Sangrado vaginal Presente (103) Ausente (8)	77 3	26 5	0.40 (0.21-0.75) p=0.02
Cérvix Cerrado (143) Dilatado (14)	106 10	37 4	1.1 (0.46-2.64)
Edad gestacional 8 o más semanas (65) 7 semanas o menos (92)	45 71	20 21	1.34 (0.79-2.27)
Edad gestacional 13 o más semanas (6) 12 semanas o menos (151)	1 115	5 36	3.49 (2.21-5.52) p=0.001
Diagnóstico Embarazo anembrionado(46) Aborto retenido (111)	35 81	11 30	1.13 (0.62-2.05)

Tabla 6 (continuación). Análisis bivariado.

Variable	Éxito (116/157)	No éxito (41/157)	RR (IC 95%)
Misoprostol 400 mcg / 6 horas (44) 800 mcg / 6 horas (113)	25 91	19 22	0.45 (0.27-0.74) <i>p=0.002</i>
Misoprostol 4 o más dosis (42) 1-3 dosis (115)	19 97	23 18	3.49 (2.11-5.8) <i>p=0.0001</i>
Misoprostol 400mcg / 6 h 1-3 dosis (27) 4 o más dosis (17)	23 2	4 15	5.95 (2.37-14.95) <i>p=0.00001</i>
Misoprostol 800 mcg / 6 h 1-3 dosis (88) 4 o más dosis (25)	74 17	14 8	2.01 (0.95-4.24) <i>p=0.07</i>
Misoprostol 5 o más dosis (28) 1-4 dosis (129)	8 108	20 21	4.38 (2.78-6.92) <i>p=0.00001</i>
Misoprostol 400mcg / 6 h 1-4 dosis (28) 5 o más dosis (16)	23 2	5 14	4.9 (2.16-11.07) <i>p=0.00001</i>
Misoprostol 800 mcg / 6 h 1-4 dosis (101) 5 o más dosis (12)	85 6	16 6	3.15 (1.53-6.5) <i>p=0.0047</i>
Tiempo en la expulsión 12 horas o más (89) Menos de 12 horas (68)	58 58	31 10	2.36 (1.25-4.48) <i>p=0.004</i>
Tiempo de hospitalización 14 horas o más (81) Menos de 14 horas (76)	43 73	38 3	11.88 (3.82-36.9) <i>p=0.0001</i>
Tiempo en la expulsión	Media 13.16h DE 8.56h	Media 24.36h DE 13.5h	<i>p=0.0001</i>
Tiempo de hospitalización	Media 13.7h DE 0.06h	Media 34.5h DE 16.6h	<i>p=0.0001</i>
Reclamó patología Sí (37) No (68)	12 52	25 16	2.87 (1.77-4.65) <i>p=0.0001</i>

Durante el seguimiento es más frecuente que reconsulten pacientes en quienes se realiza un legrado obstétrico por un manejo médico fallido (n=4, 10%), comparado con las pacientes que tienen un manejo farmacológico exitoso (n=3, 2.5%). De forma similar en el grupo de pacientes que requieren una evacuación uterina quirúrgica será más frecuente la necesidad de una nueva hospitalización (n=3, 7.7%). El síntoma principal que las motiva a reconsultar, si el manejo médico inicialmente es exitoso, es el sangrado vaginal, mientras que si requieren legrado reconsultan más por dolor y fiebre. El 1.7% de las pacientes en quienes se considera inicialmente exitoso el manejo médico, requerirán un legrado durante el seguimiento. Es más frecuente que requieran de antibioticoterapia y transfusiones en el grupo de pacientes que se realiza legrado (tabla 7).

Tabla 7. Seguimiento de la cohorte durante 1 mes.

Variable	Manejo médico n = 118 (%)	Legrado n = 39 (%)
Reconsulta	3 (2.54)	4 (10.25)
Dolor	1 (0.84)	2 (5.12)
Fiebre	0	2 (5.12)
Sangrado	3 (2.54)	0
Mareo	0	1 (2.56)
Manejo adicional posterior al egreso		
Antibiótico	0	2 (5.12)
Transfusión	2 (1.69)	1 (2.56)
Legrado	2 (1.69)	0
Nueva hospitalización	3 (2.54)	3 (7.69)

Se propone un análisis multivariado de Regresión de Poisson, no obstante no fue posible generar un modelo predictivo final por falta de poder, dado que en principio, la estimación de tamaño de muestra se realizó para establecer incidencia y asociación bivariada.

11. DISCUSIÓN

En el presente estudio el esquema de manejo médico con Misoprostol que se realiza de forma estandarizada, cuenta con una frecuencia de éxito aceptable (74%, IC 95% 66.28-80.56). Se identifica un grupo de variables clínicas que permiten tener una mayor probabilidad de presentar un manejo médico exitoso, esto en concordancia con la literatura, en la cual se han descrito algunos subgrupos predictores de éxito (tabla 8).

Tabla 8. Factores predictores de éxito del manejo médico con misoprostol.

