



Universidad
de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud
Sección Medicina

TESIS DOCTORAL

**Evaluación de dos métodos para la evacuación
uterina en el segundo y tercer trimestre de gestación:**

**Tallos de laminaria y gel de PGE2 intracervicales
seguido de inyección intraamniótica de PGE2
versus misoprostol vaginal.**

AUTORA

Mónica García Peña

DIRECTOR

Prof. José Luis Trujillo Carrillo

2015

Número de Registro de Tesis: 5877

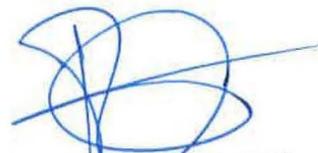
Fecha: 17-12-2015

DILIGENCIA: Para hacer constar que, de conformidad con el Art. 26.3 del Reglamento de Enseñanzas Oficiales de Doctorado de la Universidad de La Laguna, esta Tesis cumple los requisitos establecidos para su depósito en la Secretaría General.



San Cristóbal de La Laguna, a 17-12-2015

La Escuela de Doctorado y Estudios de Posgrado

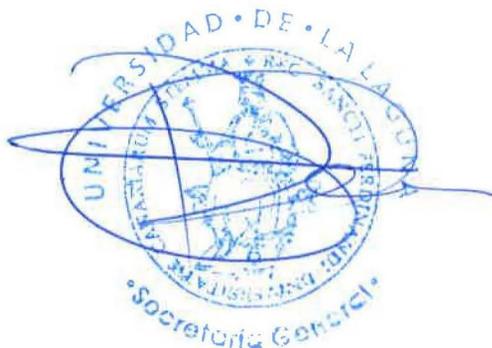

Ernesto Pereda de Pablo

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
SECRETARÍA GENERAL
ENTRADA
Nº 3405
Fecha 17-12-2015

DILIGENCIA: para hacer constar que, de conformidad con lo prescrito en el artículo 26.3 del Reglamento de Enseñanzas Oficiales de Doctorado de la Universidad de La Laguna, esta Tesis cumple los requisitos establecidos para su depósito en la Secretaría General.

La Laguna, a 17 de diciembre de 2015

En la Secretaría General,



DON JOSE LUIS TRUJILLO CARRILLO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA
Y PROFESOR ASOCIADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

CERTIFICA:

Que Doña Mónica García Peña, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL titulado “EVALUACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA EVACUACIÓN UTERINA EN EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE GESTACIÓN: TALLOS DE LAMINARIA Y GEL DE PGE2 INTRACERVICALES SEGUIDO DE INYECCIÓN INTRAAMNIÓTICA DE PGE2 VERSUS MISOPROSTOL VAGINAL” y que éste reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

En La Laguna, Diciembre de 2015.



Fdo. Prof. Jose Luis Trujillo Carrillo.



Universidad de La Laguna

Facultad de Medicina

Evaluación de dos métodos para la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de gestación:

Tallos de laminaria y gel de PGE2 intracervicales
seguido de inyección intraamniótica de PGE2
versus misoprostol vaginal.

Director: Prof. Jose Luis Trujillo Carrillo

Mónica García Peña

Diciembre 2015

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Eduardo y Armanda, porque sin ellos nada en mi vida sería posible. Ellos han sido siempre un ejemplo para mí. Me han proporcionado la mejor educación, los mejores cuidados, el amor más incondicional. De ellos han venido los mejores consejos. Siempre han estado a mi lado, sin pedir nada a cambio. Porque ellos son lo más importante en mi vida. Sin su apoyo y sin su amor nada sería posible.

A mi hermana, Lidia, porque sé que siempre puedo contar con ella en cualquier situación y en cualquier momento. Y a Guillermo, porque te hace feliz y porque es el mejor de los cuñados. Sé que también puedo contar con él.

A mis abuelos, Evaristo, Amina y Clorinda que, aunque ya no están, siguen muy presentes, acompañándome en todos los momentos de mi vida. Ellos han sido un ejemplo de trabajo, de esfuerzo y de unidad en la familia. Siempre estarán en mi recuerdo.

A Jessica, Patricia y Eduardo, por su cariño, por todos esos momentos tan bonitos que compartimos, para que en un futuro próximo podamos asistir también a vuestras tesis doctorales.

A mi director de tesis, Jose Luis Trujillo, por su apoyo y dedicación para la consecución de este proyecto. Por haber depositado su confianza en mí y porque podamos iniciar nuevos proyectos juntos.

A Víctor y a Luiso, por ayudarme de forma desinteresada en la tan difícil labor de la estadística. Muchas gracias Víctor, por tu paciencia, por tus enseñanzas, por tus explicaciones, porque me has acercado al complejo mundo de la estadística, por tu disponibilidad en cualquier momento del día.

A todos los que han participado directa o indirectamente para que este proyecto fuera posible. A mis compañeros del Hospital Universitario de Canarias, que me han apoyado y me han estimulado para terminar este trabajo.

“A Paco Amaya,

mi pareja, por su amor incondicional, por ser un estímulo constante y por enseñarme tantas cosas día a día. Con él comparto no sólo profesión, sino también vivencias inolvidables. Él ha estado a mi lado siempre, ha sido un apoyo constante, ha sabido buscar esos momentos en los que la desconexión hace que comiences de nuevo el trabajo con mayor fuerza. Esto es sólo una pequeña parte de todo lo que hemos compartido y de todo lo que nos queda por compartir, porque vivir desde la ilusión nos hace sentir como uno sólo y, aunque realicemos proyectos por separado, siempre serán de los dos. Sé que me apoyarás y estarás a mi lado en cualquiera de las decisiones de mi vida”.

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. Fisiología de la contracción miometrial	3
1.1. <i>Proceso de contracción-relajación de las fibras musculares uterinas</i>	3
1.2. <i>Causas fisiológicas del parto</i>	9
1.3. <i>Regulación farmacológica de la actividad miometrial</i>	24
2. Métodos de evacuación del útero gestante	45
2.1. <i>Preparación cervical</i>	45
2.2. <i>Técnicas médicas</i>	49
2.3. <i>Técnicas quirúrgicas</i>	57
3. Prostaglandinas (PG)	34
3.1. <i>Bioquímica y metabolismo</i>	36
3.2. <i>Papel de las PG en el aparato reproductor femenino</i>	37
3.3. <i>Uso de las PG en obstetricia</i>	40
4. Historia de la ley del aborto en España	50
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	55
MATERIAL	59
MÉTODO	85
ANEXO 1: <i>Consentimiento informado</i>	97
ANEXO 2: <i>Protocolo</i>	102
RESULTADOS	105
1. <i>Tiempos</i>	107
2. <i>Necesidad de legrado uterino evacuador</i>	131
3. <i>Sangrado</i>	138
4. <i>Efectos secundarios</i>	147
5. <i>Tandas de PGIA y número de dosis de misoprostol</i>	150
DISCUSIÓN	153
CONCLUSIONES	169
ABREVIATURAS	173
BIBLIOGRAFÍA	177

INTRODUCCIÓN

1. FISIOLÓGÍA DE LA CONTRACCIÓN MIOMETRIAL

1.1. PROCESO DE CONTRACCIÓN-RELAJACIÓN DE LAS FIBRAS MUSCULARES UTERINAS

El primero en describir la presencia de contracciones uterinas rítmicas durante el embarazo fue John Braxton Hicks, a mediados del siglo pasado (1819-1897). Más tarde, Adolphe Pinard (1844-1934), incluye el examen abdominal como parte de la evaluación prenatal, pero no es hasta 1861, cuando Samuel Kristeller (1820-1900), describe por primera vez las características de las contracciones uterinas.

Los fenómenos bioquímicos que explican la actividad contráctil del miometrio no se describen hasta 1994, que es cuando se establecen las bases fisiológicas de la actividad contráctil uterina (O' Dowd and Phillip).

La fibra muscular uterina o miometrio está formada por haces entrecruzados de fibras musculares lisas situadas en una matriz extracelular de fibras colágenas, que facilita la transmisión de las fuerzas generadas por las fibras musculares e integra el esfuerzo contráctil del útero.

La sincronización de la contractilidad de las fibras musculares uterinas viene facilitada en las últimas semanas del embarazo y, sobre todo, en el momento del parto, por la aparición de unas estructuras o “lagunas de contacto” (gap junctions) entre célula muscular y célula muscular, como se muestra en la figura 1 (fig. 1).

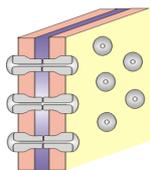


Fig. 1. Gap Junctions.

Las fibras musculares están formadas por miofibrillas, y éstas, a su vez, divididas en filamentos individuales que están constituidos por proteínas contráctiles, encargadas de la contracción de la fibra muscular (fig. 2). Se trata de las proteínas **miosina** (peso molecular 460.000), **actina** (peso molecular 43.000), **tropomiosina** (peso molecular 70.000) y **troponina**. Ésta última está formada por tres subunidades, **troponina I**, **troponina T** y **troponina C**.

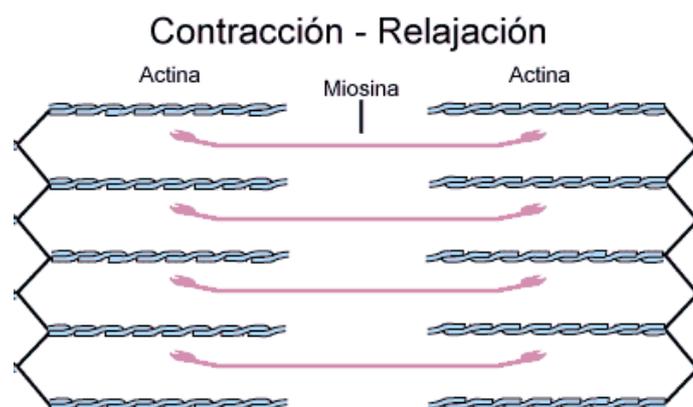


Fig. 2. Filamentos de actina y miosina.

Los filamentos gruesos, o **filamentos de miosina**, constituyen la principal proteína del músculo uterino con finalidad contráctil. Se componen de una porción globular o cabeza y de una porción helicoidal o cola (fig. 3).

La porción globular o cefálica se compone de dos cadenas proteicas pesadas, con un peso molecular de 20.000 y dos cadenas proteicas ligeras, con un peso molecular de 20.000 y 15.000, respectivamente.

En la porción globular de la miosina se encuentran tres locus importantes: el lugar de interacción con la actina, el lugar donde se hidroliza el ATP para obtener energía, y la cadena ligera de peso molecular 20.000, que cuando es fosforilada constituye la llave de la acción contráctil.

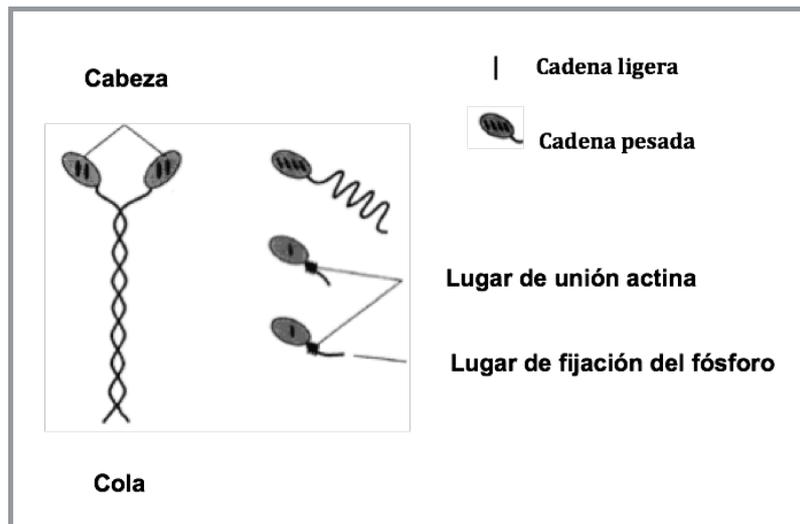


Fig. 3. Molécula de miosina.

Los filamentos delgados, o **filamentos de actina**, están constituidos por dos cadenas de unidades globulares que forman una larga doble hélice (fig. 4).

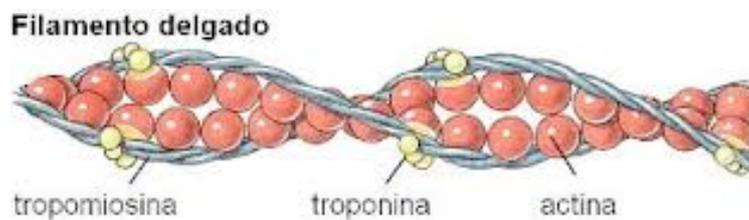


Fig. 4. Molécula de actina.

Las moléculas de **tropomiosina** son filamentos largos situados en el surco que se encuentra entre las dos cadenas de actina. Cada filamento delgado contiene de 300 a 400 moléculas de actina y de 40 a 60 de tropomiosina.

Las moléculas de **troponina** son pequeñas unidades globulares localizadas a intervalos a lo largo de las de tropomiosina. La **troponina T** une los otros componentes de la troponina con la tropomiosina; la **troponina I** inhibe la acción recíproca de la

miosina y la actina, y la **troponina C** contiene los sitios de enlace para el calcio (Ca^{2+}), que inicia la contracción.

El mecanismo molecular de contracción de la fibra muscular radica en un deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina. Este movimiento depende de fuerzas de atracción desarrolladas entre los mismos, en base a fuerzas mecánicas, químicas y/o electrostáticas generadas por la interacción de los puentes cruzados entre ambos tipos de filamentos.

En reposo, las fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina están inhibidas, pero cuando un potencial de acción viaja por la membrana de la fibra muscular provoca la liberación de grandes cantidades de iones calcio hacia el sarcoplasma que rodea las miofibrillas, iniciándose la contracción. Las cabezas de las moléculas de miosina se enlazan a la actina en un ángulo de 90° , producen movimiento de la miosina sobre la actina por pivoteo y luego se desconectan y se reconectan en el siguiente sitio de enlace repitiéndose el proceso de manera seriada.

Cada ciclo individual de enlace, pivoteo y desprendimiento, acorta el músculo en un uno por ciento. Cada filamento grueso tiene cerca de 500 cabezas de miosina, y cada una de éstas efectúa un ciclo completo cerca de cinco veces por segundo durante la contracción rápida.

La fuente energética para la contracción es el ATP. Cuando el Ca^{2+} liberado por el potencial de acción se une con la troponina C, la unión de la troponina I con la actina probablemente se debilita y esto permite que la tropomiosina se mueva lateralmente. Este movimiento descubre los sitios de enlace para las cabezas de miosina, de manera que se desdobra el ATP y ocurre la contracción (fig. 5). Por cada molécula de troponina unida a un ión calcio, se descubren siete sitios de enlace de la miosina.

Poco después de la liberación de Ca^{2+} , el retículo sarcoplásmico empieza a reacumularlo en sus partes longitudinales a través del transporte activo. Desde ahí, se difunde hacia las cisternas terminales, donde se almacena hasta que lo libera el siguiente potencial de acción. Una vez que la concentración de Ca^{2+} fuera del retículo ha

descendido suficientemente, la acción química recíproca entre la miosina y la actina cesa y el músculo se relaja.

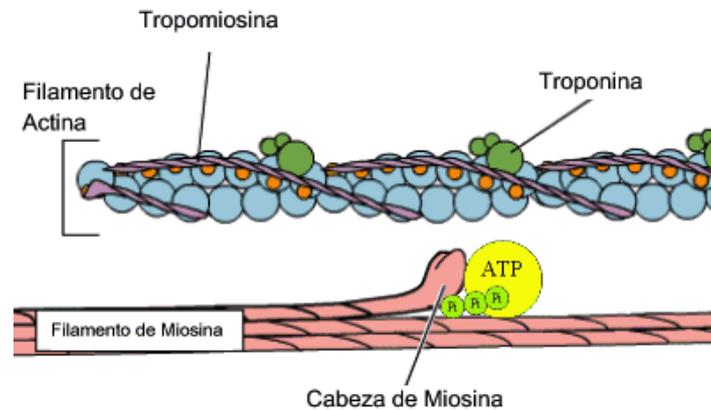


Fig. 5. Filamento de actina y de miosina.

La interacción entre la actina y la miosina sólo puede ocurrir si la cadena ligera de la miosina ha sido fosforilada. De esta fosforilación se encarga una enzima denominada **cinasa de la cadena ligera de la miosina**, que a su vez es activada por el calcio y la calmodulina.

En resumen, el proceso contráctil sería el siguiente: el calcio y la calmodulina forman un complejo que activa la enzima cinasa de la cadena ligera de la miosina. Ésta, a su vez, fosforila la cadena ligera de la miosina y esto permite la interacción de la actina con la miosina, formando actomiosina (fig. 6).

El embarazo provoca un aumento del número (hiperplasia) y, sobre todo, del tamaño de la fibra muscular (hipertrofia), de tal manera que al final del embarazo puede llegar a cuadruplicar la longitud de la fibra respecto al estado no grávido. También provoca un aumento en el número de uniones estrechas y de unas pocas en el estado no grávido pasa a múltiples antes de iniciarse el parto, lo que favorece una adecuada transmisión de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto.

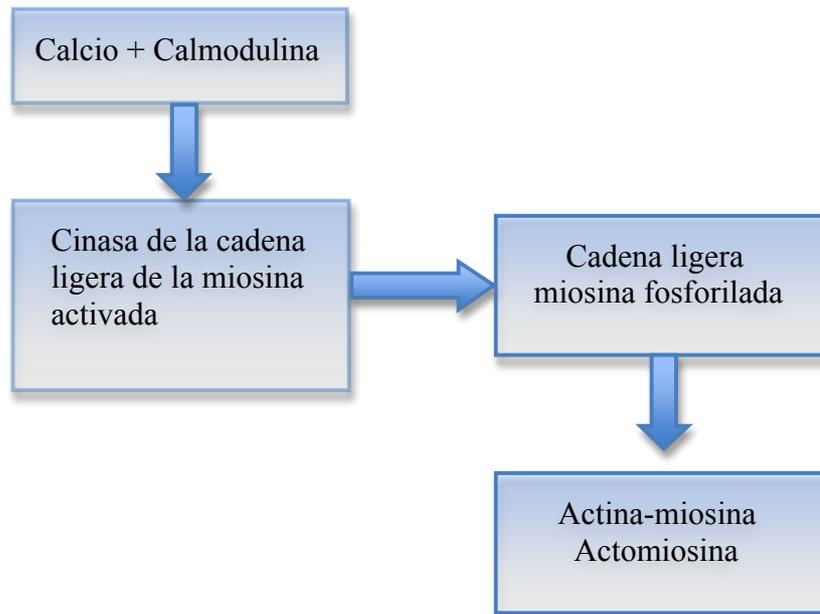


Fig. 6. Proceso contráctil del músculo uterino.