Rueda-Espinel S, et al	Búsqueda bibliográfica
Antecedente de algún parto vaginal (RR 0.45)	Nulíparas
12 semanas o menos (≥13 semanas RR 3.49)	7 semanas o menos
Sangrado vaginal (RR 0.40)	Sangrado vaginal 24 horas previas
No tener antecedente de cesárea (≥C1 RR 2.21)	Rh negativo
No tener antecedente de aborto (≥A1 RR 2.36)	Dolor abdominal
Dosis 800 mcg (RR 0.45)	Aborto retenido
3 o menos dosis de 400mcg (4 dosis RR 3.49)	
4 o menos dosis de 800mcg (5 dosis RR 3.15)	

Clínicamente, las pacientes incluidas en el presente estudio que tenían el antecedente de algún parto por vía vaginal y presentaban sangrado vaginal previo al ingreso, se asociaron con un mayor éxito en el manejo farmacológico. La ACOG publicó en 2006 un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (3), que incluyó 652 mujeres con una pérdida del embarazo temprana, en el análisis multivariado se encontró que la presencia de dolor en hipogastrio y el sangrado vaginal en las 24 horas previas a consultar, las pacientes con hemoclasificación Rh negativo y las nulíparas, se asociaron con la predicción de éxito.

Se analiza en este estudio, que la asociación entre el éxito del manejo con Misoprostol y el serotipo Rh es contradictoria. En la literatura se ha asociado con el Rh negativo y una hipótesis que explicaría dicha relación, es que las pacientes con ésta hemoclasificación presentan una causa subyacente que genera pérdidas gestacionales y crea una situación en que el uso de este medicamento es más efectivo. Esta hipótesis no se confirma con el presente estudio, se concluye que es más una asociación coincidental.

La influencia de la nuliparidad en el éxito del manejo médico, ha sido demostrada en varios estudios. *Odeh et al* (9), en una cohorte de pacientes que recibió Misoprostol como tratamiento del aborto, reportaron que la nuliparidad (DE 0.87) y el antecedente de algún parto (DE 1.43), representaba una diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de éxito ($P = 0.015$). Encontrándose entonces una relación inversamente proporcional y progresiva, sin embargo, no es un hallazgo constante, cuestionando su verdadero nexo (17).

Llama la atención que la literatura reporta que la nuliparidad se asocia con mayor éxito (3), sugiriendo que los receptores del útero tienen cambios, al haber presentado aumento y estrechamiento del miometrio en pasadas gestaciones, sin embargo, con este estudio se abre la posibilidad de que por el contrario estos cambios previos a nivel del miometrio y cérvix representan una mejor oportunidad al éxito del manejo farmacológico.

En cuanto al tipo de aborto, no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa que sugiera un mayor o menor riesgo de éxito. En uno de los ensayos clínicos más grandes realizado en Estados Unidos, se encontró que la proporción de éxito en el manejo médico del aborto, eran menores en embarazos anembrionados (81%), comparado con los abortos incompletos (93%) o retenidos con embrión o feto (88%) (13).

Adicionalmente queda en evidencia que a mayor edad gestacional, disminuye la eficacia de los regímenes con Misoprostol, especialmente en segundo trimestre (13 semanas o más), en el cual se triplica el riesgo de no tener un manejo médico exitoso. De forma similar lo puso en evidencia, el *Departamento de Salud Reproductiva e Investigación*, en Suiza, quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico en 11 instituciones a nivel mundial y reportaron que el riesgo de fracaso era dos veces más, en mujeres con 8-9 semanas de gestación, comparado con aquellas que tenían 7 semanas o menos (40). Un resultado similar se publicó en una cohorte Sueca de 941 participantes (53), en la cual se describe que la edad gestacional de 9 semanas es un factor de riesgo para finalizar en manejo quirúrgico (OR 5.96, IC 95% 3-11.8). En este subgrupo del primer trimestre el presente estudio no evidencia algún tipo de asociación.

Del presente estudio la dosis recomendada, si es posible administrarla, es de 800 mcg administrada la mitad vía oral y la mitad intravaginal, con una frecuencia de cada 6 horas. A partir de la cuarta dosis de Misoprostol administrada, si la paciente no ha expulsado, considere la realización de un legrado obstétrico. Al usar una dosificación de 400 mcg cada 6 horas, administrada la mitad vía oral y la mitad intravaginal, como en el caso de las mujeres con antecedente de cesárea, a partir de la tercera dosis no hay beneficio de continuar administrando la medicación.

En 2021 se realizó una encuesta al personal de salud a nivel mundial (54), con una participación de 80 países, se evidenció que la mayoría de personal realiza manejo médico con Misoprostol únicamente (64.1%), prefiere la vía vaginal (58.9%), lo usan hasta edades gestacionales de 8 a 9 semanas (55.6%) y por un período de una semana (32.2%), sin embargo, la mayoría de los encuestados considera es necesario evidencia de mayor calidad para soportar las prácticas de manejo en el aborto.