Las fibras lisas del músculo uterino y las del músculo estriado de otras partes del organismo presentan una serie de diferencias que favorecen las modificaciones del segmento uterino, la dilatación cervical y el descenso de la presentación¹. Estas diferencias son las siguientes:

1. Un grado de acortamiento mayor con cada contracción que es, aproximadamente, el doble que la del músculo estriado.
2. Tiene la posibilidad de que la fuerza contráctil se ejerza en cualquier dirección y no siguiendo la dirección del eje muscular, como sucede en el músculo estriado.
3. La disposición de los filamentos gruesos y finos es a lo largo, lo que facilita un mayor acortamiento y capacidad para generar fuerza contráctil.
4. El hecho de generar fuerza multidireccional le confiere al miometrio una gran versatilidad para que la contracción sea adecuada, sin importar la posición ni la presentación fetal.

1.2. CAUSAS FISIOLÓGICAS DEL PARTO

A lo largo de la historia de la obstetricia se ha intentado desentrañar el mecanismo íntimo por el que se inicia el proceso del parto. Las teorías lanzadas con mayor o menor base científica han sido innumerables, desde que Hipócrates¹ lanzó la hipótesis de que era el feto el responsable de que se iniciara el parto.

Quizás el error del pasado ha sido suponer que un solo factor sería el responsable del inicio del parto, cuando lo que ocurre es una maduración progresiva de numerosos sistemas que llevan al aumento de la contractilidad uterina y a la dilatación cervical, para concluir en la expulsión del feto y la placenta.

El parto es un evento fisiológico que engloba una serie de cambios integrados y secuenciales a nivel del miometrio, la decidua y el cérvix uterino, y que suceden gradualmente en un periodo que abarca desde días a semanas.

Los cambios bioquímicos en el tejido conectivo del cérvix uterino parecen preceder a las contracciones uterinas y a la dilatación cervical, y todos estos eventos suceden, generalmente, antes de la rotura de las membranas fetales.

El parto se caracteriza por un incremento de la actividad miometrial, o más concretamente, un cambio en el patrón de la contractilidad miometrial, desde contracciones más duraderas pero con una baja frecuencia de actividad a contracciones de alta intensidad con alta frecuencia de actividad, lo que lleva al borramiento y a la dilatación del cérvix uterino.

El proceso del parto tiene un diagnóstico clínico, que se define clásicamente por la triada de contracciones uterinas dolorosas y regulares (fig. 7), el borramiento y la dilatación cervical progresivas, y una descarga sanguínea inmediatamente posterior.

¹ Hipócrates (460-377 A.c.), en su libro naturaleza del niño, tenía la teoría de que el feto se acomodaba con más frecuencia con la cabeza hacia abajo debido a que el peso de la parte superior del cuerpo, desde el ombligo a la cabeza, era mayor que el peso de la parte inferior,

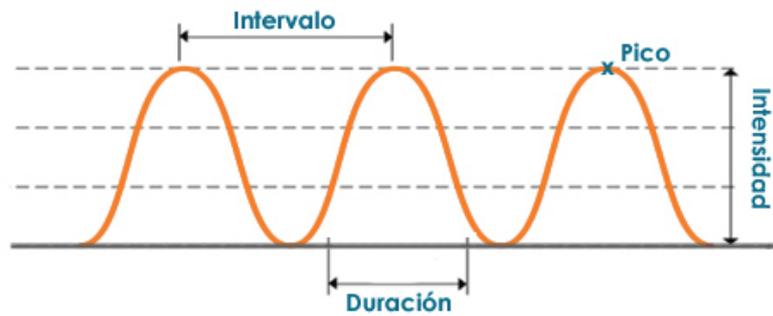


Fig. 7. Contracciones uterinas

El parto no es un proceso pasivo por el que las contracciones uterinas empujan a un “objeto rígido” a través de una “apertura fija”. La capacidad del feto para salvar con éxito la pelvis durante el parto depende de la interacción compleja de tres variables: energía (contracciones uterinas), pasajero (feto) y canal (huesos de la pelvis y tejido blando pélvico).

Aunque el sentido común indica que el poder de las contracciones uterinas debe ser lo que conduce al éxito del parto, no hay datos que avalen esta conclusión. Es más, probablemente el parto precipitado resulta más que del incremento de la actividad miometrial, de la baja resistencia que ofrecen los tejidos blandos de la pelvis (el cérvix en el primer estadio del parto y los músculos del suelo de la pelvis en el segundo estadio)².

Existen varios factores implicados en el desencadenamiento del parto: factores miometriales, hormonales, maternos, ovulares y cervicales.

1.2.1. Factores miometriales

La regulación de la actividad uterina durante la gestación se puede dividir en cuatro fases fisiológicas³.

Fase 0: activación de los inhibidores

La fase 0 se inicia con la propia gestación, con los cambios fisiológicos de la musculatura uterina, determinados por ésta. Se caracteriza por una escasa actividad contráctil, con muy poca sensibilidad a la oxitocina y una gran resistencia del cérvix a su dilatación.

Todo ello se explica porque en la mayoría de las gestaciones el útero se mantiene en un estado de quiescencia funcional a través de la acción de varias sustancias inhibitoras que incluyen, entre otras, la progesterona, las prostaciclina (PGI₂), la relaxina, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea, el óxido nítrico, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la adrenalina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

Fase 1: activación miometrial

Ocurre en las últimas 3-4 semanas de la gestación. En esta fase se producen los fenómenos fundamentales de la preparación para el desencadenamiento del parto. Se observa un aumento progresivo de la actividad contráctil uterina, un aumento de la respuesta a la oxitocina y modificaciones en el cérvix.

Al final de este periodo se produce la fase de latencia descrita por Friedman, en la que se producen los cambios finales preparatorios del cérvix, especialmente su reblandecimiento y borramiento, mientras que de forma paralela van aumentando las contracciones uterinas, que son percibidas clínicamente no como dolor sino como presión o endurecimiento uterino.

Por tanto, es en esta fase en la que se aproxima el término de la gestación cuando el útero comienza a activarse en respuesta a las sustancias uterotrópicas, tal como los estrógenos.

Fase 2: fase de estimulación

Esta fase coincide con el propio parto, caracterizado por una actividad contráctil uterina coordinada y eficaz que determina la dilatación cervical y la expulsión fetal y placentaria (fig. 8).

En esta fase, que ocurre justo después de la fase de activación, el útero puede ser estimulado para contraerse mediante la acción de agonistas uterotónicos, tales como la prostaglandina E2 (PGE2), la prostaglandina F2 α (PGF2 α) y la oxitocina.

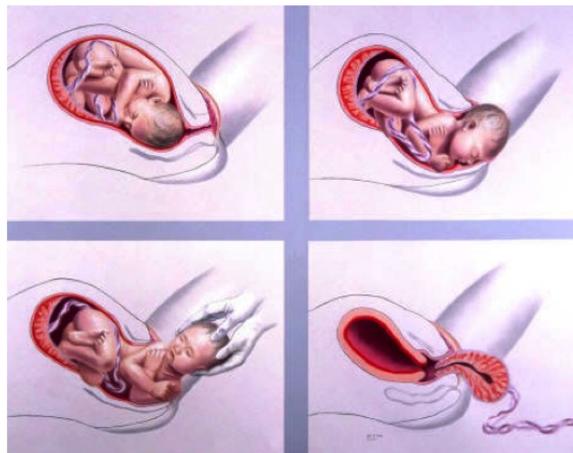


Fig. 8. Fase de dilatación, expulsión fetal y alumbramiento.

A su vez, esta fase se subdivide en cuatro periodos. El primero de ellos, también conocido como *fase de dilatación*, se caracteriza porque se produce la dilatación cervical hasta alcanzar la dilatación máxima o completa.

El segundo periodo es el de la *fase de expulsión fetal*, finalizando con su salida completa al exterior del canal del parto.

El tercer periodo o *alumbramiento* abarca el periodo desde la expulsión fetal hasta el alumbramiento completo de la placenta.

El cuarto periodo, que ha sido descrito recientemente, se inicia tras la expulsión de la placenta y finaliza unas dos horas después. En este periodo acontecen los

mecanismos de hemostasia de los vasos que alcanzaban la placenta. Más que una fase concreta es el intento de llamar la atención sobre un periodo clínico en el que se pueden producir graves fenómenos hemorrágicos de fracasar estos mecanismos.

Fase 3: involución

Es la fase en la que se produce la recuperación completa del aparato genital a su estado pregestacional. Se la conoce con el nombre de puerperio y acontece en un periodo de tiempo de 7 a 10 semanas.

Cascada del parto

Se produce al término de la gestación. En esta fase se inhiben los mecanismos que mantienen al útero quiescente y se reclutan factores que estimulan la actividad uterina⁴. Se trata de un mecanismo secuencial, en el que cada elemento se conecta con el siguiente gracias a que se activan una serie de mecanismos en cascada.

Utilizando este modelo, se define el inicio del parto como la transición entre las fases 0 y 1, siendo los mecanismos responsables del inicio del trabajo del parto aquellos que hacen que el útero pase a la fase 1.

1.2.2. Factores hormonales implicados en la cascada del parto

La simple distensión de la fibra muscular uterina aumenta su excitabilidad. Los ejemplos más claros ocurren en la gestación múltiple y en el hidramnios, donde el útero muestra una contractilidad muy frecuente, que en muchas ocasiones conduce al parto prematuro.

No obstante, no existe un nivel crítico de distensibilidad que sea responsable del inicio del parto en todos los casos, puesto que si bien es cierto que la distensión aumenta la excitabilidad, también lo es que disminuye la potencia contráctil. Es decir, existen numerosas contracciones que son poco eficientes.

Estrógenos y Progesterona

El embarazo es un estado hiperestrogénico. El incremento de la producción de estrógenos, que se produce ya desde las primeras fases, produce hipertrofia de células miométriales, participa en la síntesis de proteínas contráctiles del miometrio (actina, miosina, quinasas, etc.), un aumento y activación de los canales de calcio, el descenso del umbral de excitación de la célula miométrial y una mejora de la transmisión del impulso contráctil de célula a célula (fig. 9).

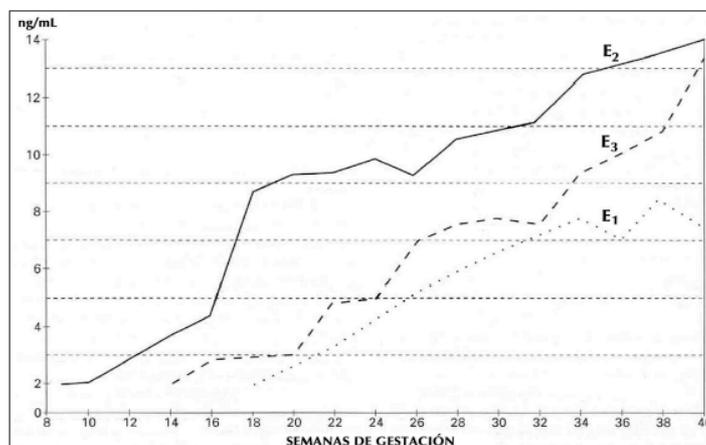


Fig. 9. Variación de los niveles de estrógenos a lo largo del embarazo. E1: estrona, E2: estradiol, E3: estriol.

Mientras los **estrógenos** serían los responsables de la síntesis de proteínas contráctiles en el miometrio y de la acumulación de potasio intracelular (necesario para la contracción), la **progesterona** favorece la expulsión de potasio fuera de la célula y, como el cAMP, disminuye la fosforilación de la cadena ligera de miosina.

La coordinación de la actividad contráctil del útero, facilitando que la contracción sea sincrónica, coordinada y efectiva en la dilatación cervical, viene facilitada por la aparición de las lagunas de contacto en el miometrio⁵. Su presencia es necesaria para una contractilidad efectiva, pero su aparición más bien lenta no explica por sí sola el aumento rápido de contractilidad necesario para el parto.

Los estrógenos en sí, no promueven las contracciones uterinas, sino la capacidad de producir contracciones energéticas y coordinadas. Por el contrario, la progesterona aumenta el umbral de excitación celular y dificulta la transmisión del estímulo contráctil de célula a célula.

Estas observaciones sugerían que para que se desencadenara el parto sería necesario una disminución de progesterona, como ocurre en la mayoría de las especies de mamíferos⁶. Pero en el humano no ocurre así, de hecho la concentración de progesterona no disminuye hasta después de la expulsión de la placenta⁷.

En la especie humana no existen cambios significativos en la concentración de estrógenos o de progesterona en los días anteriores al inicio del parto que expliquen la causa de éste. Tampoco se han encontrado variaciones significativas anteriores al parto en la concentración de receptores de estrógenos o de progesterona en la célula miometrial.

Es muy probable que los estrógenos y la progesterona actúen conjuntamente y, de este modo, contribuyan a la fase quiescente del embarazo. Tanto los estrógenos como la progesterona se secretan en cantidades progresivamente mayores a lo largo de casi todo el embarazo, pero desde el séptimo mes de gestación la secreción de estrógenos sigue aumentando mientras que la secreción de progesterona se mantiene constante.

Por tanto, y como conclusión, he de señalar que, si bien los estrógenos y la progesterona facilitan un clima miometrial que propicia la contractilidad coordinada y crean las condiciones necesarias para el inicio del parto, sin embargo, al revés de lo que ocurre en otras especies animales, el parto no se inicia por modificaciones en la concentración de estrógenos, progesterona o sus receptores celulares.

Por eso, actualmente se sostiene que es el cociente estrógenos/progesterona el que aumenta lo suficiente como para ser responsable, al menos parcialmente, del aumento de la contractilidad uterina. Ambas hormonas son fundamentales para la correcta y efectiva contracción uterina.

Receptores miometriales para la oxitocina

Los niveles circulantes de oxitocina no cambian significativamente durante el embarazo o previo al comienzo del parto. Sin embargo, las concentraciones de receptores de oxitocina sí que aumentan durante el embarazo⁸.

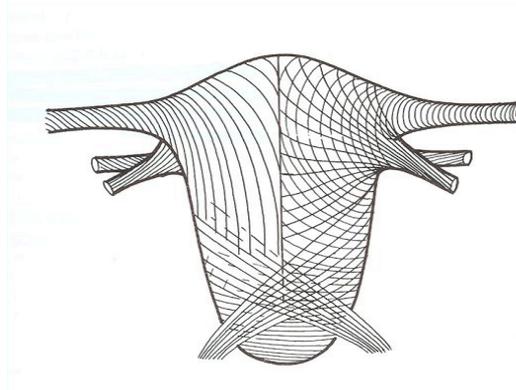
La presencia en el miometrio de receptores de membrana para la oxitocina ha sido investigada por Fuchs y cols.⁹ Se ha visto que su concentración aumenta unas 100 veces desde el inicio hasta el final de la gestación. Ello se debe a los efectos de los estrógenos, la distensión miometrial, las prostaglandinas (PG) y otros efectos no conocidos.

El resultado es que, con concentraciones sanguíneas de oxitocina similares durante la gestación y el parto, la sensibilidad del miometrio a la oxitocina aumenta extraordinariamente.

También en el parto prematuro se han encontrado concentraciones de receptores de oxitocina que se corresponden más con los niveles propios del útero a término que con los niveles propios de su edad gestacional.

La concentración de estos receptores es más elevada en el fondo y en las partes superiores del útero que en el segmento inferior, siguiendo un gradiente descendente. Probablemente la distribución de los receptores es la responsable del “Triple gradiente descendente” de la contracción uterina, por lo que ésta es más precoz, más intensa y más duradera en el fondo uterino que en el segmento inferior (fig. 10).

Los receptores de oxitocina también se encuentran presentes en amnios, tejidos coriónicos y deciduales, estimulando la producción de PG.



**Fig. 10. Músculo liso uterino y sus capas.
Triple gradiente descendente de la contracción uterina.**

Factores hipotálamo-hipófiso-gonadales

Actualmente la hipótesis más completa y más avalada por los científicos es la existencia de un “*gen reloj placentario*”, que se activa desde las etapas más tempranas del embarazo y que determinaría la duración de la gestación y el momento del parto. Este reloj controlaría una señal significativa que es el Factor Liberador de Corticotropina Placentaria (CRF).

La CRF aumenta de forma exponencial en el tejido placentario durante la gestación tardía, y las concentraciones de CRF en el plasma materno aumentan de forma similar en el tiempo.

La secreción de CRF se inhibe con progesterona y óxido nítrico, y es estimulada por oxitocina, PG, catecolaminas y glucocorticoides.

Así, se ha sugerido que los incrementos en la concentración de cortisol circulante en el compartimento materno en respuesta al estrés o en el compartimento fetal en respuesta a la activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA), o al estrés como en la hipoxemia, podrían dar lugar a un estímulo que aumenta la generación de CRF placentario¹⁰.

Existen varios estudios en los que el aumento de las concentraciones de CRF en plasma materno se midieron en pacientes que presentaban un parto pretérmino y recibieron glucocorticoides prenatales para la maduración pulmonar fetal. Estos estudios han demostrado que las concentraciones de CRF en plasma están aumentadas notablemente en pacientes con riesgo real de parto prematuro¹¹.

Mc Lean y cols. descubrieron un aumento de las concentraciones de CRF en sangre materna ya desde la semana 14 de gestación en pacientes destinadas a tener un parto prematuro, mientras que las concentraciones de CRF fueron más bajas en aquellas pacientes que tuvieron un parto postérmino¹².

La importancia clínica de estos estudios es determinar el valor del CRF en el plasma materno como medio para distinguir entre pacientes con un riesgo real de parto prematuro de aquellas en las que, con un diagnóstico inicial de parto prematuro, el embarazo continuará a término.

Relaxina

La relaxina es una hormona peptídica emparentada con la familia de las proteínas relacionadas con el factor de crecimiento de la insulina (IGF). Al comienzo del embarazo la concentración de relaxina es máxima entre la semana 8 y 12 de la gestación y está producida exclusivamente por el cuerpo lúteo.

Su acción es a través de la relajación del útero, pero al finalizar la gestación también se produce en placenta y decidua, por lo que promueve también el ablandamiento cervical¹³. Además, parece que la relaxina estimula a nivel cervical las colagenasas, disminuyendo la rigidez cervical y facilitando las modificaciones en el cuello uterino.

Su acción en el desencadenamiento del parto no es aún conocida, aunque en los últimos estudios sus autores determinan como acción precoz de la relaxina el aumento del número de arteriolas en el endometrio, aumento de leucocitos, natural killer cells,

macrófagos y neutrófilos. Todas estas células aumentan la formación de citoquinas que contribuyen a los cambios que estimulan y facilitan la contractibilidad uterina.

Un exceso de relaxina produce todos estos cambios de forma acelerada, favoreciendo el parto prematuro¹⁴.

Prostaglandinas

La idea actual es que la hiperdistensión y la oxitocina estimulan la formación de PG en el miometrio, decidua, amnios y corion, y así, la acción de la oxitocina sería doble: excitante directo de la contracción uterina y aumento de las PG, lo que contribuiría aún más a la contractilidad uterina. A pesar de los datos disponibles hay todavía importantes lagunas en nuestro conocimiento sobre la implicación en el parto humano.

Otras sustancias

Interleuquina (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulante de macrófagos (CFS-1).