El manejo médico es una opción terapéutica segura para una paciente que cursa con un aborto espontáneo. En el presente estudio no se presentaron complicaciones

graves asociadas al uso de Misoprostol. Una pequeña proporción de las pacientes en quienes inicialmente se consideró exitoso el manejo farmacológico reconsultan (2.5%), requiriendo transfusión sanguínea o la realización de un legrado. La totalidad lo hacen en los primeros 6 días, por lo cual se sugiere una vigilancia estrecha durante la primera semana posterior al manejo.

La seguridad del uso de Misoprostol ha sido cuestionada en pacientes con antecedente de cesárea, la ACOG, publicó una revisión sistemática, en la cual se describió un riesgo de ruptura en mujeres con antecedente de cesárea de 0.28%, siendo el riesgo de la población general de 0.04% (43). Adicionalmente en el AJOG, se publicó un estudio de cohortes, el cual demostró que el manejo del aborto con Misoprostol en pacientes con antecedente de cicatriz uterina por diferentes causas, tiene similares proporciones de éxito (82% vs 85%; $p = 0.5$), complicaciones y aceptabilidad por parte de las pacientes, comparado con las mujeres que no tienen este antecedente (44).

En el presente estudio el antecedente de una cicatriz uterina previa, no representa un mayor riesgo, no se presenta ninguna complicación asociada a esta ni casos de ruptura uterina, teniendo la precaución de usar el Misoprostol a la mitad de la dosis que se hace en las pacientes sin antecedente de cesárea. No obstante, este grupo de pacientes sí tiene una mayor probabilidad de tener un manejo médico fallido y requerir la realización de un legrado obstétrico. Esto posiblemente asociado a la menor dosis que se les administra y no necesariamente al impacto mecánico de la cicatriz sobre el útero.

Al comparar los desenlaces de las pacientes durante el seguimiento realizado por 1 mes, el grupo que requirió legrado obstétrico, presenta mayor necesidad de reconsultar, hospitalizar y brindar manejos adicionales. Asimismo representa un aumento considerable en los tiempos de hospitalización. Sumado a esto realizar un legrado representa altos costos por múltiples requerimientos correspondientes para la habilitación de estos procedimientos en un segundo nivel de atención.

Adicionalmente en la literatura se describe que el antecedente de un legrado es un factor de riesgo para futuros embarazos (6). Cuestionado si una evacuación inmediata de forma invasiva (manejo quirúrgico), es realmente necesaria en la mayoría de casos (3).

En Cochrane se publicó un metaanálisis en 2013 (29), en el cual se incluyeron únicamente ensayos clínicos controlados aleatorizados, el cual tenía como objetivo comparar el manejo con Misoprostol del manejo quirúrgico. Se incluyeron 12 estudios, para un total de 2493 mujeres. En él se reportó una proporción de éxito con Misoprostol de 80-99% y una proporción de éxito de 91-100% con la evacuación quirúrgica, evidenciando una pequeña diferencia a favor de este último (RR 0.97, 95% IC 0.95 - 0.99). Hubo más necesidad de intervención quirúrgica no programada en el grupo manejado farmacológicamente (RR 5.82, 95% IC 2.93 - 11.56). Se encontró que las pacientes manejadas con Misoprostol presentaban sangrado por un mayor número de días, sin embargo, no se encontraron diferencias en la presencia de anemia (RR 0.83, 95% IC 0.17 - 4.12 ni en la necesidad de transfusiones sanguíneas (RR 1.73, 95% IC 0.19 - 16.08). En cuanto a los efectos adversos gastrointestinales, como era de esperarse en el grupo de Misoprostol, se identificó con mayor frecuencia náuseas (RR 2.41, 95% IC 1.44 - 4.03) y vómito (RR 1.96, 95% IC 1.30 - 2.95), no obstante, la presencia de diarrea fue similar en ambos grupos (RR 4.25, 95% IC 0.76 - 23.73).

Por otra parte, en dicho estudio, en cuanto a la incidencia de infección pélvica, ésta se comportó similar con ambas intervenciones (RR 0.70, 95% IC 0.25 - 1.99). No se presentó mayor daño a nivel cervical en el manejo quirúrgico (RR 0.07, 95% IC 0.00 - 1.25). La satisfacción de las pacientes con ambos manejos fue semejante, siendo de 91-99% en el grupo de Misoprostol y de 95-100% con el abordaje quirúrgico (RR 0.99, 95% IC 0.98 - 1.00). Finalmente, no se identificaron diferencias respecto a la muerte o complicaciones graves (RR 1.00, 95% IC 0.04 - 22.64).

La Colaboración Cochrane, concluye entonces, que a pesar de existir una pequeña diferencia en las proporciones de éxito de ambos manejos, ésta no es relevante clínicamente, como si lo es el hecho que el manejo médico permite reducir de manera robusta la necesidad de intervenciones invasivas. Recientemente publicaron una revisión de la literatura de ensayos clínicos, reiterando que el manejo médico con Misoprostol es una alternativa aceptable al manejo quirúrgico y expectante, con efectos adversos principalmente menores como náusea y diarrea, sin diferencias significativas entre las diferentes rutas de administración, sin embargo, concluye que el nivel de evidencia disponible es bajo o muy bajo, ya que la mayoría de variables se pueden comparar sólo entre uno o dos ensayos clínicos pequeños, por lo que se requieren más estudios controlados aleatorizados y cohortes prospectivas para evaluar desenlaces a mediano y largo plazo (55).