Son citoquinas producidas por macrófagos que tienen acción moduladora de la respuesta inmune. Todas estas sustancias, en el embarazo, son sintetizadas en la decidua uterina. Aún se desconoce cual es su función, aunque se sugiere que pueda tener una importante acción paracrina/autocrina de la función placentaria.

1.2.3. Factores maternos

La influencia de la madre se realiza a través de mecanismos humorales, de los que el más importante que hay que considerar es la oxitocina.

Aunque se conozcan poco los mecanismos de regulación de la secreción de oxitocina por parte de la hipófisis materna, existe un mecanismo bien conocido. Se trata del llamado reflejo de Ferguson.

Se cree que la estimulación del cuello uterino y de la parte superior de la vagina (o la presión ejercida por la cabeza fetal sobre el cuello uterino) desencadenan un arco reflejo que, ascendiendo por la médula espinal, alcanza el hipotálamo y la hipófisis posterior, secretando oxitocina.

La existencia de ese reflejo es innegable, pero es dudoso que el inicio del parto se deba a él. Si ello fuera así, las pacientes con sección medular completa no iniciarían el parto, al revés de lo que se ha observado. Más bien parece que el reflejo de Ferguson es el responsable del incremento de oxitocina observado en las fases terminales del parto, y su misión sería la de contribuir a las últimas fases de la expulsión fetal.

La función de la oxitocina materna viene reforzada por una producción más elevada de oxitocina secretada por la hipófisis posterior del feto, a la que se añade la acción oxitócica de la vasopresina secretada también en grandes cantidades por la hipófisis fetal. En cambio, la secreción de vasopresina materna es baja durante el embarazo y el parto, aunque también tendrá una discreta acción oxitócica.

En algunos casos, el tacto o la estimulación del cuello del útero parecen suficientes para desencadenar el parto. Quizás aquí sea importante la función del reflejo de Ferguson.

Con todo, la manipulación del cuello uterino por disrupción de estructuras del polo inferior del feto provoca también una descarga de PG que estimulan la contractilidad.

Sin embargo, la mayoría de los partos se inician espontáneamente sin manipulación cervical, por lo que no es posible considerar estos factores como responsables fisiológicos del inicio del parto.

La secreción de adrenalina y noradrenalina por parte de la médula suprarrenal materna es capaz de provocar una actividad uterina desordenada o incoordinada. Durante el parto se secretan grandes cantidades de esas sustancias. No obstante, su secreción se inicia después del inicio del parto como respuesta al estrés y no antes. No se descarta que en algún caso un estrés ajeno al embarazo y al parto pueda desencadenar una actividad uterina que sea suficiente para iniciar el parto, pero tampoco constituyen el estímulo fisiológico para su inicio.

1.2.4. Factores ovulares

El volumen del líquido amniótico del feto y de la placenta contribuyen a aumentar la distensión del miometrio y, por tanto, a su excitabilidad. Sin embargo, la distensión, por sí sola no es la responsable del inicio del parto.

Las hormonas que se secretan en mayor cantidad por la unidad feto-placentaria son los estrógenos y la progesterona. Sin embargo, tal como señalé anteriormente, en la especie humana el parto no se inicia por privación de progesterona ni por administración exógena de estrógenos, como sí ocurre en otras especies de mamíferos. Tampoco las hormonas de la corteza suprarrenal fetal (cortisol) son determinantes en la especie humana para el inicio del parto.

La secreción de oxitocina y vasopresina por parte de la hipófisis fetal se considera un mecanismo muy importante para el desencadenamiento del parto en humanos.

Se ha comprobado una secreción continua de oxitocina y vasopresina por parte de la hipófisis posterior del feto, que contrasta con la secreción en forma de descargas discontinuas por parte de la madre. La secreción fetal aumenta con la edad de la gestación, y aún más durante el parto. Como mecanismos conocidos que activan esta secreción puede citarse la hipoxia y la compresión de la cabeza fetal, aunque seguramente existirán otros.

La oxitocina y la vasopresina fetales atraviesan la placenta y alcanzan al miometrio materno. Este va aumentando su sensibilidad a la oxitocina gracias al incremento en el número de receptores, y a la coordinación de las concentraciones gracias al aumento en el número de lagunas de contacto.

La oxitocina y la vasopresina fetales pueden alcanzar al miometrio no solo a través de la placenta. En las últimas semanas de la gestación, la cantidad de oxitocina y vasopresina, que se eliminan por la orina fetal y se diluyen en el líquido amniótico, aumenta. Y a través de las membranas ovulares alcanzan también el miometrio. Así pues, la oxitocina y vasopresina de origen materno y fetal confluyen en el miometrio materno complementando su acción.

Aunque el mecanismo de acción de la vasopresina como oxitócico es aún más desconocido que el de la oxitocina, no cabe duda que es un enérgico oxitócico, y que sus concentraciones en sangre fetal son superiores a las de la oxitocina. Por ello, aunque la oxitocina se considera el oxitócico más específico, en conjunto, la función de la vasopresina puede ser incluso superior a la de aquella. Aunque no se han identificado receptores miometriales para la vasopresina, éstos probablemente existen; y aunque con menor afinidad que la oxitocina, la vasopresina ocupa los receptores propios de aquella.

La oxitocina actúa también a través de la estimulación en la síntesis de PG en la decidua y en el amnios. Las PG participan activamente en la regulación de la actividad uterina. Durante el parto aumenta su concentración en el líquido amniótico y en sangre materna. Pero este aumento se produce después de iniciado el parto, a partir de los 4-5 cm de dilatación y no antes. Por ello se supone que no son responsables directos del inicio del parto.

1.2.5. Factores cervicales

Para que se produzca el inicio del proceso del parto se precisa no sólo una activación de la actividad miometrial, sino también un proceso de maduración del cuello

uterino que lo convierte en una estructura mucho más apta para sufrir el proceso de dilatación y expulsión fetal (fig. 11).

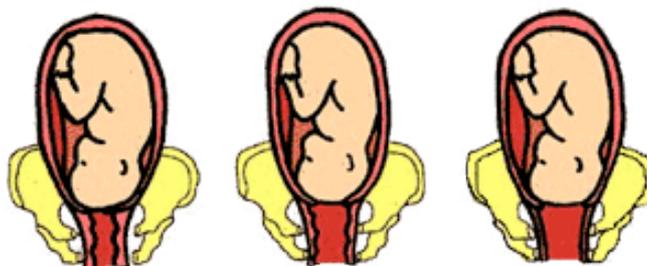


Fig. 11. Modificación cervical durante el parto.

El cérvix uterino humano se compone de una pequeña cantidad de fibras musculares, fibras colágenas y sustancia fundamental propia del tejido conectivo.

A lo largo del embarazo se producen una serie de cambios en la estructura del cuello uterino. Para ello se necesitan por lo menos tres tipos de señales biológicas. La primera es un incremento en la relación estrógenos/progesterona. Una relación alta favorece la activación de las colagenasas, mientras que una relación baja disminuye el proceso de digestión de las fibras colágenas.

La segunda señal la constituyen las PG, principalmente la PGE2 y la PGI o prostaciclina, que intervienen en la maduración cervical, como lo demuestran numerosos estudios en los que antes de proceder a la inducción del parto se colocaba un gel con PGE2 en el cuello uterino (a dosis que no provocaba aumento de la dinámica) y se obtenía una maduración cervical independiente de las contracciones uterinas, que facilitaba la inducción del parto. Puesto que la PGE2 y la PGI se sintetizan en la decidua bajo la influencia de la oxitocina, indirectamente puede considerarse a la oxitocina como inductora de la maduración cervical.

La tercera señal es probablemente la relaxina. Aunque esta hormona y sus efectos no son todavía conocidos en la especie humana, se ha comprobado que la administración local de relaxina en mujeres facilita la dilatación cervical.

De las tres señales biológicas necesarias para la maduración cervical, dos de ellas (el incremento en la relación estrógenos/progesterona y las PG) favorecen también la contracción uterina.

En los días que preceden al parto existe una correlación clara entre incremento en la contractilidad uterina y maduración cervical. Ello se ha observado incluso antes de los partos pretérmino. De estas observaciones se deduce que los mismos procesos que facilitan el parto por incremento de la sensibilidad uterina y de su contractilidad, lo facilitan también madurando y modificando el cuello uterino.

De modo semejante, determinados tratamientos inhibidores de la actividad uterina utilizados en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, como los inhibidores de la síntesis de PG, actuarán no sólo inhibiendo la actividad uterina, sino también la maduración cervical.

1.3. REGULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA ACTIVIDAD MIOMETRIAL

La actividad uterina puede ser influida tanto para aumentar su contractilidad como para disminuirla. Los fármacos que se utilizan para ello actúan a través de los mecanismos de regulación fisiológica ya sea reforzando o inhibiendo la acción de los diversos reguladores.

En las tablas 1 y 2 se detallan los fármacos más utilizados como oxitócicos (tabla 1) y como inhibidores de la contracción uterina (tabla 2), así como su principal mecanismo de acción.

Fármaco	Mecanismo de acción
Noradrenalina y α -adrenérgicos	Liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.
Bloqueadores β -adrenérgicos	Inhibición de la adenilciclase (disminución del cAMP).
Acetilcolina	Impiden la fijación de calcio al retículo sarcoplásmico.
Prostaglandinas	Paso de calcio a través de la membrana celular hacia la célula; impiden la fijación de calcio al retículo sarcoplásmico.
Oxitocina	Aumenta la síntesis de PG en la decidua y el amnios. Impide el paso de calcio por la membrana celular hacia el exterior de la célula. Impide la fijación de calcio al retículo sarcoplásmico.
Vasopresina	Sobre el flujo de calcio, de modo análogo a la oxitocina.

Tabla 1. Fármacos con actividad oxitócica.

Fármaco	Mecanismo de acción
β -Adrenérgicos	Activación de la adenilciclase, aumento del cAMP
Teofilina y papaverina	Inhiben la fosfodiesterasa, que metaboliza al cAMP, y por tanto aumentan la concentración de cAMP
α -Adrenérgicos	Impiden la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico
Magnesio (en forma de sulfato)	Antagonista del ión calcio
Nifedipina, verapamil, diazóxido	Bloqueo de los canales del calcio en la membrana celular
Inhibidores de la síntesis de PG	Inhiben la síntesis de PG a nivel de la ciclooxigenasa
Fenotiacinas	Inhibición de la calmodulina
Etanol	Inhibe la liberación de oxitocina y vasopresina por la hipófisis posterior materna y fetal
Antagonistas de la oxitocina	Bloqueo receptores de oxitocina

Tabla 2. Fármacos uteroinhibidores.

2. MÉTODOS DE EVACUACIÓN DEL ÚTERO GESTANTE

En general, durante el primer trimestre de la gestación se utiliza el procedimiento quirúrgico transvaginal mediante dilatación del cuello uterino y evacuación mediante extracción ovular y legrado, o mediante legrado por aspiración con bomba de vacío.

Durante el segundo trimestre, el procedimiento de dilatación y legrado implica un riesgo considerable de complicaciones, tales como perforación uterina, desgarro cervical, hemorragia, evacuación incompleta e infección. Por eso, se prefiere recurrir a técnicas como la administración de PG y, excepcionalmente, mediante histerotomía transabdominal. La inyección intraamniótica de soluciones hiperosmóticas es otra opción terapéutica.

Resulta muy útil la preparación cervical previa con dilatadores cervicales osmóticos¹⁵. Los hay naturales, como son los tallos de laminaria o sintéticos, como el Dilapan-S® y el Lamicel®¹⁶.

2.1. PREPARACIÓN CERVICAL

La finalidad de estos dispositivos es la preparación cervical previa al procedimiento de evacuación uterina. A veces se utilizan varios de ellos combinados.

Los principales factores de riesgo para la aparición de complicaciones son la estenosis cervical, las anomalías uterinas, la adolescencia¹⁷, la edad materna avanzada, la falta de experiencia y, posiblemente, la paridad¹⁸. Por eso, sobre todo en estos casos, una preparación cervical adecuada puede ayudar a minimizar las complicaciones.

Disponemos de **dilatadores cervicales osmóticos**, que pueden ser **naturales**, como los tallos de laminaria, y de dilatadores osmóticos **sintéticos**, como el Dilapan-S® y el Lamicel®. Los dilatadores sintéticos son más caros que los tallos de laminaria, pero su efecto es más rápido y más efectivo que aquellos.

Para que sean eficaces deben colocarse durante 12 a 18 horas, aunque en muchos casos conseguimos una dilatación suficiente después de seis horas tras su colocación, pudiendo ser retirados antes en estos casos. Es preferible utilizar varios tallos de 2 ó 3 mm. de diámetro que uno solo de 6 mm. de diámetro, ya que se van ensanchando gradualmente consiguiendo la dilatación cervical.

Los tallos de laminaria están compuestos por tallos de algas marinas secados. Producen dilatación en 4 horas, con un incremento de su diámetro en un 25%. Durante la noche incrementan su diámetro hasta un 90%.

El Dilapan® está hecho a base de varillas de un hidrogel de poliacrilato. Se comercializa en varios tamaños, los hay de 3 mm y de 4 mm. A las 4 horas los de 3 mm de tamaño se dilatan hasta 8 mm, y los de 4 mm dilatan a 8,5 mm. Pasadas 16-20 horas, los de 3 mm dilatan a 10 mm y los de 4 mm dilatan a 11,3 mm.¹⁹

El Lamicel® está hecho de una esponja de alcohol de polivinilo (fig. 12). A las 4 horas tras su administración, los de 3 mm de talla dilatan a 8,3 mm y a las 16 horas a 7,8 mm.²⁰



Fig. 12. Dilatador cervical tipo Lamicel®.

También podríamos utilizar los **dilatadores rígidos**, que son instrumentos mecánicos cuyo diámetro va aumentando progresivamente para conseguir la dilatación cervical. Disponemos de los dilatadores de Pratt o Denniston (equivalente al dilatador de Pratt pero de plástico) y de los tallos de Hegar. Se prefiere el uso de los primeros frente a los tallos de Hegar, ya que requieren menos fuerza para su colocación²¹. Sin embargo, la dilatación mecánica resulta más traumática para el cérvix que otros métodos.²²

2.2. TÉCNICAS MÉDICAS

2.2.1. Oxitocina intravenosa

La oxitocina endógena es una hormona excretada por los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, que se almacena en la pituitaria posterior. Se utiliza por vía intravenosa para inducir el parto y estimular las contracciones uterinas una vez que se ha iniciado el parto. La oxitocina intranasal se utiliza para favorecer la excreción inicial de leche una vez finalizado el parto.²³

La oxitocina sintética ejerce un efecto fisiológico igual que la hormona endógena. La respuesta del útero a la oxitocina depende de la duración del embarazo, y aumenta a medida que progresa el tercer trimestre. En las primeras semanas de la gestación, la oxitocina ocasiona contracciones del útero sólo si se utilizan dosis muy elevadas, mientras que es muy eficaz poco antes del parto.

Además, estimula selectivamente las células de los músculos lisos del útero, aumentando la permeabilidad al sodio de las membranas de las miofibrillas, con lo que se producen contracciones rítmicas cuya frecuencia y fuerza aumentan durante el parto, debido a un aumento de los receptores a la oxitocina.

La oxitocina también ocasiona una contracción de las fibras musculares que rodean los conductos alveolares de la mama, estimulando la salida de la leche (fig. 13).

Grandes dosis de oxitocina disminuyen la presión arterial mediante un mecanismo de relajación del músculo liso vascular. Esta disminución es seguida de un efecto de rebote, con aumento de la presión arterial. Sin embargo, a las dosis utilizadas en obstetricia, la oxitocina no suele producir cambios detectables en la presión arterial.²⁴

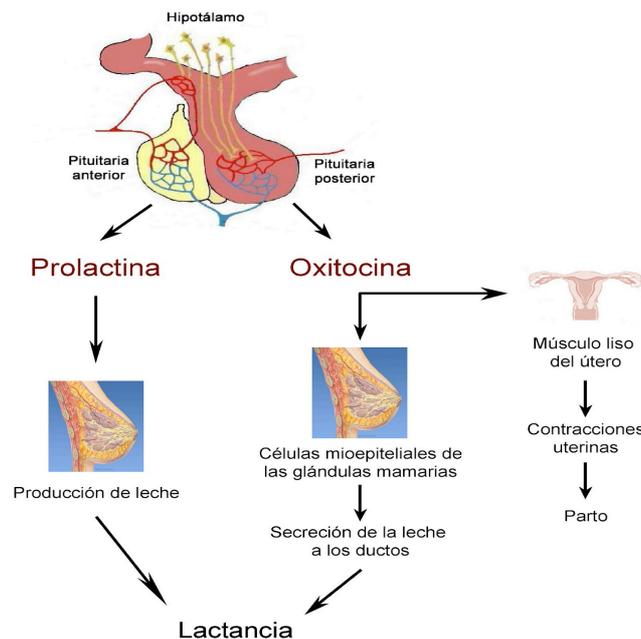


Fig. 13. Oxitocina. Mecanismo de acción.

La oxitocina es metabolizada por la quimotripsina en el tracto digestivo y, por lo tanto, no puede ser administrada por vía oral.

La respuesta a la oxitocina intravenosa es casi instantánea. Después de una administración intramuscular los efectos se observan a los 3-5 minutos. Después de una administración intranasal, las contracciones del tejido mioepitelial que rodea los alveolos de las mamas comienzan al cabo de pocos minutos y duran unos 20 minutos.

Tiene una semivida plasmática de 1 a 6 minutos, y la respuesta uterina se mantiene durante 1 hora después de su administración intramuscular.

La hormona se distribuye por todo el fluido extracelular y sólo llega al feto en cantidades mínimas. Es rápidamente eliminada del plasma por el hígado y los riñones y sólo una cantidad mínima alcanza la orina y se excreta sin alterar.

Forma de presentación

SYNTOCINON®, Novartis. Ampollas 10 UI/mL. La forma intranasal no se comercializa en España. Precio: 0,78 euros.

2.2.2. Líquido hiperosmolar intraamniótico

Puede ser en forma de solución salina al 20-25% o de urea al 30-40% inyectadas dentro del saco amniótico. Se debe administrar mediante una aguja espinal que se introduce en la cavidad amniótica, tras sondaje vesical. La correcta colocación se confirma mediante la aspiración de una pequeña cantidad de líquido amniótico, lo que es importante para evitar la infusión intramiometrial o intravascular, que podría ocasionar una hiponatremia, necrosis miometrial o coagulación intravascular diseminada. Instilamos 200 mL de solución salina al 20% (40 gramos).

Se aconseja la preparación cervical previa con dilatadores cervicales para facilitar la expulsión.

2.2.3. Prostaglandinas (PGE2 , PGF2α).

Disponemos de PGE2 endovenosa, en forma de gel y de tabletas vaginales. Hablaré más extensamente de las prostaglandinas y del misoprostol en el siguiente

apartado. De forma general, hemos de saber que las **tabletas de PGE2 (Propess®)**, contienen 10 mg de PGE2 o dinoprostona de liberación controlada y se insertan en el fórnix posterior de la vagina. (fig. 14).



Fig. 14. Tableta de PGE2 (Propess®).