En la GPC institucional no se recomienda la realización de legrado uterino de rutina en pacientes con aborto espontáneo, reservándolo ante circunstancias específicas como: hemorragia intensa y persistente, inestabilidad hemodinámica, evidencia de restos ovulares retenidos infectados, contraindicación para manejo médico o sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional (1).

Dentro de las principales fortalezas del presente estudio se destaca que no se identificaron estudios publicados a nivel local o nacional. Por otro lado, el manejo realizado fue intrahospitalario, con lo cual se evita que la medicación sea autoadministrada por las pacientes y es posible garantizar un esquema de manejo según lo estandarizado. Además se hizo seguimiento de 1 mes, tiempo suficiente que permite describir la seguridad de las intervenciones. Finalmente la muestra planteada para una potencia del 80% se sobrepasa asegurando una calidad estadística de los resultados.

Como limitante se reconoce que la estimación del tamaño de la muestra se realizó para establecer incidencia y asociación bivariada, por lo cual no fue posible generar un modelo predictivo con base en un análisis multivariado.

12. CONCLUSIONES

A partir del presente estudio se concluye que el manejo médico del aborto espontáneo con Misoprostol es una conducta segura y con buena proporción de éxito. El perfil clínico de las pacientes con mayor probabilidad de tener un manejo exitoso, es aquel con alguna(s) de las siguientes características: embarazo en primer trimestre, presentación de sangrado vaginal al ingreso, antecedente de algún parto por vía vaginal y no tener antecedente de alguna cesárea ni algún aborto.

El esquema de dosificación estandarizado en la GPC, es efectivo en 3 de cada 4 pacientes. Al emplear este esquema, se identifica que administrar más de 4 dosis de Misoprostol no representa un beneficio para la paciente, incluso cuando se requiera una menor dosis como en el caso de las pacientes con cicatriz uterina previa, no se recomienda usar más de 3 dosis. En estas pacientes existe una alta probabilidad de manejo farmacológico fallido y se sugiere considerar la realización de una evacuación uterina por un método quirúrgico.

Se recomienda una vigilancia estrecha de 1 semana posterior al manejo. No hubo complicaciones graves, ni casos de ruptura uterina en pacientes con cicatriz uterina previa. Por lo cual se plantea la posibilidad de administrar este manejo de forma extramural, estipulando un control a las 24 horas, en el que se debe buscar signos y síntomas de posibles complicaciones, realizar un ultrasonido transvaginal y determinar la necesidad de manejos adicionales.

Con base en lo anterior, se aspira brindar herramientas clínicas para la selección adecuada e individualizada de las pacientes que se benefician de recibir manejo farmacológico y no quirúrgico, impactando en la calidad de atención, índices de morbimortalidad y reducción de costos por intervenciones innecesarias y hospitalizaciones prolongadas.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña García MJ. Guía de Práctica Clínica (GPC) para el manejo médico del aborto en el Hospital Local del Norte - E.S.E ISABU. 2018;
2. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007;99:186–9.
3. Creinin MD, Barnhart K, Zhang J, Gilles JM, Westhoff C, Huang X. Factors Related to Successful Misoprostol Treatment for Early Pregnancy Failure. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):901–7.
4. Prada E, Biddlecom A, Singh S. Aborto inducido en Colombia: nuevas estimaciones y cambios de 1989 a 2008. *Perspectivas Internacionales en Salud Sexual y Reproductiva*. 2012;
5. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad materna. 2018;Nota No. 348.
6. Sur SD, Raine-Fenning NJ. The management of miscarriage. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Elsevier Ltd. 2009;23(4):479–91.
7. Faúndes A, Fiala C, Tang OS, Velasco A. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007;99:172–7.
8. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction*. 2004;19(2):266–71.
9. Odeh M, Tendler R, Kais M, Maximovsky O, Ophir E, Bornstein J. Early pregnancy failure: Factors affecting successful medical treatment. *Israel Medical Association Journal*. 2010;12(6):325–8.
10. Rasch V. Unsafe abortion and postabortion care an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(7):692–700.
11. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas - DANE. Estadísticas vitales. Bogotá. 2012.
12. Moore K, Persaud TVN, Torchia M. *Embriología Clínica*. 10th ed. Elsevier; 2016. Capítulo 1.
13. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Early Pregnancy Loss. *The American College Of Obstetricians and Gynecologists*. 2015;number 150.

14. Robinson GE. Pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(1):169–78.
15. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3008–11.
16. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ*. 1997;315(7099).
17. Barceló F, De Paco C, López-Espín JJ, Silva Y, Abad L, Parrilla JJ. The management of missed miscarriage in an outpatient setting: 800 versus 600 µg of vaginal misoprostol. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;52(1):39–43.
18. Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(4):860–7.
19. Shaunik A, Barnhart KT, Chittams J, Gracia CR, Hummel AC, Sammel MD. Risk Factors for Spontaneous Abortion in Early Symptomatic First-Trimester Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(5, Part 1):993–9.
20. Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezel M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. 2008;111(3):710–4.
21. Doubilet PM, Benson CB. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. *N Engl J Med*. 2013;369:1443–51.
22. Memtsa M, Jauniaux E, Gulbis B, Nyrhinen NC, Jurkovic D. Maternal serum markers in predicting successful outcome in expectant management of missed miscarriage. *Reproductive BioMedicine Online, Elsevier*. 2017;34(1):98–103.
23. Poulouse T, Richardson R, Ewings P, Fox R. Probability of early pregnancy loss in women with vaginal bleeding and a singleton live fetus at ultrasound scan. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(8):782–4.
24. Committee on Practice Bulletins—Gynecology and the Society of Family Planning. Medical management of first-trimester abortion. *The American College Of Obstetricians and Gynecologists*. 2014;89(3):148–161.

25. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Second-Trimester Abortion. The American College Of Obstetricians and Gynecologists. 2013;121(6):1394–406.
26. INVIMA. Mifepristona [Internet]. Expediente 20104433. 2016. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
27. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics and different regimens of misoprostol in early first-trimester medical abortion. *Contraception*. 2006;74(1):26–30.
28. Tang J, Kapp N, Dragoman M, De Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2013;121(2):186–9.
29. Jp N, Gml G, Hickey M, Jc V, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Library*. 2013;(3).
30. Gómez-Sánchez P. Manual FLASOG uso Misoprostol en Ginecoobstetricia. 2013.
31. INVIMA. Acta 20, Radicado 7023192. Ministerio de Salud y Protección Social. 2007;
32. Corte Constitucional. Sentencia C-355/06 [Internet]. República de Colombia. 2006. Available from: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2006/c-355-06.htm>
33. INVIMA. Decreto No. 4444. 2005.
34. Colombia Ministerio de la Protección Social. Resolución 4905 [Internet]. 2006. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_4905_de_2006.PDF
35. Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Nguyen Thi NN, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: An evaluation of seven potential regimens. *Contraception*. 2005;72(2):91–7.
36. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception*. 2006;74(1):31–5.
37. Gemzell-Danielsson, L Marions, A Rodriguez, BW Spur, PYK Wong MB. Comparison Between Oral and Vaginal Administration of Misoprostol on Uterine Contractility. *The American College Of Obstetricians and Gynecologists, Elsevier*. 1999;93(2):275–80.

38. Granstrom G, Granstrom M, Anderson M. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone and an exogenous prostaglandin given. *Lancet*. 1991;338:1233–6.
39. Tang OS, Schweer H, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Human Reproduction*. 2009;24(8):1862–9.
40. von Hertzen H, Piaggio G, Huong NTM, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet*. 2007;369(9577):1938–46.
41. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2017;138(3):363–6.
42. Berghella V, Airoidi J, O'Neill A, Einhorn K, Hoffman M. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: A systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;116(9):1151–7.
43. Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: A systematic review. *The American College Of Obstetricians and Gynecologists*. 2009;113(5):1117–23.
44. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(6):626.e1-626.e5.
45. Fiala C, Cameron S, Bombas T, Parachini M, Agostini A, Lertxundi R, et al. Outcome of first trimester medical termination of pregnancy: definitions and management. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2018;23(6):451–7.
46. Creinin MD, Chen MJ. Medical abortion reporting of efficacy: the MARE guidelines. *Contraception*. 2016;94(2):97–103.
47. Chung T, Leung P, Cheung L, Haines C, Chang A. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1997;76:248–51.

48. Cheung LP, Haines CJ, Chang AMZ. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertility and Sterility*. 1999;71(6):1054–9.
49. Lemmers M, Verschoor MAC, Oude Rengerink K, Naaktgeboren C, Bossuyt PM, Huirne JAF, et al. MisoREST: Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: A cohort study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, Elsevier. 2017;211:83–9.
50. Asociacion Medica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2000;
51. Manzini JL. Declaración De Helsinki: análisis de la 5ª reforma en Edimburgo. *Acta bioethica*. 2000;6(2):321–34.
52. Colombia M de SaludR de. Res. 8430 de 1993. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993:1–19.
53. Ehrnstén L, Altman D, Ljungblad A, Kallner HK. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice-a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:488–93.
54. Mizrachi Y, Shoham G, Leong M, Sagiv R, Horowitz E, Raziel A, et al. Misoprostol treatment for early pregnancy loss: an international survey. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;42(5):997–1005.
55. Lemmers M, Verschoor MAC, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BWJ, et al. Medical treatment for early fetal death (Less than 24 weeks). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(6).