También se puede administrar una dosis baja de PGE2 (1-3 mg) entre las membranas fetales y el endometrio (extraamniótico), a través de un catéter por el que pasamos el gel. Sin embargo, esta forma de administración puede ocasionar mayor número de efectos secundarios²⁵.

La **PF2 α** se puede administrar en infusión intraamniótica, de la misma forma que el suero salino hipertónico. La dosis sería 2,5-5 mg. de prueba, seguida de 17,5-35 mg. si se toleró la dosis anterior. La cuarta parte de las mujeres van a requerir una segunda inyección para completar el procedimiento.

Se puede combinar la PF2 α con suero salino hipertónico para acelerar el procedimiento. La dosis óptima es de 1,5 mg de 15-metil-PGF2 α y 64-100 ml. de suero salino al 23,4%. La administración parenteral debe evitarse, ya que puede ocasionar arritmias cardíacas, broncoespasmo, hipertensión pulmonar e hipoxemia.

Podemos usar de forma concomitante la oxitocina, pero hay que tener en cuenta que añade riesgos adicionales, como la hiperestimulación y rotura uterina. Además, la oxitocina no debería administrarse hasta al menos dos horas después de la última dosis de PG.

Análogos: Misoprostol.

El misoprostol es un análogo sintético de la PGE1. Su coste es bajo, se almacena con facilidad a temperatura ambiente y posee pocos efectos secundarios a nivel sistémico. La absorción oral es rápida y se convierte en misoprostol ácido que es el metabolito activo.

Su administración en el embarazo induce la maduración cervical y contracciones uterinas a cualquier edad gestacional, por lo que facilita la evacuación uterina. Sin embargo, la potencia de los efectos del misoprostol varía con la edad gestacional, así como con la forma de administración, la dosis, el intervalo entre las mismas y la dosis acumulada.²⁶

Edad gestacional: La sensibilidad del útero a las PG aumenta con la edad gestacional. Por este motivo, los fabricantes aconsejan usar menor cantidad a mayor edad gestacional.

Vía de administración: El misoprostol puede ser administrado por vía vaginal, vía oral, sublingual, bucal o rectal.²⁷

Nivel en sangre: Su administración vía oral o sublingual consigue un pico rápido de misoprostol en sangre, que parece disminuir de una a tres horas tras su administración. Por el contrario, con dosis por vía vaginal o bucal, el pico de esta sustancia en sangre se alcanza más tarde y permanece elevado por más tiempo.²⁸

Actividad uterina: Generalmente se consigue una actividad uterina más regular con la administración vía sublingual o bucal, comparada con la vía oral.²⁹

Forma de presentación:

Misofar® 25 mcg. y Misofar® 200 mcg. comprimidos vaginales. Precio: 23,42 euros.

Cytotec® 200 mcg. comprimidos, cuyo uso se utilizó de forma compasiva hasta la comercialización del misofar®, de uso hospitalario. Precio: 10,49 euros.

2.3. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

El método más utilizado para la evacuación uterina hasta la semana catorce de gestación es la **dilatación cervical y extracción uterina mediante legra roma**, ya que es el método más seguro para esta edad gestacional (fig. 15).

Las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a este procedimiento son bajas en relación con los procedimientos utilizados sin ingreso hospitalario³⁰. Dentro de las complicaciones, las más frecuentes incluyen hemorragia, laceración cervical y perforación uterina.

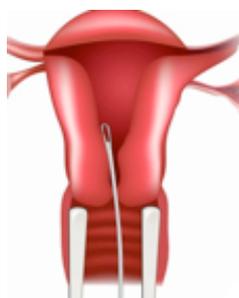


Fig. 15. Legrado uterino evacuador.

El Planned Parenthood² informa de una tasa de complicaciones del 0,06% (series de 170.000 pacientes). De ellas, el 0,07% de las mujeres requirieron hospitalización por aborto incompleto, sepsis, perforación uterina, hemorragia, incapacidad de completar el procedimiento o embarazo heterotópico. Complicaciones menores, como infecciones, estenosis cervical o laceración ocurrieron en el 0,84% de las pacientes.

Sin embargo, en otras dos series se señalan tasas de complicaciones menores del 1-5% y tasas de complicaciones mayores del 0,1-2%^{31 32}.

² Planned Parenthood: Proveedor americano de atención de la salud reproductiva, educación sexual e información a mujeres, hombres y jóvenes.

Se aconseja la preparación cervical previa mediante dilatadores cervicales osmóticos o rígidos o mediante el uso de análogos de la prostaglandina E1 o misoprostol.

La histerectomía e hysterotomía prácticamente han sido abandonadas como método inicial para la evacuación uterina, dada la alta tasa de morbilidad materna y la existencia de otras técnicas menos invasivas. La hysterotomía sólo está justificada en casos raros en los que han fallado las otras alternativas de tratamiento, o en aquellos casos en los que exista además una patología uterina u ovárica asociada, como es en los casos de cáncer.

3. PROSTAGLANDINAS

Las PG son una serie de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos, que contienen un anillo de cinco átomos de carbono o ciclopentano, que originalmente formaba parte de la cadena del ácido araquidónico, dentro del grupo de los eicosanoides (fig 16).

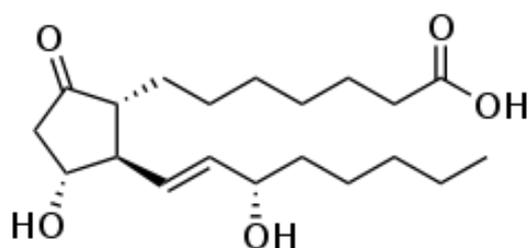


Fig. 16. Molécula de prostaglandina.

Se aislaron inicialmente del semen (su nombre viene del tejido donde se identificaron, la glándula prostática), pero se ha demostrado que existen en muchos o casi todos los órganos. Se especula sobre si las contracciones responsables del ascenso

rápido de los espermatozoides son producidas por la oxitocina y/o por las PG contenidas en el plasma seminal.

Hay que remontarse al año 1930, en el que Kurzroz y Lieb, dos ginecólogos norteamericanos, observaron que cuando se exponían tiras de útero humano al líquido seminal éstas se contraían. Más tarde, en 1913, Battez y Boulet al inyectar intramuscularmente extractos prostáticos observaban cómo se producían alteraciones en la presión arterial. En 1935, Von Euler³ señaló que esta actividad biológica obedecía a un lípido ácido al que llamó vesiculina o PG.

Posteriormente, durante la segunda guerra mundial, los estudios sobre las PG quedaron paralizados, siendo Bergstrom, discípulo de Von Euler, en 1960 quien logró la síntesis de las PGE₂ y PGF₂ α . A partir de ese momento comenzó la carrera de la biosíntesis en laboratorio para difundir su uso, pero no fue hasta que Wein Heiner descubrió que la “Plexaura homomalla⁴ o Látigo de mar contenía gran cantidad de estos compuestos en su corteza y Corey, de la Universidad de Harvard, descubrió cuatro clases de PG, cuando se pudo disponer de ellas para realizar los estudios clínicos.

En 1966, Sultán Karim³³ fue el primero en utilizarlas para la inducción satisfactoria del parto y los abortos. Desde entonces, numerosos informes han confirmado sus excelentes resultados en la inducción del parto en pacientes con cérvix inmaduro.

Las PG se dividen en dos grupos: PGE soluble en éter, y PGF soluble en tampón fosfato, con base en la configuración de su anillo de ciclopentano. El número de doble enlace en las cadenas laterales se indica por un número suscrito. De ahí que se dividan en numerosos subtipos: PGE₁, PGE₂, etc. Se diferencian entre sí sólo por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas

³ Von Euler declaró que “...estaba investigando el sistema de transmisión del cerebro, y llegué a las prostaglandinas...”

⁴ La Plexaura homomalla se encuentra en los corales del mar del Caribe, el golfo de México, Bahamas y Florida.

3.1. BIOQUÍMICA Y METABOLISMO

Las PG pueden obtenerse de dos fuentes: directamente de la dieta, en las carnes, o por la formación a partir de su precursor, el ácido linoleico, que se encuentra en los vegetales.

Dado que las concentraciones de ácido araquidónico libre celular son muy bajas, su disponibilidad resulta de la liberación de los depósitos celulares de lípidos mediante numerosas hidrolasas (fosfolipasa A2, fosfolipasa C, lipasa diacilglicerol).

Estas fosfolipasas son activadas por diferentes estímulos físicos, químicos y hormonales, por ejemplo, traumas, infecciones, infusión con solución hipertónica, trombos, endotoxinas, estiramiento mecánico, esteroides sexuales y catecolaminas, estímulo neural, la hipoxemia, la serotonina, la acetil-colina, la histamina, la norepinefrina, la angiotensina II y las bradicininas.

Una vez liberado el ácido araquidónico, la vía de síntesis puede tomar dos direcciones: la vía de la lipooxigenasa o la vía de la ciclooxigenasa (fig. 17).

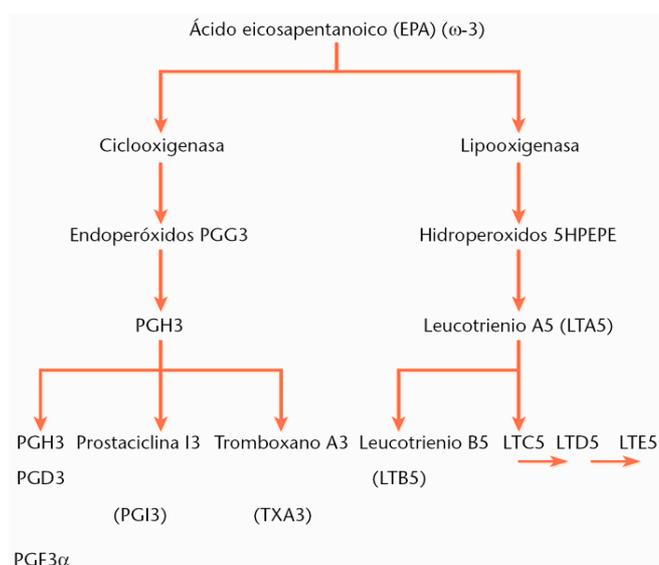


Fig. 17. Metabolismo del ácido araquidónico.

La vía de la **lipooxigenasa** conduce a la formación de los leucotrienos, que se sintetizan como resultado de una reacción anafiláctica y se consideran los principales agonistas en la producción del broncoespasmo en las crisis de asma.

La vía de la **ciclooxigenasa** conduce a las PG. Las primeras que se forman son la PGG₂ y la PGH₂ (endoperóxidos cíclicos). Estos endoperóxidos son químicamente inestables y pueden sufrir una transformación enzimática convirtiéndose en una variedad de productos, incluyendo PGI₂ (prostaciclina), TXA (tromboxano), PGE₂ y PGF₂α. La prostaciclina es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario. El tromboxano A₂ es vasoconstrictor y agregante plaquetario.

Las PG que tienen mayor importancia en el sistema reproductor son la PGE₂ y la PGF₂α. La diferencia entre ambas, estructuralmente hablando, consiste en la posición del oxígeno y del grupo hidroxilo en el anillo ciclopentano (sus cadenas laterales son iguales).

Una vez que las PG son sintetizadas en los tejidos comienza su acción a nivel local, con importantes cambios funcionales, siendo posteriormente distribuidas sistemáticamente por vía venosa y siendo muchas de ellas metabolizadas en el pulmón. Tienen una vida media corta (3-5 minutos), por lo que muchas veces ejercen su acción en el lugar de su síntesis.

Actualmente se sabe que las PG actúan en muchos tejidos regulando la síntesis de la molécula mensajera intracelular AMP 3', 5'-cíclico (cAMP), quien media en la acción de muchas hormonas.

3.2. PAPEL DE LAS PG EN APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

Las PG tienen un papel importante en el sistema reproductor femenino. Dentro de sus acciones se encuentran las siguientes:

- Facilitan la ovulación.
- Inducen la luteolisis.
- Modulan la motilidad tubárica.
- Intervienen en la patogenia de las dismenorreas.
- Producen contracciones uterinas.
- Intervienen en la patogenia del inicio del parto.
- Intervienen en la toxemia del embarazo.

A nivel **uterino**, provocan la contracción del músculo liso, con un aumento en la liberación de calcio, que es un elemento importante en la interacción de las moléculas de actina y miosina. Además, promueve la formación de puentes de unión, base de la comunicación intercelular y la propagación de la actividad contráctil y favorece la formación de receptores oxitócicos. A nivel del **cérvix**, las PG participan en el proceso de maduración cervical.

En relación con las **contracciones uterinas**, se sabe que la administración intrauterina de PGF₂ α produce contracciones uterinas y menstruación a través de tres mecanismos. En primer lugar, los vasos tortuosos que irrigan la capa mucosa sufren espasmos y vasoconstricción por la liberación de sustancias de acción local vasoconstrictora. En segundo lugar, por la necrosis propia del endometrio, y en tercer lugar, la extravasación de sangre al espacio vascular forma zonas hemorrágicas y la interacción del tejido y la sangre provoca contracciones uterinas.

Durante el **embarazo**, las membranas fetales y la decidua desempeñan un papel importante en la síntesis de PG, ya que contienen grandes cantidades de ciclooxigenasa y fosfolípidos que tienen ácido araquidónico. Entre los obstetras es conocido, desde hace muchos años, que un insulto a la integridad de las membranas fetales (amniorrexis, infección amniótica, desprendimiento de placenta, instilación intraamniótica de distintas soluciones hipertónicas, etc.) puede desencadenar el inicio del parto.

Estas observaciones clínicas tienen actualmente un soporte etiológico común basado en un incremento de la producción local de PG. Muchos autores creen que la

llave para la puesta en marcha del parto espontáneo está en el control de la producción de PG en las membranas fetales y la decidua.

En cuanto al papel de las PG en el **parto**, está ampliamente aceptado el papel clave que juegan en el comienzo del trabajo de parto. Destaca, fundamentalmente, su implicación en la contractilidad del miometrio y en el borramiento y la dilatación cervical.

En cuanto al **trabajo prematuro del parto**, la implicación de las PG es menos clara que en el inicio del parto. El aumento de las concentraciones de PG es evidente en el caso de acompañarse de infección intraamniótica. En caso de no ser así, no se evidencia esta elevación de las concentraciones de PG y sus metabolitos tan claramente.

Se ha propuesto que la inducción de PG por los tejidos intrauterinos está inhibida durante el embarazo humano, y que esta inhibición va cesando progresivamente según se acerca el final de la gestación. A este respecto se puede observar cómo las inducciones del trabajo de parto son más sencillas en los embarazos a término que en los pretérmino.

Cada vez hay más datos que indican la existencia de una asociación entre las infecciones intraamnióticas, el trabajo de parto pretérmino y el parto. La síntesis de PG sería estimulada por señales microbianas o del huésped en respuesta a la infección.

En cuanto el papel de las PG en la **toxemia del embarazo**, hay que saber que durante el embarazo normal se produce un aumento de la renina, la angiotensina y la aldosterona en plasma, aunque también disminuye de forma importante la resistencia vascular periférica, que se ha atribuido a las PG, tanto a la PGE2 como a la PGI2.

La toxemia ha sido considerada como un estado de deficiencia de la prostaciclina. El efecto neto de la menor producción de PGI2 es un cambio a favor del Tromboxano A2 (TXA2) en la relación PGI2/TXA2, lo cual promueve la agregación plaquetaria. Posiblemente la toxemia del embarazo esté también relacionada con un

exceso de TXA2, que también favorecería la vasoconstricción y la agregación plaquetaria.

3.3. USO DE LAS PG EN OBSTETRICIA

Por su efecto sobre la contractilidad uterina y los cambios que producen a nivel del cérvix, pueden emplearse para conseguir la accesibilidad a través del cérvix a la cavidad uterina, previa a una prueba diagnóstica o terapéutica, como abortivos en el primer y segundo trimestre de la gestación, o para inducir el trabajo de parto después de lograda la viabilidad fetal. Hay que tener en cuenta que la PGE2 es 10 veces más potente que la PGF2 para producir la maduración cervical.

En cuanto al tercer estadio del trabajo de parto (alumbramiento), las PG han sido implicadas en la separación de la placenta y la hemostasia uterina postparto. La administración postparto de PG se ha usado para la prevención y tratamiento de la hemorragia por atonía postparto³⁴.

Es el método más fisiológico de todos los existentes para lograr la maduración cervical, por lo que es el más utilizado actualmente, sobre todo en forma de PGE2 (dinoprostona) y PGE1 (misoprostol). Las PG se pueden administrar de forma intravaginal, intracervical, oral, endovenosa o vía intraamniótica³⁵.

PGE2 (dinoprostona)

Se trata de un estimulante del músculo liso uterino y gastrointestinal. La forma más frecuente de utilización de la dinoprostona es por vía intracervical o intravaginal, pero también puede usarse por vía oral o endovenosa.

Se absorbe rápidamente cuando se administra por vía vaginal. Las concentraciones plasmáticas máximas de la formulación en gel cervical se alcanzan a

los 30-45 minutos. El fármaco y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón y en pequeña proporción por las heces.

Administración intracervical (Prepidil®)

Se utiliza una dosis de 0,5 mg de dinoprostona, vehiculizada en gel, que se administra desde una jeringa estéril y mediante una sonda semirrígida dentro del canal cervical (fig. 18). Durante su aplicación, el gel no debe rebasar el orificio cervical interno, dado que podría aumentar el riesgo de hiperestimulación uterina.

Una vez colocado este gel, la paciente debe permanecer en decúbito supino al menos 15 minutos y en el plazo de 4 horas no se recomienda realizar tactos vaginales a no ser que se sospechen cambios en la actitud obstétrica. Si a las 6 horas de la administración del gel no ha aparecido la respuesta deseada se puede administrar una nueva dosis, siendo la dosis máxima diaria de 1,5 mg (tres aplicaciones).



Fig. 18. Prepidil® gel.

Administración intravaginal (Propess®)

Para la administración vaginal disponemos de un dispositivo liberador de PGE₂, que contiene 10 mg de dinoprostona. El dispositivo, que posee una cinta sujeta a un extremo para facilitar su retirada en caso de necesidad, debe introducirse en la vagina mediante pinza y espéculo o bien de forma manual, en la parte más alta del fórnix vaginal. Su eficacia se valora mediante tacto vaginal a las 6 horas de su aplicación. Si a las 12 horas no se ha conseguido la maduración cervical se puede retirar y replantear la situación.

A nivel fetal, la complicación más frecuente es la aparición de patrones de frecuencia cardíaca fetal anómalos como consecuencia de taquisistolias, hipertonías uterinas e hiperestimulaciones. Esto es más frecuente a lo largo de la primera hora tras la administración de dinoprostona, y está relacionada con la dosis, siendo más frecuente en la aplicación intravaginal que en la intracervical.

Podemos encontrar también acidosis fetal, infección generalizada del feto dentro del útero, sufrimiento fetal o del recién nacido. Asimismo, los medicamentos que estimulan las contracciones del útero pueden producir riesgo de aparición de coagulación intravascular diseminada (problemas de coagulación dentro de los vasos sanguíneos de forma generalizada).