14. ANEXOS

14.1. ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	POSIBLES VALORES
Edad	Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento clasificado en adolescentes (<19 años), añosas (>35 años) y un grupo intermedio.	Cuantitativa de razón	Número en años cumplidos
Ocupación	Término que proviene del latín <i>occupatio</i> y que está vinculado al verbo <i>ocupar</i> . El concepto se utiliza como sinónimo de trabajo, labor o que hacer.	Actividad que desempeña la participante al momento de la encuesta	Cualitativa nominal	Empleada formal Empleada informal Desempleada (incluye ama de casa) Pensionada
Escolaridad	Periodo de tiempo que dura la estancia de un niño o joven en una escuela para estudiar y recibir la enseñanza adecuada	Último nivel de escolaridad cursado y aprobado por la participante	Cualitativa ordinal	No estudio Primaria incompleta o completa Secundaria incompleta o completa Tecnología Universitario
Estado civil	Situación legal con respecto a la	Estado civil que actualmente tiene la participante	Cualitativa nominal	Soltera Casada Unión libre

	presencia o no de una pareja.			Separada/divorciada Viuda
Estrato socioeconómico	Clasificación en estratos de los inmuebles residenciales que deben recibir servicios públicos	Estrato socioeconómico correspondiente a la vivienda donde actualmente vive la participante y que se evidencia en los recibos de los servicios públicos	Cualitativa ordinal	1 2 3 4
Seguridad social	Se refiere principalmente a un campo de bienestar social relacionado con la protección social o cobertura de las necesidades reconocidas socialmente, como la salud, la vejez o las discapacidades	De acuerdo con el Ministerio de Salud de Colombia, tipo de afiliación que tiene la participante mediante la cual puede acceder a los servicios de salud en el país.	Cualitativa Ordinal	Subsidiado Contributivo No asegurado
Religión	Creencias y normas de comportamiento que hacen parte de un grupo humano en el que se da una relación con una divinidad.	Religión practicante que la paciente manifiesta	Cualitativa nominal	Católica Cristiana-evangélica Testigo de Jehová Adventista Mormón Otra Ninguna

Número de embarazos	Número de veces que ha estado en embarazo	Gestaciones durante su vida	Cuantitativa de razón	0, 1, 2, 3, 4...
Número de partos vaginales	Número de partos que ha tenido en su vida	Partos vía vaginal durante su vida	Cuantitativa de razón	0, 1, 2, 3, 4...
Número de cesáreas	Número de cesáreas que ha tenido en su vida	Partos vía cesárea durante su vida	Cuantitativa de razón	0, 1, 2, 3, 4...
Número de abortos	Número de abortos que ha tenido en su vida	Gestaciones pérdidas durante su vida	Cuantitativa de razón	0, 1, 2, 3, 4...
Fecha del ultimo parto o cesárea	Día, mes y año del ultimo parto o cesárea	Fecha de nacimiento del hijo más joven	Cuantitativa de razón	Día, mes, año
Hemoclasificación	Examen de laboratorio que permite determinar el tipo de antígenos en sangre	Grupo sanguíneo y clasificación Rh	Cualitativa ordinal	Grupo A, B, AB, u O. Rh + ó -.
Índice de masa corporal (kg/m²)	Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Medida de estado nutricional	Cuantitativa de intervalo	Bajo peso (<18.5), normal (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9), obesidad (>30)
Presentación clínica	Síntomas presentados al momento de la consulta	Cuadro clínico que presentó la paciente asociado a la patología	Cualitativa ordinal	Dolor tipo cólico, sangrado en las últimas 24 horas, dilatación

				cervical, asintomática
Diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico	Diagnóstico de ingreso	Cualitativa ordinal	Embarazo anembrionado, aborto retenido, aborto incompleto
Edad gestacional	Término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste	Número de semanas completas al momento del diagnóstico. Dato de la historia clínica.	Cuantitativa de razón	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19.
Diámetro promedio de saco gestacional	Medida utilizada para calculo de edad gestacional en embarazos anembrionados	(Diámetro longitudinal x diámetro AP x diámetro transverso) / 3	Cuantitativa de razón	Medida en mm
Dosis de Misoprostol	Esquema de Misoprostol administrado	Cantidad de Misoprostol administrada en cada dosis	Cuantitativa de razón	400ug, 600ug u 800ug.
Vía de administración	Camino que se elige para hacer llegar un fármaco hasta su punto final de destino	Forma de administración del Misoprostol	Cuantitativa de razón	Oral, Sublingual, Intravaginal, Oral + intravaginal, Sublingual + intravaginal

Intervalo de tiempo	Número de horas entre dosis	Intervalo de tiempo que transcurre entre cada dosis	Cuantitativa de razón	3, 4, 6 u 8 horas.
Número de dosis	Número de dosis de administradas en un período de tiempo	Cantidad de veces que se administra Misoprostol hasta que la paciente expulsa el producto	Cuantitativa de razón	Número de dosis
Éxito en el manejo médico con Misoprostol	Se considera como exitoso el manejo, si no requirió evacuación quirúrgica durante el primer mes	Conclusión del investigador, si la paciente no requirió de evacuación quirúrgica dentro del primer mes una vez iniciado el manejo médico	Cuantitativo de razón	Sí o no

**14.2. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPACIÓN EN
EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE MAYORES DE EDAD**

**FACTORES ASOCIADOS AL ÉXITO DEL MANEJO MÉDICO CON
MISOPROSTOL EN EL ABORTO ESPONTÁNEO
HOSPITAL LOCAL DEL NORTE – E.S.E ISABU**

Consecutivo:

--	--	--

Investigador principal: Santiago Rueda Espinel

Teléfono: 3212058060

Correo electrónico: srueda388@unab.edu.co

GENERALIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Descripción breve del estudio: usted es invitada a la participación de un estudio en el cual se le aplicará un cuestionario de preguntas de identificación básica durante la hospitalización, este será llenado por usted en compañía del investigador, o un(a) médico (a) interno, médico(a) rural, o un médico(a) residente de ginecobstetricia. El tiempo estimado para llenar el cuestionario es de 10 minutos aproximadamente.