Los fabricantes recomiendan tener cuidado cuando se utiliza cualquier PGE2 en pacientes con glaucoma, fallo hepático o renal severo y asma.³⁶

3.3.2. PGE1 (misoprostol)

El misoprostol es un análogo sintético de la PGE1. Además de poseer numerosos efectos como protector gástrico, al igual que otras PG, muestra diversos efectos sobre otros tejidos. Al ser una PG sintética es más potente que las de síntesis biológica natural, tiene menos efectos adversos, la duración de la acción terapéutica es mayor y resiste algo mejor el metabolismo inmediato del efecto de primer paso.³⁷

El misoprostol se absorbe rápida y casi completamente tras su administración oral, con una biodisponibilidad del 88% en sujetos sanos, pero solo una pequeña fracción queda en el plasma en su forma inalterada.

Tras la administración de una única dosis por vía oral, el tiempo para que el ácido de misoprostol alcance la concentración plasmática máxima (Tmax) es de 12±3 minutos y, posteriormente, se elimina rápidamente con una semivida de eliminación

(t1/2) de aproximadamente 20 a 30 minutos, resultando una duración del efecto de algo más de 3 horas.

La biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal es tres veces mayor que por vía oral, ya que se evita el efecto de primer paso hepático, responsable de la disminución de la biodisponibilidad.. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre 60 y 120 minutos y declina lentamente llegando hasta el 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración.³⁸

Los niveles plasmáticos de misoprostol permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración. Además, cuando se humedecen los comprimidos, utilizando la vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados al menos hasta seis horas después de la administración, lo que sugiere que la absorción esté aumentada en esta situación, pero todavía no está claro si este hecho tiene una implicación clínica significativa.

Esta última observación está de acuerdo con la experiencia variable de la disolución de los comprimidos en diferentes mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal³⁹. Es probable que esta observación empírica sea el resultado de la costumbre de algunos clínicos de humedecer las píldoras antes de su introducción en la vagina.

Algunas de las propiedades del misoprostol pueden verse afectadas por factores tales como la edad y algunas disfunciones orgánicas. También se ha realizado algún estudio acerca de la influencia de la utilización del misoprostol como agente inductor del parto en pacientes asmáticas, observando que su uso es seguro cuando se utiliza en personas asmáticas, ya que el misoprostol no sólo no tiene actividad broncoconstrictiva sino que produce un leve efecto broncodilatador.⁴⁰

A pesar de la gran cantidad de bibliografía que detalla la eficacia del misoprostol vaginal para la maduración cervical, existen escasas referencias a los distintos factores que pueden influir en dicha eficacia. Uno de estos factores es el que se refiere al pH vaginal y al papel que puede tener en la disolución y absorción del misoprostol.

Existen referencias bibliográficas que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del misoprostol administrado por esta vía. Así, Gunalp et al. Compararon la eficacia de una misma dosis de misoprostol (50 mcg/4h) cuando el pH vaginal previo era superior o inferior a 5 y encontraron que el intervalo hasta el parto o necesidad de conducción oxitócica era más bajo en mujeres con pH vaginal ácido.⁴¹

Sin embargo, Ramsey realizó un estudio observacional doble ciego con 37 mujeres embarazadas a término de similar diseño, y no encontró una asociación significativa entre el pH vaginal inferior o igual a 4,5 y un pH superior a éste, con cambios en el índice de Bishop, diferencias en la edad de las gestantes, al grado de paridad de éstas, el estado de gestación ni siquiera con el intervalo de tiempo necesario para lograr el trabajo de parto.⁴²

Singh et al. también llevaron a cabo un estudio doble ciego en 120 mujeres embarazadas de 6 a 12 semanas, para comparar la influencia del pH en la disolución y de este modo en la absorción y eficacia de los comprimidos de misoprostol cuando éste es administrado por vía vaginal. Para ello, disolvió un comprimido de 200 mcg. en ácido acético con un pH de 2 (el pH vaginal en condiciones normales varía de 3 a 5), y otro de igual cantidad lo disolvió en agua, administrándolas de forma aleatoria a mujeres embarazadas. Tras implantarlos en la cavidad vaginal, a las 4 horas observaron que las diferencias en el grado de dilatación cervical no eran estadísticamente significativas para ambos grupos.⁴³

Otro estudio realizado por Chandra et al. también estudió el efecto del pH vaginal sobre el trabajo de parto inducido con misoprostol y, una vez más, vieron que no había cambios significativos en el tiempo necesario hasta lograr el trabajo de parto.⁴⁴

Contraindicaciones

El misoprostol está contraindicado en caso de sospecha de gestación ectópica, enfermedad trofoblástica gestacional, en casos de alto riesgo de rotura uterina (por ejemplo, en inducciones en el segundo o tercer trimestre de la gestación en mujeres que

tienen una histerotomía previa o una incisión vertical uterina o cirugías con apertura de cavidad previa), en mujeres que porten un dispositivo intrauterino (DIU), en pacientes alérgicas a las PG o bien cuando exista una contraindicación médica o quirúrgica para la evacuación uterina (coagulopatías, pacientes hemodinámicamente inestables, etc.).

En cuanto al riesgo de rotura uterina, éste es mayor en mujeres con una cicatriz uterina previa. Así, en una revisión sistemática de varios estudios, el riesgo de rotura uterina en la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de gestación por aborto inducido, fue un 0,3% mayor en mujeres con una cesárea previa⁴⁵.

Sólo se ha publicado un caso de rotura uterina con el uso de misoprostol en el primer trimestre de la gestación⁴⁶. En el segundo trimestre es mucho más raro, pero se han publicado más casos que en el primer trimestre, tanto en mujeres con alguna cicatriz uterina previa como sin ella^{47 48}.

El riesgo aumenta a medida que aumenta la edad gestacional, la gravidez de la paciente (sobre todo por encima de tres gestaciones) o la existencia de anomalías uterinas asociadas⁵.

Efectos secundarios

Las reacciones adversas más comunes son las náuseas, los vómitos, las diarreas y el dolor abdominal.

Es importante señalar que estos efectos adversos son dosis dependientes. Además, aunque otras PG, como las PGE y PGF pueden producir efectos cardiovasculares y respiratorios, estos efectos no se han detectado con el misoprostol, aunque no se han determinado a dosis tóxicas.

⁵ El grupo de revisión del UpToDate de 2012, encabezado por Wesley Clark, sugiere evitar el uso de misoprostol cuando exista riesgo de rotura uterina, con un grado de recomendación 2B.

Forma de administración

El régimen óptimo de misoprostol a cualquier edad gestacional viene determinado por lograr un balance entre la eficacia, los efectos adversos y la aceptabilidad de las pacientes. Como ejemplo señalar que dosis altas a intervalos cortos incrementan la eficacia, pero pueden aumentar también los efectos adversos y las complicaciones.

Definiendo eficacia como la consecución de un aborto completo sin necesidad de recurrir a una intervención quirúrgica, su administración por vía vaginal es más efectiva para lograr un aborto inducido tanto en el primer como en el segundo trimestre de gestación⁴⁹. Sin embargo, en un estudio randomizado publicado en 2007, las mujeres preferían su administración vía oral que vía vaginal⁵⁰.

Misoprostol oral vs vaginal

En gestaciones de 8 o menos semanas, un estudio comparativo que evaluaba la vía vaginal (régimen de 4 misoprostoles vaginales) en comparación con la vía oral (régimen de 3 misoprostoles orales) en 260 mujeres mostró que la tasa de aborto completo era mayor en la administración vía vaginal que vía oral (43-80% vs 39-50%)⁵¹.

En gestaciones entre 9 y 12 semanas, no existen suficientes datos para comparar la vía vaginal con la vía oral. Sin embargo, en estudios observacionales se han encontrado tasas mayores de aborto completo en la administración vía vaginal (85% vs 90%)^{52 53 54 55}.

En gestaciones de 13 ó más semanas, estudios randomizados que comparaban la vía vaginal con la administración vía oral encontraron que la vía vaginal era más efectiva (86-100% vs 45-89%). Además el tiempo de inducción era más corto en la vía vaginal (10-15 horas vs 12-35 horas)⁵⁶.

Los efectos adversos eran similares en las dos vías de administración, con la excepción de una mayor incidencia de fiebre en la vía vaginal⁵⁷, y de náuseas y diarreas

con la vía oral⁵⁸. Sin embargo los hallazgos en cuanto a los efectos adversos no son consistentes y además no proporcionan suficiente evidencia para recomendar una vía de administración en este sentido.

Misoprostol sublingual vs vaginal

En gestaciones de 12 ó menos semanas de gestación los datos sugieren que la vía sublingual puede ser tan efectiva como la vía vaginal, usando la dosis adecuada⁵⁹.

En un estudio randomizado que comparaba su administración en 200 mujeres en regímenes de 2 misoprostoles orales y 2 misoprostoles vaginales, la administración de misoprostol vaginal cada 3-12 horas y de misoprostol sublingual cada 3 horas producía similar efectividad (78%)⁶⁰. Las mujeres preferían la vía sublingual a la vía vaginal.

Los efectos secundarios tendían a ser más comunes en su administración a intervalos de 3 horas comparado con su administración a intervalos de 12 horas, tanto en la vía sublingual como en la vía vaginal, sobre todo en relación con la presencia de fiebre. La diarrea y las náuseas eran más frecuentes en la administración vía sublingual en relación con la vía vaginal, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa, y en consecuencia no puede ser clínicamente relevante.

De forma similar, la vía sublingual puede ser tan efectiva como la vía vaginal para la terminación de las gestaciones por encima de las 12 semanas de gestación^{61 62}.

Cabrera en su metaanálisis, demostraba que la eficacia a las 24 horas era similar, pero por vía vaginal era más eficaz a las 48 horas y además, puede acortar el intervalo de la inducción del aborto⁶³.

Un segundo metaanálisis de 40 estudios randomizados que analizaban los métodos médicos de evacuación uterina para mujeres de 12-28 semanas de gestación, encontraron que a pesar de que la administración de misoprostol vía vaginal era la más frecuentemente usada, la vía sublingual era igualmente efectiva⁶⁴.

La tasa de efectos adversos eran similares entre los dos tipos de dosis, sin embargo, las pacientes preferían la administración vía sublingual⁶⁵.

Vías combinadas de misoprostol en el segundo trimestre de la gestación

Es muy frecuente la utilización de regímenes que combinan dosis iniciales de misoprostol vaginal seguidas por dosis orales, lo que parece ser tan efectivo como la administración de misoprostol sólo por vía vaginal. En un estudio randomizado en 43 mujeres con gestaciones entre 12 y 23 semanas que recibían una dosis inicial de 800 mcg. de misoprostol vaginal seguido cada 8 horas de 400 mcg administrados vía oral o vaginal, se observó que la eficacia (82% y 87%) y el tiempo de inducción (16 y 21 horas) era similar en ambas formas de administración^{66 67}.

Ellis realiza un estudio randomizado en el que demuestra que dosis bucales de 200 mcg repetidas a intervalos de 6 horas, seguidos de una dosis inicial de 400 mcg de misoprostol vaginal, producía un intervalo de inducción similar (15 vs 12 horas, respectivamente)⁶⁸.

Dosis e intervalo de dosis

El régimen óptimo es una dosis y un intervalo de dosis con los que se produzca la suficiente actividad uterina y los mínimos efectos adversos. Intervalos de dosis más largos disminuyen el riesgo de efectos adversos. Por el contrario, intervalos de dosis más cortos (cerca de las 3 horas) generan mayor actividad uterina.

Se han propuesto dosis de 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, incluso 800 mcg, a intervalos también muy variables, de 3 a 24 horas, según las series⁶⁹.

Regímenes clínicos

La World Health Organization (WHO) en sus guías clínicas propone las pautas que se detallan a continuación:

Gestaciones de 9 ó menos semanas (posibilidad de administración en el domicilio de la paciente).

- 800 mcg sublingual cada 3 horas hasta tres dosis, ó
- 800 mcg vaginal cada 3-12 horas hasta tres dosis, ó
- 800 mcg bucal cada 2-3 horas

Gestaciones de 10-12 semanas (se aconseja su administración en un ámbito hospitalario debido al riesgo de sangrado y de rotura uterina):

- 800 mcg vaginal cada 3-12 horas hasta 3 dosis^{70 71}.

Gestaciones de 13-22 semanas (sólo en pacientes hospitalizadas, con fácil acceso a la sala de quirófano y la posibilidad de transfusión sanguínea):

- 400 mcg vaginal cada 3-4 horas, ó
- 600 mcg vaginal cada 12 horas

Si la expulsión fetal no ha ocurrido al cabo de 24 horas se puede repetir el protocolo^{72 73}.

Gestaciones de 23 ó más semanas (sólo en pacientes hospitalizadas, con fácil acceso a la sala de quirófano y la posibilidad de transfusión sanguínea). No existen regímenes bien establecidos para este rango de edad gestacional, pero podría ser prudente el uso de dosis decrecientes (200-400 mcg) o intervalos de dosis mayores (6 horas). Una opción es dar 400 mcg vía vaginal cada 6 horas.

PGF₂α (Dinoprost)

Se trata de una PG natural que, como el resto de las PG, induce la actividad uterina. Está disponible para uso endovenoso, intraamniótico y extraamniótico.

Para su administración vía intraamniótica se punciona el saco amniótico con una aguja de calibre 20 introducida por vía transabdominal y se inyectan 40 mg de PGF₂α en un periodo de 5 min en el interior del saco amniótico. Al principio se inyecta una dosis de prueba de unos 4 mg para comprobar que no se ha introducido la aguja en un vaso.

La inyección intravascular puede provocar la contracción de toda la musculatura lisa e inducir broncoespasmo, hipotensión y síntomas gastrointestinales. La historia de asma bronquial debe poner al obstetra en guardia frente a la posibilidad de que aparezca broncoespasmo. En cualquiera de los casos señalados resulta muy útil la administración de atropina ev, que es un antídoto de las PG.

Utilizando la dosis recomendada son muy raros los casos en los que aparecen los graves síntomas gastrointestinales y la fiebre que, por el contrario, si que pueden aparecer cuando se utilizan las dosis más elevadas. La incidencia de síntomas gastrointestinales se reduce al mínimo cuando se administra a la paciente un pretratamiento con maleato de proclorperacina. También se han registrado casos de laceraciones cervicales espontáneas, pero son muy raros.

4. HISTORIA DE LA LEY DEL ABORTO EN ESPAÑA

En la **Ley Orgánica 9/1985**, aprobada el 5 de julio de 1985, se despenalizó el aborto inducido en tres supuestos: riesgo grave para la salud física o psíquica de la mujer embarazada (supuesto terapéutico), violación (supuesto criminológico) y malformaciones o taras físicas o psíquicas en el feto (supuesto eugenésico). De acuerdo con esta ley, la gestante podía interrumpir el embarazo en centros públicos o privados en las primeras 12 semanas en el caso criminológico, en las 22 primeras semanas en el eugenésico, y en cualquier momento del embarazo en el caso terapéutico.

En los supuestos segundo y tercero, se requería un informe médico que certificara el cumplimiento de las condiciones establecidas por la ley. En los casos de violación, era preciso cursar previamente la pertinente denuncia policial.

El 3 de marzo de 2010 se promulgó la **Ley Orgánica 2/2010** de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. La ley entró en vigor el 5 de julio de 2010.

En su Título II, artículos 13 y 14, se concreta la despenalización de la práctica del aborto inducido durante las primeras 14 semanas del embarazo. Durante este tiempo, la mujer podrá tomar una decisión libre e informada sobre la interrupción de su embarazo, sin intervención de terceros en la decisión.

En su artículo 15 señala que el plazo de posibilidad de interrupción voluntaria del embarazo aumenta hasta la semana 22 en casos de «graves riesgos para la vida o la salud de la madre o el feto». A partir de la vigésima segunda semana, solo podrá interrumpirse el embarazo en dos supuestos: que «se detecten anomalías en el feto incompatibles con la vida» o que «se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico».

Artículo 13. Requisitos comunes.

Son requisitos necesarios de la interrupción voluntaria del embarazo:

Primero.—Que se practique por un médico especialista o bajo su dirección.

Segundo.—Que se lleve a cabo en centro sanitario público o privado acreditado.

Tercero.—Que se realice con el consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada o, en su caso, del representante legal, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica. Podrá prescindirse

del consentimiento expreso en el supuesto previsto en el artículo 9.2.b) de la referida Ley.

Cuarto.–En el caso de las mujeres de 16 y 17 años, el consentimiento para la interrupción voluntaria del embarazo les corresponde exclusivamente a ellas de acuerdo con el régimen general aplicable a las mujeres mayores de edad. Al menos uno de los representantes legales, padre o madre, personas con patria potestad o tutores de las mujeres comprendidas en esas edades deberá ser informado de la decisión de la mujer.. Se prescindirá de esta información cuando la menor alegue fundadamente que esto le provocará un conflicto grave, manifestado en el peligro cierto de violencia intrafamiliar, amenazas, coacciones, malos tratos, o se produzca una situación de desarraigo o desamparo.

Artículo 14. Interrupción del embarazo a petición de la mujer.

Podrá interrumpirse el embarazo dentro de las primeras catorce semanas de gestación a petición de la embarazada, siempre que concurren los requisitos siguientes:

- a) Que se haya informado a la mujer embarazada sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad, en los términos que se establecen en los apartados 2 y 4 del artículo 17 de esta Ley.
- b) Que haya transcurrido un plazo de al menos tres días, desde la información mencionada en el párrafo anterior y la realización de la intervención.

Posteriormente se realizaron **dos reformas**. La primera fue aprobada por el Consejo de Ministros en diciembre de 2013, a petición del titular de Justicia, pero tras nueve meses en fase de consulta y ante las críticas y la falta de consenso, se decidió retirar el anteproyecto. Eliminaba la posibilidad de abortar libremente en las primeras semanas y establecía un sistema de indicaciones más restrictivo que el de 1985, al eliminar las malformaciones como supuesto específico para abortar y exigir dos informes (en vez de uno) para demostrar el daño en la salud psíquica y mental de la madre.

En la segunda reforma, del 18 de Febrero de 2015, se fijan los 16 años como la mayoría de edad para abortar. Las embarazadas menores de edad tendrán que informar al menos a uno de sus representantes legales (padre, madre o tutor) si toman la decisión de abortar. Sin embargo, no será necesario informar a los progenitores si se alega coacción, situación de violencia familiar, malos tratos, amenazas, o se produzca una situación de desamparo. Las jóvenes de 15 años o menores necesitan siempre permiso paterno.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

La necesidad de evacuación del contenido uterino durante el segundo y tercer trimestre de la gestación es una situación clínica compleja, no exenta de complicaciones.

A lo largo de los años se han utilizado distintos procedimientos para dicho fin, si bien actualmente se ha impuesto el uso del misoprostol como método de primera elección.

En ocasiones, ante el fracaso de la primera técnica empleada, es necesario recurrir a métodos de manejo más complicado, como la evacuación uterina directa o la realización de una microcesárea.

En el servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias, hasta el año 2007 veníamos utilizando con éxito la instilación de PGIA previa preparación cervical con tallos de laminaria y gel de PGE2, que es una combinación novedosa, no descrita en la literatura. A partir del año 2007 se introdujo el uso de misoprostol vaginal.

Con este trabajo nos planteamos estudiar los resultados clínicos de ambas técnicas y comparar su eficacia. Para ello nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

- Estudiar si la utilización de estos tratamientos nos permite la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de la gestación sin necesidad de recurrir a otros procedimientos más invasivos como una microcesárea o la evacuación mecánica del contenido uterino, es decir la tasa de éxito/fracaso de cada técnica.
- Ver si existen diferencias entre ambos métodos de tratamiento en los tiempos medios desde el inicio del tratamiento hasta: 1) la amniorrexis, 2) la expulsión fetal y 3) la expulsión de la placenta.
- Analizar si existen diferencias entre ambos tipos de tratamiento en los tiempos medios 1) desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, 2) desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta y 3) desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta.

- Estudiar si la edad gestacional influye en los tiempos descritos anteriormente para cada uno de los tratamientos.
- Analizar si la paridad tiene influencia en estas variables de tiempo para cada grupo de tratamiento.
- Ver si existe mayor necesidad de realización posterior de legrado en alguno de los métodos.
- Estudiar si existen diferencias en cuanto al sangrado entre ambos grupos de tratamiento.
- Analizar si existen mayores complicaciones o efectos secundarios asociados en alguno de los métodos de tratamiento.
- Estudiar si la edad gestacional influye en el sangrado, la necesidad de legrado posterior o posibles efectos secundarios para cada tratamiento.
- Analizar si la paridad o la edad gestacional influyen en el sangrado, la necesidad de legrado posterior o posibles efectos secundarios para cada método.
- Ver si existe algún perfil de paciente en función de la edad gestacional y volumen uterino en el que alguno de los tratamientos ofrezca mejores resultados.

MATERIAL

Todas las pacientes incluidas para la consecución del estudio fueron recopiladas prospectivamente.

Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión hemos recogido un total de 233 gestantes a las que aplicamos alguno de los dos métodos de tratamiento analizados para la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de la gestación (≥ 12 semanas y ≥ 22 semanas respectivamente).

En el primer grupo, el tratamiento consistió en la administración de prostaglandinas E2 intraamnióticas previa maduración cervical con tallos de laminaria y prostaglandinas E2 cervicales en forma de gel (prepidil®). Se recogió un total de 124 gestantes. El tratamiento fracasó en 3 casos, quedando el grupo definitivo en 121 pacientes.

En el segundo grupo, el tratamiento consistió en la administración de misoprostol vía vaginal, 2 comprimidos cada 4 horas. Se recogió un total de 109 gestantes. El tratamiento fracasó en 3 casos, quedando el grupo definitivo en 105 pacientes.

El periodo de tiempo de recogida de los datos fue entre Mayo de 2000 y Abril de 2007 para el grupo de pacientes que recibieron prostaglandinas intraamnióticas, y entre Enero de 2007 y Mayo de 2014 para el grupo de pacientes a las que se administró misoprostol vaginal.

El reclutamiento de las pacientes se realizó tras diagnóstico de las malformaciones fetales por ecografía o bien mediante estudio citogenético tras amniocentesis o biopsia corial realizadas por obstetras del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Canarias.

La indicación de finalización del embarazo se estableció por petición de la paciente y con el dictamen favorable de un comité ético integrado por un obstetra, un pediatra, un psicólogo y un representante del servicio de asesoría jurídica del mismo hospital, quienes se basaron en los supuestos recogidos en la legislación vigente para

cada periodo de tiempo. También se incluyeron los éxitus fetales cuyo diagnóstico fue realizado por ecografía tras acudir a un control rutinario de la gestación o bien tras ser atendidas en el servicio de urgencias por algún motivo.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Éxitus fetal del segundo trimestre: Ausencia de signos de vitalidad fetal entre 12- 21.6 semanas.
- Éxitus fetal del tercer trimestre: Ausencia de signos de vitalidad fetal en ≥ 22 semanas de gestación, o en un feto de ≥ 500 gramos, si se desconoce la edad gestacional.
- Malformación fetal grave diagnosticada entre 12-22 semanas de gestación.
- Otros supuestos dentro del marco de la ley de aborto inducido en España correspondiente a los años de estudio: Enfermedad materna grave que ponga en riesgo la vida o violación materna.
- Aprobación por el comité ético del Hospital Universitario de Canarias.
- Ausencia de criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión en el estudio fueron:

- Aborto en gestaciones precoces (menos de 12 semanas).
- Solicitud de interrupción de la gestación por causas no contempladas en la legislación vigente de aborto en España.
- No aprobación por el comité ético del Hospital Universitario de Canarias.
- Contraindicaciones para el uso de prostaglandinas.
- Contraindicaciones para el uso de misoprostol.
- Sospecha de endometritis.

Se expondrán a continuación las variables caracterizadoras de la muestra para cada grupo de estudio: Edad, antecedentes médicos, antecedentes quirúrgicos, antecedentes ginecológicos, antecedentes obstétricos, número de gestaciones, abortos previos, partos previos, vía del parto previo, amniocentesis, biopsia corial, malformaciones, oligoamnios, éxitus fetal, edad gestacional ecográfica en semanas, características del cérvix uterino y analgesia.

1. EDAD

PGIA

La edad media fue de 33 años (14-46), con una desviación típica de 6,246.

Misoprostol vaginal

La edad media fue de 34,31 años (16-45), con una desviación típica de 5,797.
En la figura 19 se muestra la edad media para cada método.

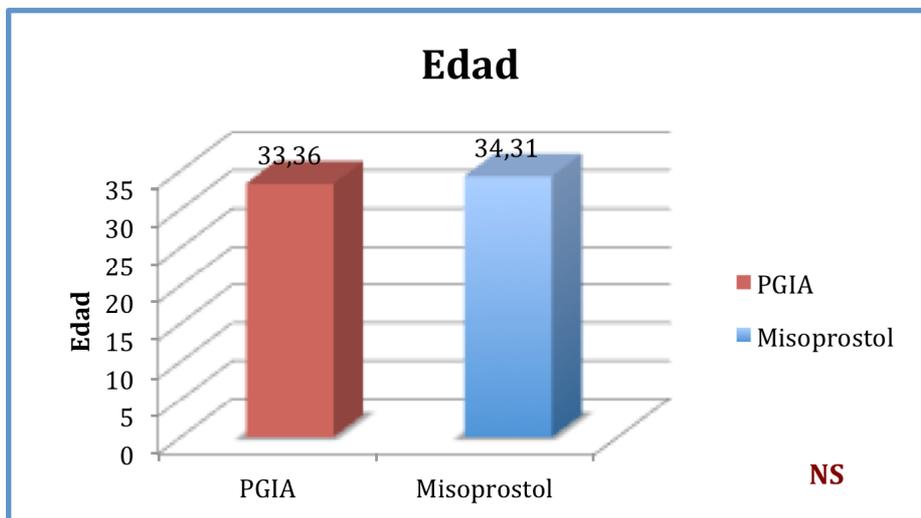


Fig. 19. Edad media para cada tratamiento.

2. ANTECEDENTES MÉDICOS

PGIA.

En su mayoría, sin antecedentes médicos de interés (64,5% vs 35,5%), como podemos observar en la figura 20. En la tabla 3 se detallan los antecedentes médicos para este grupo.

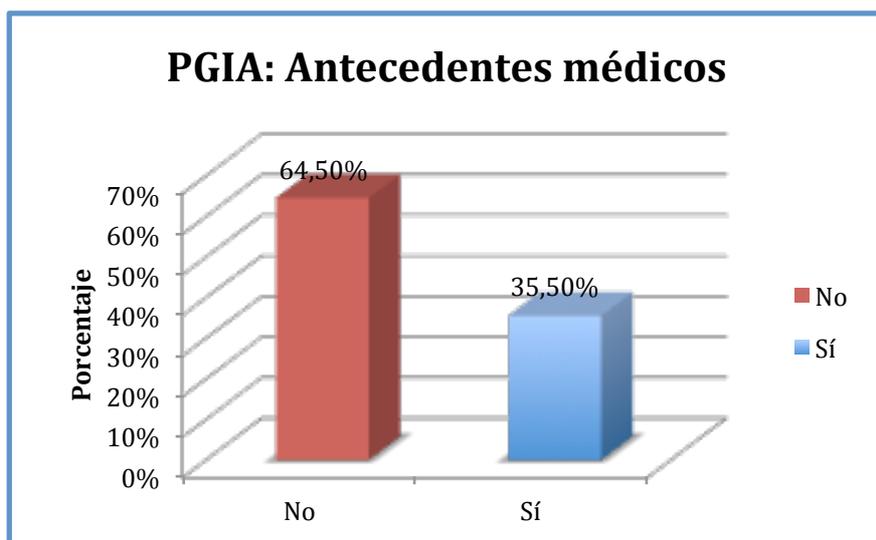


Fig. 20. Antecedentes médicos PGIA.

<i>Antecedentes médicos PGIA</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin antecedentes	78	64,5%
Cardiológicos	2	1,6%
Asma leve	6	5,0%
Patología hepática	3	2,5%
Trastorno digestivo	2	1,7%
Enfermedad hematológica	8	6,6%
Esclerosis múltiple	2	1,7%
Psiquiátrico	3	2,5%
Migrañas	2	1,7%
Espina bífida	1	0,8%
Ingesta Rocutane®	1	0,8%
Epilepsia	5	4,1%
Tiroides	3	2,5%
Lupus	1	0,8%
Enfermedad renal	1	0,8%
Portadora delección 22	1	0,8%
VIH	1	0,8%
Tratamiento quimioterapia	1	0,8%
TOTAL (N)	121	100%

Tabla 3. Antecedentes médicos en el grupo de las PGIA.

Misoprostol vaginal.

En su mayoría carecían de antecedentes médicos de interés (71,4% vs 28,6%), como podemos observar en la fig. 21. En la tabla 4 se describen los antecedentes médicos para este grupo.

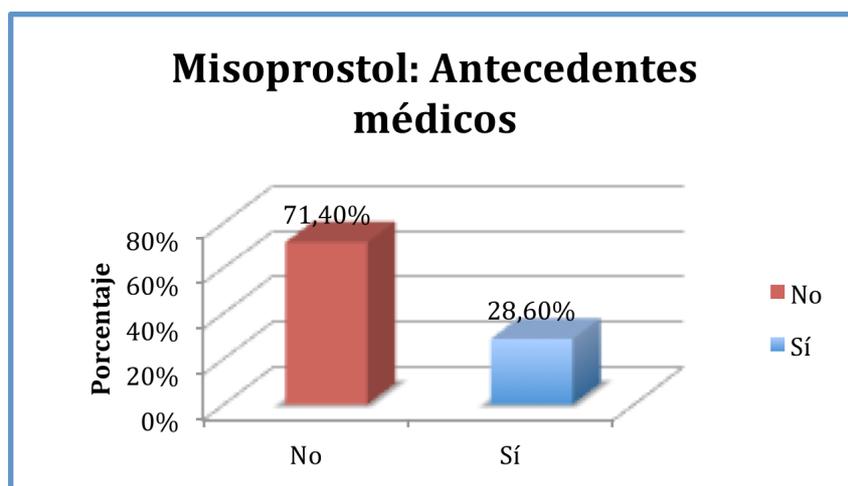


Fig. 21. Antecedentes médicos misoprostol.

<i>Antecedentes médicos misoprostol</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin antecedentes	75	71,4%
Trastorno digestivo	3	2,8%
Enfermedad hematológica	4	3,8%
Trastorno psiquiátrico	2	1,9%
Migrañas	3	2,8%
Espina bífida	1	1,0%
Epilepsia	2	1,9%
Tiroides	6	5,7%
Consumo drogas	1	1,0%
Lupus	1	1,0%
Enfermedad renal	2	1,9%
Asma leve	4	3,8%
Diabetes decompensada	1	1,0%
TOTAL	105	100%

Tabla 4. Antecedentes médicos en el grupo del misoprostol.

3. ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS

PGIA.

En su mayoría no presentaron antecedentes de interés (70,2% vs 29,8%), como podemos observar en la figura 22. En la tabla 5 se especifican los antecedentes quirúrgicos registrados para las PGIA.

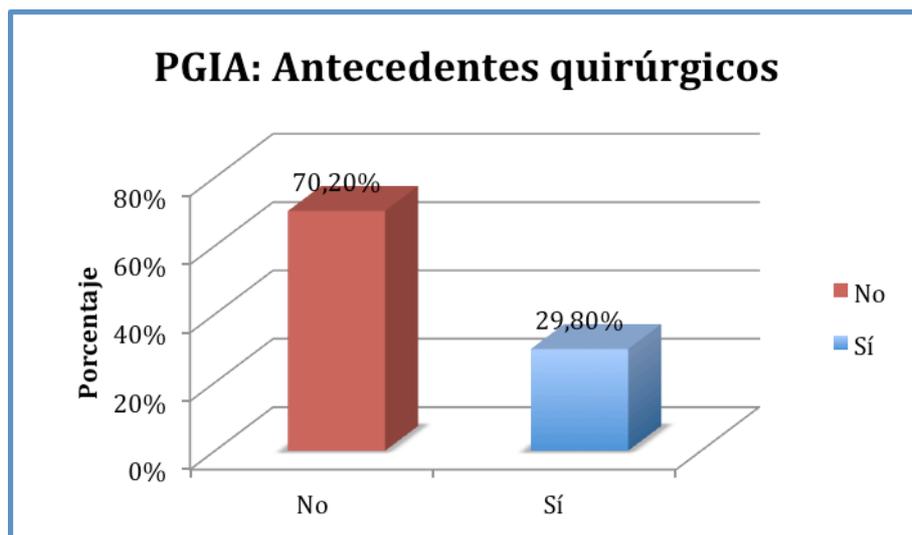


Fig. 22. Antecedentes quirúrgicos en las PGIA.

<i>Antecedentes quirúrgicos PGIA</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin antecedentes	85	70,2%
Apendicectomía	6	5,0%
Peritonitis	3	2,5%
Amigdalectomía	14	11,6%
Adenoidectomía	5	4,1%
Hemorroidectomía	1	0,8%
Fractura	1	0,8%
Túnel carpiano	1	0,8%
Herniorrafia discal	2	1,7%
Tiroidectomía	2	1,7%
Colecistectomía	1	0,8%
TOTAL	121	100%

Tabla 5. Antecedentes quirúrgicos en las PGIA.

Misoprostol

La mayoría no presentó antecedentes (76,2% vs 23,8%), como podemos observar en la figura 23. En la tabla 6 se describen los antecedentes quirúrgicos para este grupo.

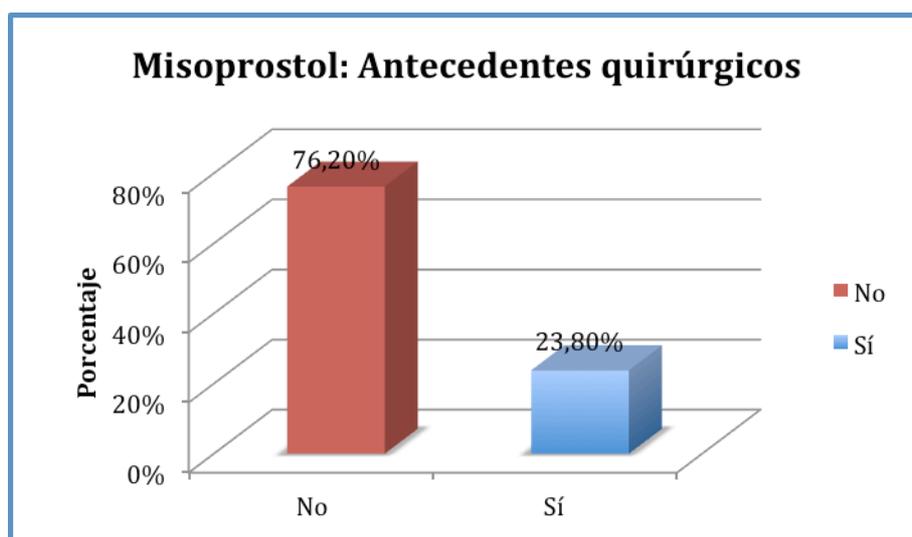


Fig. 23. Antecedentes quirúrgicos misoprostol.

<i>Antecedentes quirúrgicos misoprostol</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin antecedentes	80	76,2%
Apendicectomía	3	2,8%
Amigdalectomía	6	5,7%
Adenoidectomía	9	8,5%
Fractura	1	1,0%
Herniorrafia discal	1	1,0%
Tiroidectomía	1	1,0%
Colecistectomía	2	1,9%
Cirugía rótula	2	1,9%
TOTAL	105	100%

Tabla 6. Antecedentes quirúrgicos misoprostol.

4. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS

PGIA

En su mayoría sin antecedentes ginecológicos de interés (89,2% vs 10,8%), como se representa en la figura 24. En la tabla 7 se detallan los principales antecedentes ginecológicos para este grupo.

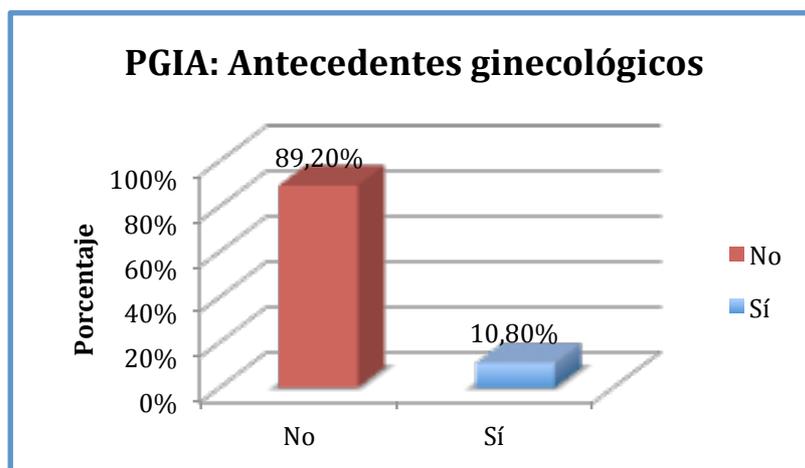


Fig. 24. Antecedentes ginecológicos PGIA.

<i>Antecedentes ginecológicos PGIA</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin antecedentes	108	89,2%
Hímen imperforado	1	0,8%
Miomas	3	2,5%
Fibroadenoma mama	2	1,7%
Legrado	1	0,8%
Conización	3	2,5%
Esterilidad	2	1,7%
Pólipo endometrial	1	0,8%
TOTAL	121	100%

Tabla 7. Antecedentes ginecológicos PGIA.

Misoprostol vaginal

En su mayoría sin antecedentes ginecológicos de interés (84,8% vs 15,2%), como se refleja en la figura 25. En la tabla 8 se detallan los principales antecedentes ginecológicos para este grupo.