Adicionalmente se revisará su historia clínica de la hospitalización y de los reingresos en torno a la entidad para la cual está recibiendo manejo, de esta forma abstraer el tiempo de hospitalización, número de dosis administrada, el resultado ecográfico final y las posibles complicaciones que se presenten.

Finalmente se le contactará por vía telefónica en 1 mes y se le preguntará si desea continuar participando en el estudio. Si es así, se indagará sobre síntomas que la hayan hecho reconsultar por urgencias y si requirió tratamientos posteriores. El tiempo estimado para esta llamada, es de 10 minutos aproximadamente.

Confidencialidad: la información obtenida durante las encuestas, se utilizará única y exclusivamente con fines de investigación. Las encuestas no tendrán identificación, sólo un código, para guardar el anonimato de las participantes. Los resultados serán publicados en forma de datos estadísticos, sin ningún elemento de identificación personal.

Su participación es completamente confidencial, anónima, libre, voluntaria y carente de interés económico. El objetivo principal es la generación de conocimiento, si no está dispuesta a autorizar su participación, esto no acarreará diferencias en el tratamiento que se le brindará.

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

He leído, escuchado y comprendido el propósito de este estudio. Se me ha garantizado la confidencialidad de mis respuestas y el anonimato de mi participación en este proyecto de investigación. Manifiesto que mi participación es libre, voluntaria y carente de intereses económicos. Todas las inquietudes y preguntas respecto de mi participación en el proyecto, que he expresado al grupo investigador han sido satisfechas.

Yo, quien firma, acepto participar en este estudio y autorizo la recolección y utilización de mi información personal como se indica en este formato de consentimiento informado. Autorizo para que se me realice la primera parte de la encuesta en el servicio de Sala de Partos, se revise mi historia clínica y sea contactada en 1 mes, para la aplicación de la segunda y tercera parte de la encuesta respectivamente.

Nombre de participante: _____ **Identificación:** _____

Firma del participante: _____

Teléfonos de contacto: _____

Nombre del testigo: _____ **Identificación:** _____

Firma del testigo: _____

Quien diligencia la presente encuesta deja constancia que ha comunicado al participante la información relacionada con el proyecto. La persona que firma este formato de Consentimiento informado ha explicado en detalle el proyecto de investigación y le ha dado la oportunidad a la participante de aclarar las inquietudes presentadas por ella.

Nombre de quien diligencia: _____ **Firma:** _____

Lugar: HLN Otro: _____ **Fecha:**

--	--

--	--

--	--	--	--

DD **MM** **AAAA**

**14.3. ANEXO 3. ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN
EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE MENORES DE EDAD**

**FACTORES ASOCIADOS AL ÉXITO DEL MANEJO MÉDICO CON
MISOPROSTOL EN EL ABORTO ESPONTÁNEO
HOSPITAL LOCAL DEL NORTE – E.S.E ISABU**

Consecutivo:

--	--	--

Investigador principal: Santiago Rueda Espinel

Teléfono: 3212058060

Correo electrónico: srueda388@unab.edu.co

GENERALIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Descripción breve del estudio: usted es invitada a responder un cuestionario de preguntas de identificación, este será llenado por usted en compañía un profesional de la salud. No tardará más de 10 minutos en hacerlo. Se revisará su historia clínica para tomar algunos datos clínicos acerca de su tiempo en el servicio de Sala de Partos. Finalmente se le hará una llamada en un 1 mes para preguntarle sobre alguna molestía o tratamiento recibido posterior a darle el alta. Dicha llamada no tardará más de 10 minutos.

Confidencialidad: su nombre y número de documento no serán usados para identificarle, esto se hará por medio de un código, al igual que los resultados.

Su participación es completamente confidencial, anónima, libre, voluntaria y carente de interés económico. El objetivo principal es la generación de conocimiento, si no está dispuesta a autorizar su participación, esto no acarreará diferencias en el tratamiento que se le brindará.

ASENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

He leído, escuchado y comprendido el propósito de este estudio. Se me ha garantizado privacidad en mis respuestas. Manifiesto que mi participación es libre, voluntaria y no lo hago por ningún interés económicos. Todas las dudas han sido resueltas.

Yo, quien firma, acepto participar en este estudio y autorizo la recolección y utilización de mi información personal como se indica en este formato de consentimiento informado. Autorizo para que se me realice la primera parte de la encuesta en el servicio de Sala de Partos, se revise mi historia clínica y sea contactada en 1 mes, para la aplicación de la segunda y tercera parte de la encuesta respectivamente.

De igual manera, quien firma como representante legal, al fungir como tutor recibió toda la información y sus dudas fueron resueltas, autorizando la participación del menor de edad en el presente estudio.

Nombre de participante: _____ **Identificación:** _____

Firma del participante: _____

Teléfonos de contacto: _____

Nombre del representante legal: _____ **Parentesco:** _____

Firma del representante legal: _____

Nombre del testigo #1: _____ **Identificación:** _____

Firma del testigo: _____

Nombre del testigo #2: _____ **Identificación:** _____

Firma del testigo: _____

Quien diligencia la presente encuesta deja constancia que ha comunicado al participante la información relacionada con el proyecto. La persona que firma este formato de Consentimiento informado ha explicado en detalle el proyecto de investigación y le ha dado la oportunidad a la participante de aclarar las inquietudes presentadas por ella.

Nombre de quien diligencia: _____ **Firma:** _____

Lugar: HLN Otro: _____ **Fecha:**

--	--

--	--

--	--	--	--

DD **MM** **AAAA**

14.4. ANEXO 4. INSTRUMENTO

FACTORES ASOCIADOS AL ÉXITO DEL MANEJO MÉDICO CON MISOPROSTOL EN EL ABORTO ESPONTÁNEO HOSPITAL LOCAL DEL NORTE – E.S.E ISABU

Fecha:

--	--

--	--

--	--	--	--

DD MM AAAA

Consecutivo:

--	--	--

Parte 1: Identificación autoadministrada.

1. ¿Cuál es su fecha de nacimiento (día/mes/año)? ___/___/_____

2. ¿Cuál es su estado civil?
 - Soltera
 - Casada
 - Unión libre
 - Separada/divorciada
 - Viuda

3. ¿A qué se dedica actualmente?
 - Empleada formal
 - Empleada informal
 - Desempleada
 - Pensionada

4. ¿Qué nivel de escolaridad tiene?
 - No estudié
 - Primaria incompleta
 - Primaria completa
 - Secundaria incompleta
 - Secundaria completa
 - Técnica
 - Tecnología

- Universitario

5. ¿En qué estrato socioeconómico vive?

- 1
- 2
- 3
- 4

6. ¿Qué régimen de seguridad social tiene?

- Subsidiado
- Contributivo
- Régimen especial
- No asegurado

7. ¿Qué religión practica?

- Católica
- Cristiana-evangélica
- Testigo de Jehová
- Adventista
- Mormón
- Otra _____
- Ninguna

8. ¿Cuántos embarazos ha tenido (incluyendo este)?

- 1
- 2
- 3
- 4
- > 4

Explique cuantos por vía vaginal _____y/o Cesárea _____y/o

Abortos _____ y/o Ectópico _____

9. Fecha del último parto: Día _____ Mes _____ Año _____

10. ¿Cuál es su grupo de sangre?

- A
- B
- AB
- O

Factor Rh Positivo ____ o Negativo ____

Parte 2: Los siguientes datos serán tomados de la historia clínica, por parte del investigador.

1. ¿Talla en cm? _____

2. ¿Peso en kg? _____

3. Presentación clínica al ingreso (se puede marcar más de una)

- Dolor tipo cólico
- Sangrado vaginal en las últimas 24 horas
- Asintomática

4. ¿Cérvix dilatado? Sí ____ No ____

5. Diagnóstico:

- Embarazo anembrionado
- Aborto retenido
- Aborto incompleto

6. Fecha de última regla (día/mes/año): ____ / ____ / ____

7. Edad gestacional (en semanas cumplidas): _____

8. Diámetro promedio de saco gestacional en embarazos anembrionados (mm): _____

9. Dosis de Misoprostol

- 400ug
- 600ug
- 800ug

10. Vía de administración

- Oral
- Sublingual
- Intravaginal
- Oral + intravaginal
- Sublingual + intravaginal

11. Intervalo de tiempo entre dosis

- 3 horas
- 4 horas
- 6 horas
- 8 horas

12. Número de dosis de Misoprostol: _____

13. Grosor endometrial al finalizar manejo médico:

- <30mm
- ≥30mm

14. Realización de legrado durante la hospitalización: Sí ____ No ____

15. Tiempo que transcurre entre la primera dosis y el momento de expulsión
(en horas): _____

16. Tiempo que transcurre durante la hospitalización (horas): _____

Parte 3: Los siguientes datos serán preguntados en el seguimiento telefónico, por parte del investigador.

1. ¿Acepta contestar unas preguntas acerca del manejo que recibió en el Hospital Local del Norte hace 1 mes? Sí ____ No ____

2. ¿Debido al cuadro clínico del aborto, tuvo que consultar nuevamente por urgencias? Sí ____ No ____

Explique el motivo de su consulta: _____

3. ¿Requirió algún manejo adicional después de su egreso (se puede marcar más de una opción)?

- Antibiótico por infección en el útero
- Legrado uterino
- Tratamiento para anemia
- Ninguno

4. ¿Requirió ser hospitalizada nuevamente? Sí ____ No ____

Explique el motivo de su hospitalización: _____

En conclusión (espacio exclusivo para el investigador):

¿Se considera el manejo médico como exitoso? Sí ____ No ____