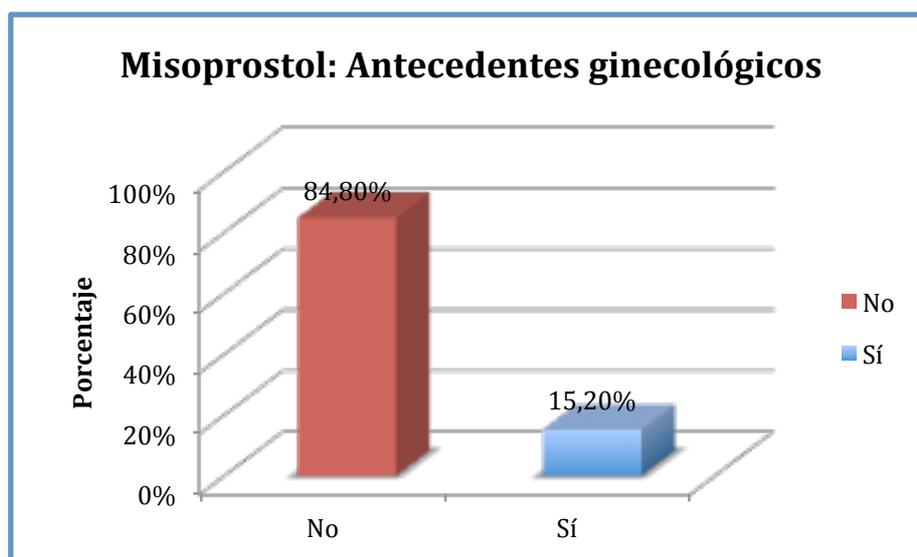


Fig. 25. Antecedentes ginecológicos misoprostol.

<i>Antecedentes ginecológicos misoprostol</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin antecedentes	89	84,8%
Hímen imperforado	2	1,9%
Miomas	2	1,9%
Laparoscopia patología benigna	2	1,9%
Conización	2	1,9%
Esterilidad	6	5,7%
Pólipo endometrial	2	1,9%
TOTAL	105	100%

Tabla 8. Antecedentes ginecológicos misoprostol.

5. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

PGIA

El 96,7% sin antecedentes obstétricos de interés. El 2,5% tuvo un éxitus previo y el 0,8% una interrupción voluntaria del embarazo anteriormente por malformación fetal (fig. 26).

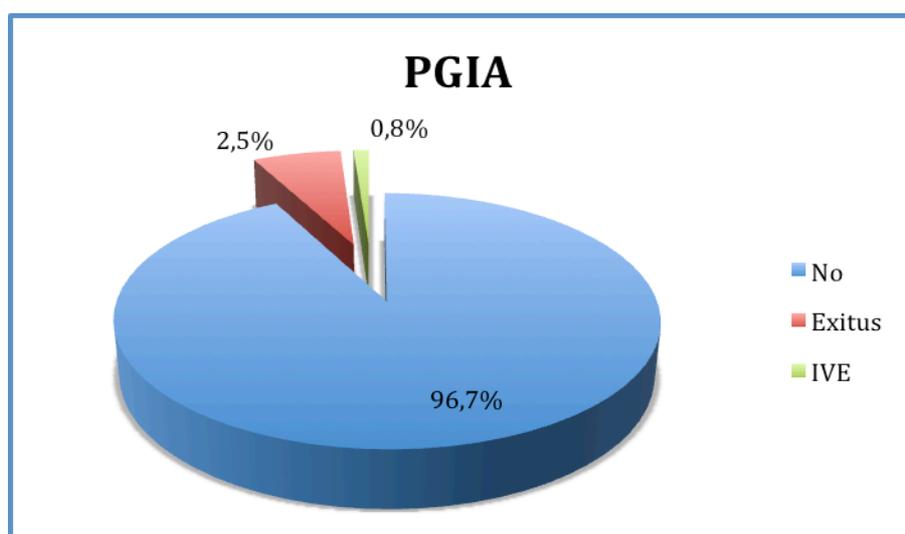


Fig. 26. Antecedentes obstétricos PGIA.

Misoprostol vaginal

El 92,3% carecían de antecedentes obstétricos, el 5,7% tuvo un éxitus previo, el 1% una interrupción voluntaria del embarazo anterior y el 1% una mola previa (fig. 27).

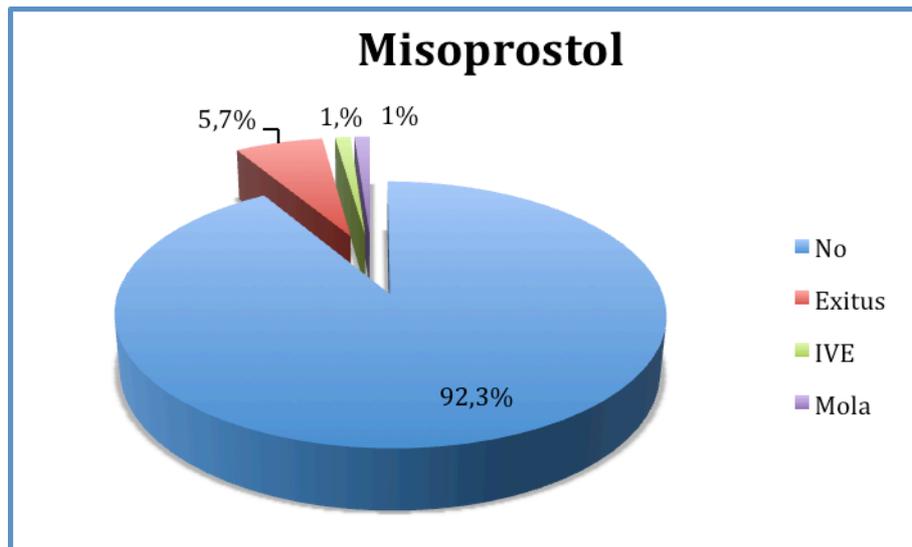


Fig. 27. Antecedentes obstétricos misoprostol vaginal.

6. GESTACIONES, ABORTOS Y PARTOS PREVIOS

En el total de la muestra el número de gestaciones osciló entre la actual y 14 (media 2,19 y desviación típica 1,529).

El número de abortos osciló entre 0 y 10 (media 0,55 y desviación típica 1,131).

La paridad osciló entre ningún parto y 5 partos previos (media 0,67 y desviación típica 0,8).

Para cada grupo de estudio, estos mismos valores se muestran en las tablas 9 y 10.

PGIA (N=121)			
	Media	Rango	Desviación típica (σ)
Gestaciones	2,26	1-14	1,710
Paridad	0,81	0-5	0,850
Abortos	0,51	0-10	1,285

Tabla 9. Número de gestaciones, abortos y partos previos para las PGIA.

Misoprostol (N=105)			
	Media	Rango	σ
Gestaciones	2,10	1-6	1,293
Paridad	0,50	0-3	0,709
Abortos	0,60	0-6	0,926

Tabla 10. Número de gestaciones, abortos y partos previos para el misoprostol.

7. VÍA DEL PARTO PREVIO

PGIA

El 79,3% habían tenido un parto normal previamente, el 6,6% un fórceps, el 10,8% una cesárea y el 3,3% un parto por ventosa (Fig. 28).

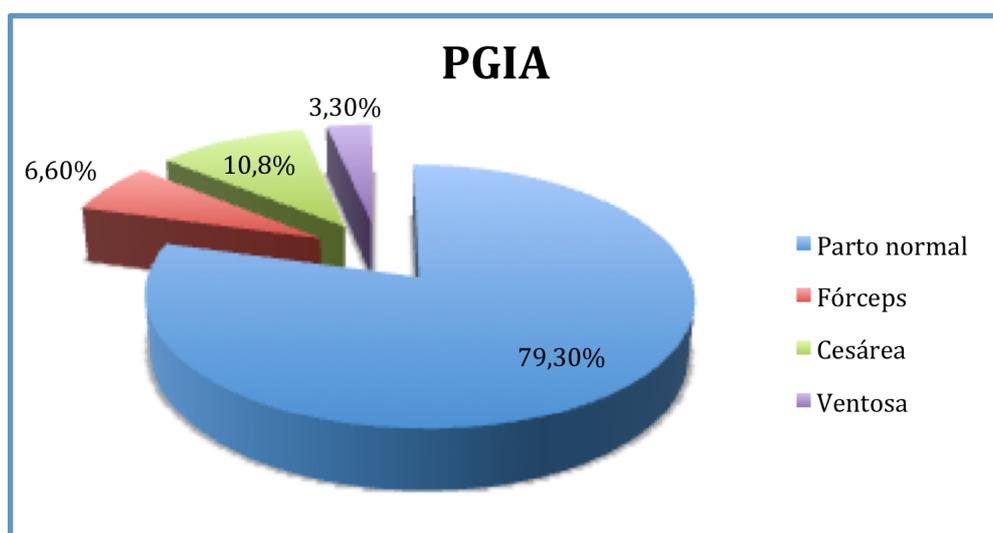


Fig. 28. Vía del parto PGIA.

Misoprostol vaginal

El 81,5% habían tenido un parto normal previo, el 4,8% un fórceps, el 11,8% una cesárea y el 1,9% un parto por ventosa (Fig. 29).

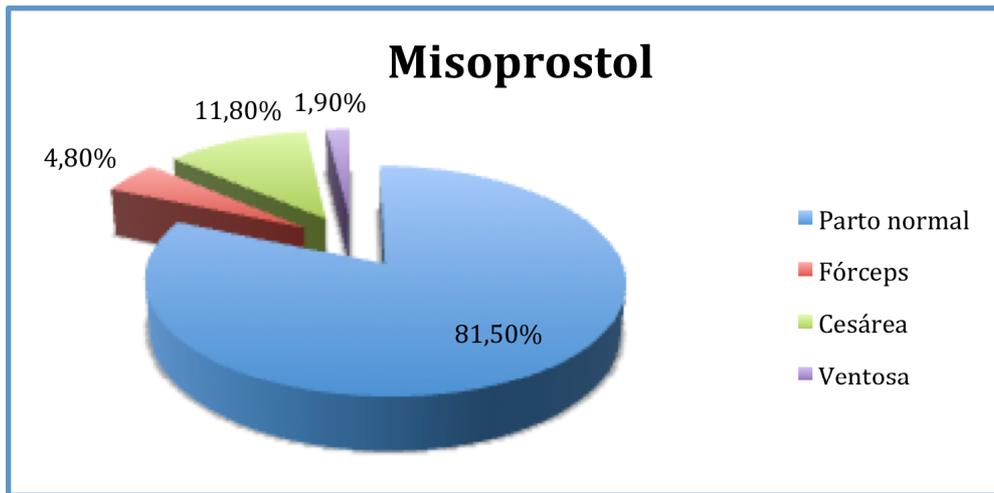


Fig. 29. Vía del parto misoprostol.

8. AMNIOCENTESIS Y BIOPSIA CORIAL

En las figuras 30 y 31 se señalan los resultados de los estudios citogenéticos realizados en cada grupo de tratamiento.

PGIA

Se realizó amniocentesis en el 45,5% y biopsia corial en el 3,3%. No se realizaron estudios citogenéticos en el 51,2% restante.

Misoprostol vaginal

Se realizó amniocentesis en el 53,3% y biopsia corial en el 3,8%. No se realizaron estudios citogenéticos en el 42,9% restante.

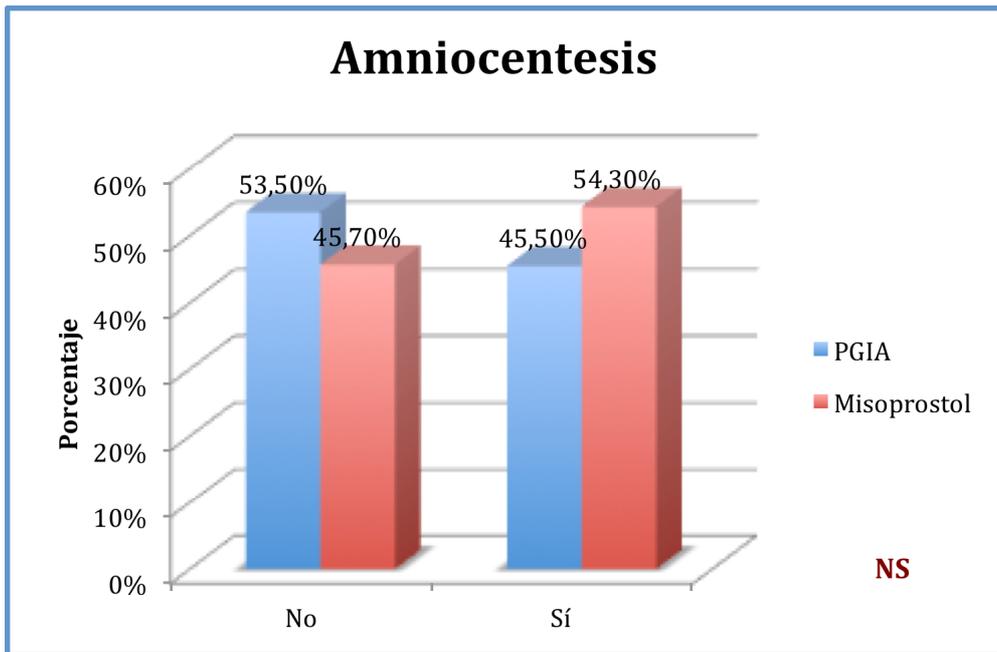


Fig. 30. Amniocentesis.

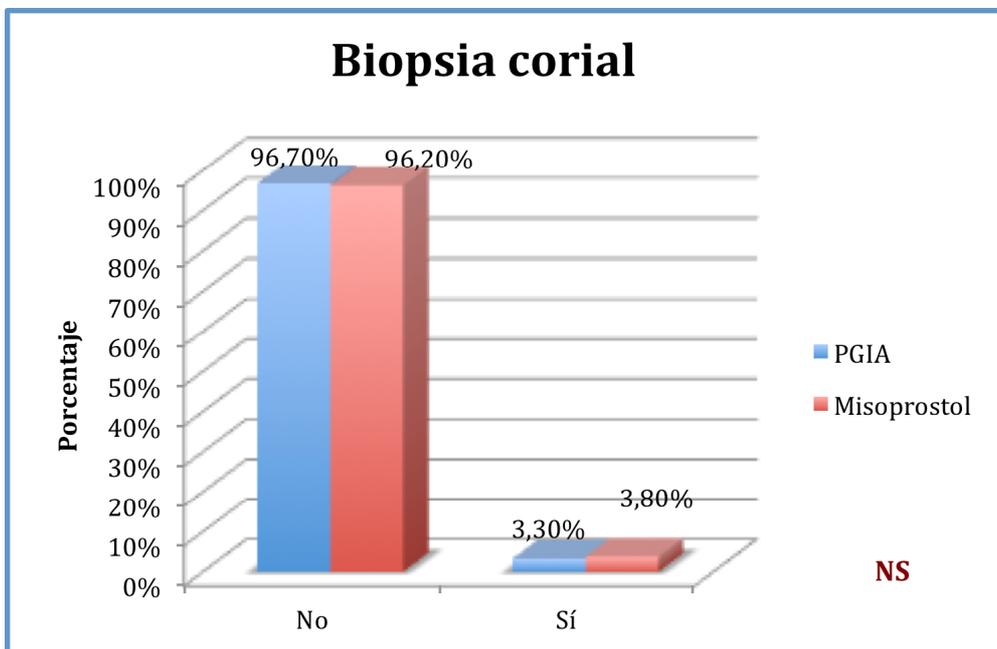


Fig. 31. Biopsia corial.

9. MALFORMACIONES FETALES

La mayoría de las malformaciones fetales fueron por trisomía 21 o Síndrome de Down (31%), seguida de las malformaciones neurológicas (16,8%) y de las cromosomopatías (7%). No hubo malformaciones en el 10,1% de los casos, incluyendo la interrupción por enfermedad materna grave (1,3%), tal como se describe en la figura 32.

En la tabla 11 se describen las malformaciones fetales encontradas en la muestra.

En las figuras 33 y 34 se muestran los porcentajes de malformaciones fetales para cada grupo de tratamiento.

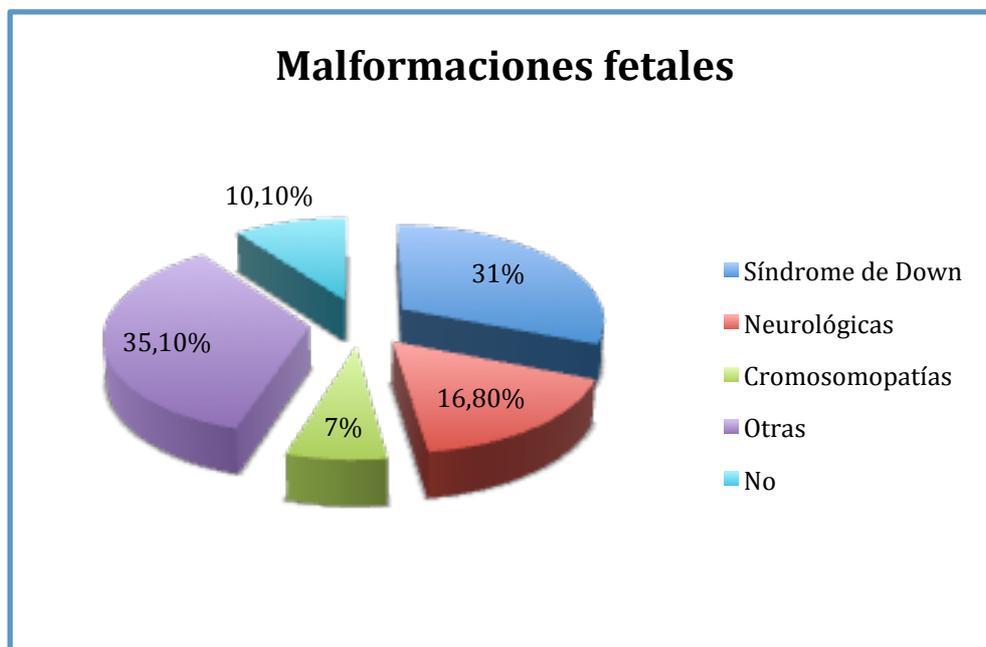


Fig. 32. Malformaciones fetales.

<i>Malformaciones</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin malformaciones	20	8,8
Enfermedad materna grave	3	1,3
Síndrome de Down	70	31,0
Higroma quístico	13	5,8
Neurológicas	38	16,8
Hernia diafragmática	1	0,4
Síndrome Prune-Belly	2	0,9
Enfermedad Sanfilippo A	1	0,4
Trisomía 18	11	4,9
Cromosomopatías	16	7,0
Labio leporino	1	0,4
Renales	7	3,0
Acondroplasia tanatofórica	4	2,0
Hidrops	2	0,9
Cardiopatías graves	13	5,8
Niemann Pick	1	0,4
Teratoma sacrocoxígeo	1	0,4
Agnesia extremidades	2	0,9
Potter	2	0,9
Onfalocele	3	1,3
Espina bífida	2	0,9
Transfusión feto-fetal	1	0,4
Trisomía 13	3	1,3
Polimalformado	4	2,0
Limb-Body wall Complex	2	0,9
MAC	1	0,4
Tumor quístico abdomen fetal	1	0,4
TOTAL (N)	226	100

Tabla 11. Malformaciones fetales.

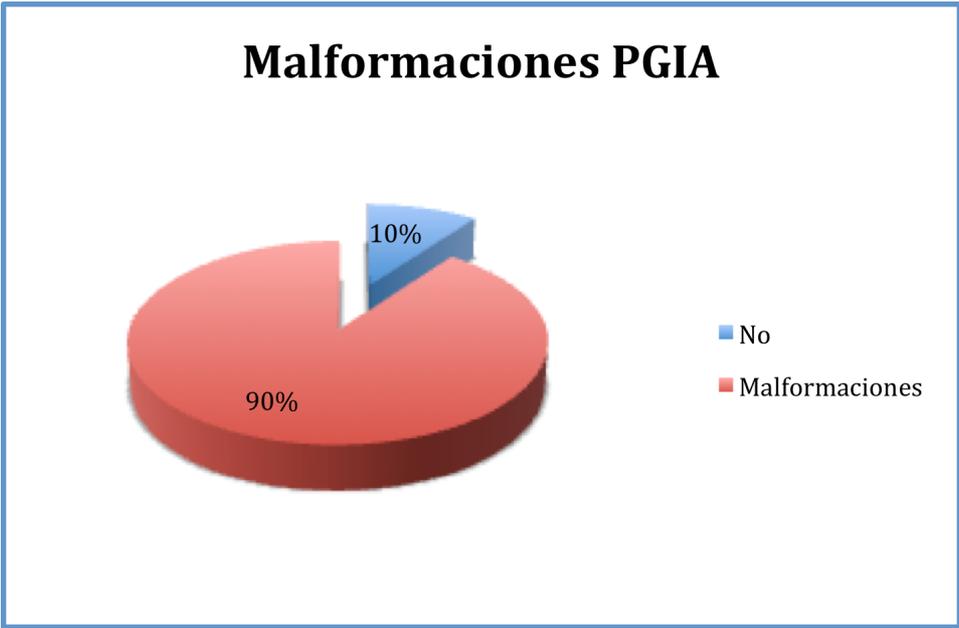


Fig. 33. Malformaciones fetales PGIA

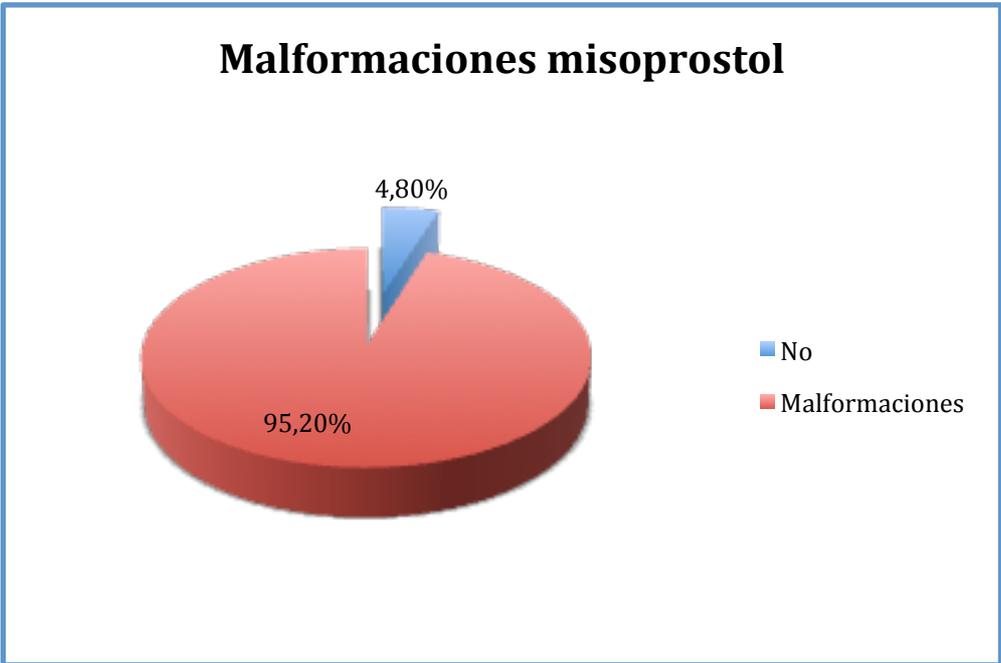


Fig. 34. Malformaciones fetales misoprostol.

10. OLIGOAMNIOS Y ÉXITUS FETALES

PGIA

Presentaron oligoamnios al diagnóstico el 5,8%, frente al 94,2% que tenían líquido normal (fig. 35). El 4,1% de los fetos eran éxitus en el momento del procedimiento (fig. 36).

Misoprostol vaginal

El 7,6% de las gestaciones cursaron con oligoamnios frente al 92,4% que presentaron líquido normal (fig. 36). El 6,7% de los fetos eran éxitus en el momento del procedimiento (fig. 37).

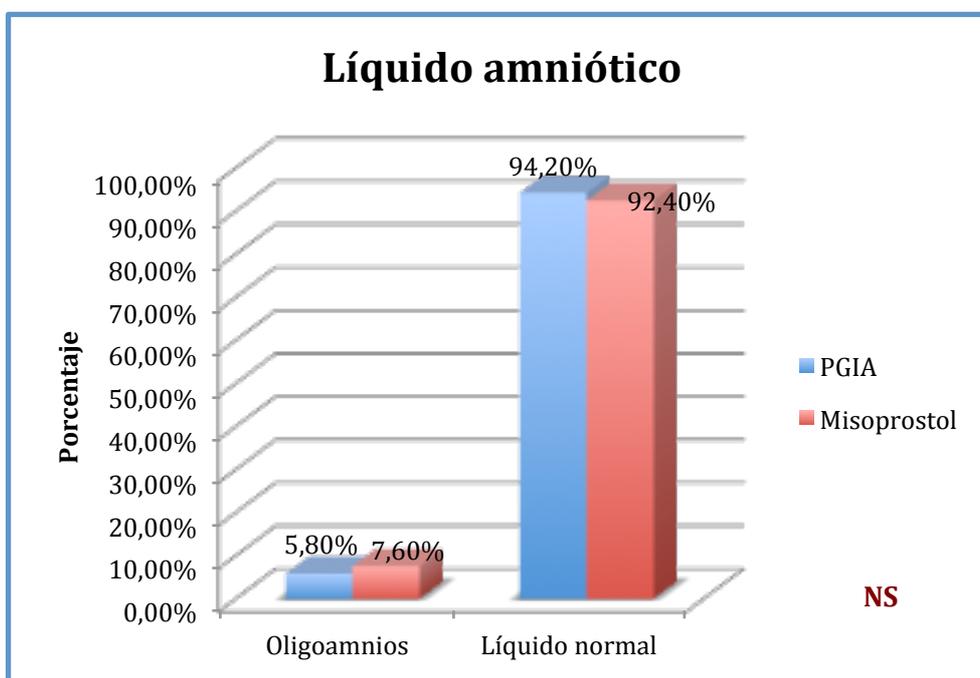


Fig. 35. Características del líquido amniótico.

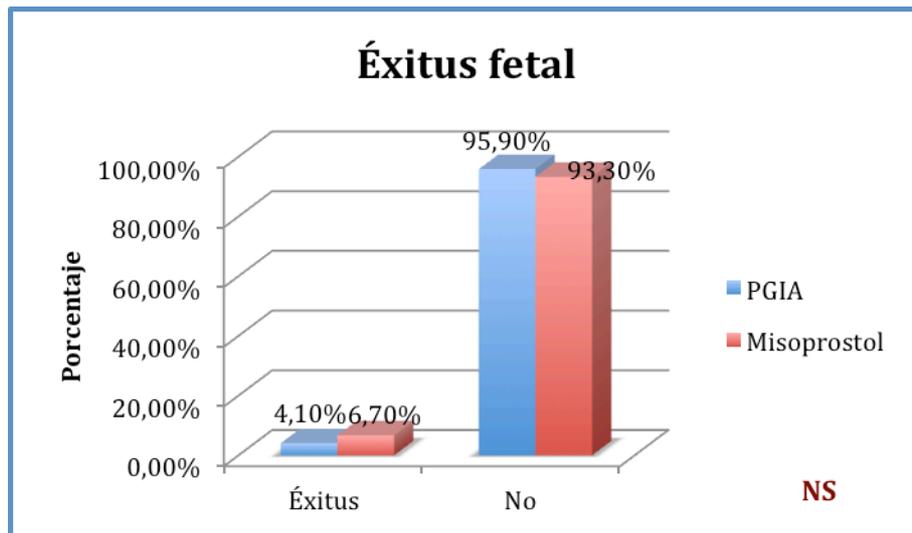


Fig. 36. Éxitus fetal al inicio del tratamiento, para cada método.

11. EDAD GESTACIONAL ECOGRÁFICA

PGIA

La edad gestacional ecográfica media en el grupo de las PGIA fue de 18,6 (12-24), con una desviación típica de 2,965. El 47,1% de las gestaciones se encontraban por debajo de las 20 semanas mientras que el resto (52,9%) tenían más de 20 semanas de gestación.

Misoprostol vaginal

Para este grupo la edad gestacional media fue de 18,15 (12-29), con una desviación típica de 3,325. El 60% de las pacientes tenían menos de 20 semanas mientras que el 40% tenían más de 20 semanas de gestación.

En la figura 37 se representa la edad gestacional ecográfica entre tratamientos.

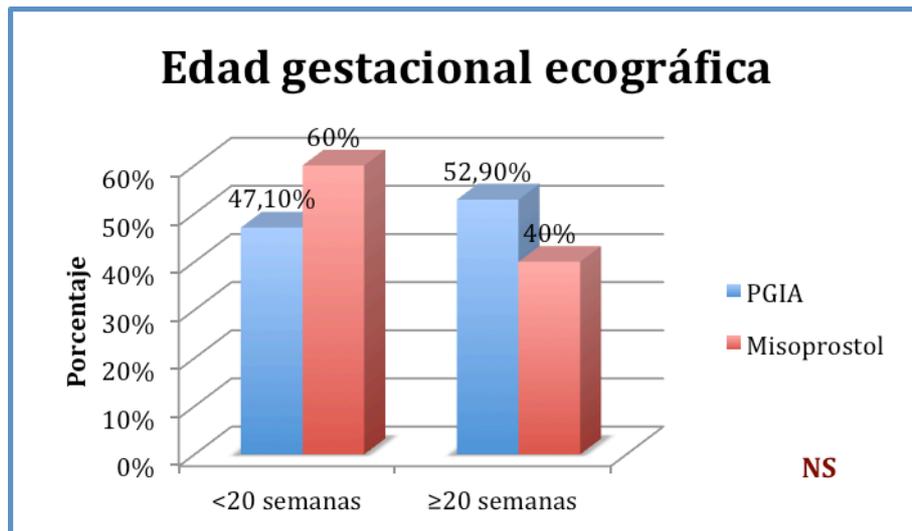


Fig. 37. Edad gestacional para cada tratamiento.

12. CONDICIONES DEL CÉRVIX AL INICIO DEL TRATAMIENTO

PGIA

El 81,8% presentó un test de Bishop de 0, el 13,2% un test de Bishop de 1 y el 5% de 2 (fig. 38).

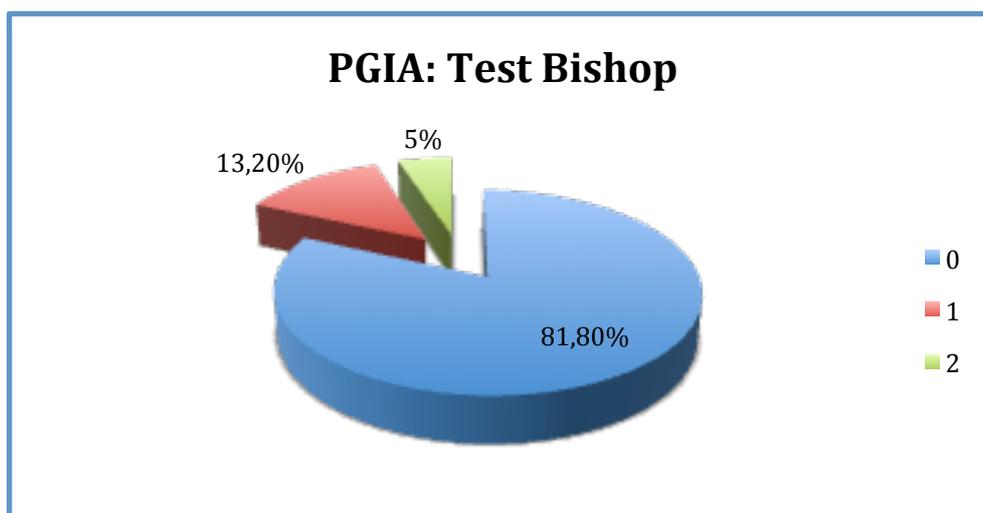


Fig. 38. Condiciones del cérvix uterino PGIA.

Misoprostol vaginal

El 90% presentó un test de Bishop de 0 y el 10% de 1, como se señala en la figura 39.



Fig. 39. Condiciones del cérvix uterino misoprostol.

13. ANALGESIA

PGIA

El 25,6% de las gestantes que recibieron PGIA recibieron analgesia de primer escalón, mientras que el 74,4% solicitaron un mayor escalón de analgesia (tabla 12).

PGIA (N=121)		
Analgesia	Frecuencia	%
Enantyum paracetamol nolotil	31	25,6
Dolantina Haloperidol, Bomba	90	74,4

Tabla 12. Analgesia para PGIA.

Misoprostol vaginal

El 63,8% de las gestantes que recibieron misoprostol recibieron analgesia de primer escalón, mientras que el 35,2% solicitaron un mayor escalón de analgesia (tabla 13).

Misoprostol (N=105)		
Analgesia	Frecuencia	%
Enantyum paracetamol nolotil	67	63,8
Dolantina Haloperidol, Bomba	37	35,2

Tabla 13. Analgesia para misoprostol.

MÉTODO

Con el presente trabajo pretendemos comparar dos pautas de tratamiento para la evacuación uterina durante el segundo y tercer trimestre de la gestación (≥ 12 semanas y ≥ 22 semanas, respectivamente), utilizadas en el servicio de obstetricia del Hospital Universitario de Canarias.

Expondremos a continuación la metodología seguida para la realización de este trabajo.

Las pacientes incluidas en el estudio procedían, en su mayoría, del comité para la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) del Hospital Universitario de Canarias, integrado por un obstetra, un pediatra, un psicólogo y un representante del servicio de asesoría jurídica del mismo hospital. Debían cumplir los requisitos contemplados según la legislación vigente en España para aborto inducido en ese periodo de tiempo.

También se incluyeron éxitos fetales o pérdidas fetales a partir del segundo trimestre de la gestación (≥ 12 semanas), cuyo diagnóstico fue realizado por ecografía tras acudir a un control rutinario de la gestación o bien tras ser atendidas por urgencias por algún motivo, principalmente sangrado vaginal.

Las malformaciones fetales fueron diagnosticadas tras ecografía realizada por obstetras del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Canarias en una exploración rutinaria o en la ecografía morfológica de la semana 20, o bien tras ser derivadas por su obstetra ante cualquier anomalía.

En otros casos se llegó a un diagnóstico de cromosomopatía mediante estudio citogenético, tras amniocentesis o biopsia corial, realizadas también en el mismo hospital.

Se elaboró un consentimiento informado que debían cumplimentar y firmar previamente todas las pacientes (anexo 1), así como un protocolo de recogida de datos en el que se incluyeron las diferentes variables a estudio (anexo 2).

Ninguna de las pacientes del estudio presentaba contraindicaciones absolutas para el uso de las PG, tales como hipersensibilidad conocida al fármaco, historia de asma bronquial grave o mal controlado, glaucoma, epilepsia mal controlada, patología renal grave, patología hepática grave o enfermedad cardiovascular grave.

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica completa, incluyendo la edad materna, el grupo de sangre, los antecedentes médicos y quirúrgicos, alergias medicamentosas, antecedentes obstétricos y ginecológicos.

Se realizó una determinación de constantes (tensión arterial, pulso y temperatura), así como del peso materno.

Se llevó a cabo una exploración clínica del estado general de la paciente, así como de las condiciones del cérvix uterino mediante el test de Bishop, tras colocación de espéculo y tacto bimanual. Mediante dicho test obteníamos una puntuación para las características del cérvix uterino (tabla 14).

	Test Bishop			
Puntuación	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Acortamiento (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Consistencia	Dura	Media	Blanda	
Posición	Posterior	Media	Centrado	
Altura presentación	SES	I	II	III

Tabla 14. Características del cérvix uterino según el test de Bishop.

En la ecografía practicada se evaluó la situación y la biometría fetal, el peso fetal estimado, los estigmas malformativos asociados, el líquido amniótico y la placenta.

Se realizó una analítica completa con hemograma, fórmula y recuento, pruebas de coagulación, bioquímica y determinación de grupo sanguíneo y Rh para detectar a las pacientes Rh negativas a las que administrar la Gamma-globulina anti D.

1. GRUPO DE PGIA

En el primer grupo de tratamiento se utilizó PGE2 administrada de forma intraamniótica, previa maduración cervical con tallos de laminaria impregnados en PGE2 en forma de gel.

La PGE2 utilizada para la administración intraamniótica (Prostaglandina E2®, laboratorios Pfizer), se presenta en ampollas de 10 mg. como solución estéril y contiene 5 mg. de Dinoprostona solubilizadas en 0,5 ml. de alcohol deshidratado.

El gel de PGE2 (Prepidil®, laboratorios Pfizer) contiene 0,5 mg. de Dinoprostona vehiculizados en 2,5 ml. de gel de triacetina y se presenta en forma de jeringas con un catéter para su aplicación en el canal endocervical.

Los tallos de laminaria son dilatadores osmóticos naturales que se presentan en diferentes diámetros y que llevan una cinta en su extremo para poder ser retirados posteriormente.

La paciente ingresaba en planta de hospitalización y tras canalización de vía endovenosa, entre las 21:00-24:00 horas, se procedía a la colocación de uno o varios tallos de laminaria impregnados en PGE2 en gel, con sujeción mecánica mediante taponamiento vaginal con gasa yodada sin que precisara de sondaje vesical.

El número y grosor de los tallos de laminaria estaba en función de las características del cérvix uterino de cada paciente, de forma que en aquellas con cérvix muy desfavorable sólo era posible la colocación de un único tallo de grosor adaptable a las condiciones del cérvix, mientras que en pacientes con cérvix más favorables era posible la colocación de varios tallos o de uno sólo de mayor grosor.

Asimismo se administraba sueroterapia con analgesia endovenosa según escala de dolor y antieméticos si era preciso. La analgesia se prescribía en las órdenes de

tratamiento, recogiendo en el protocolo si era necesario aumentar la medicación o si refreían más dolor.

Los analgésicos utilizados, según escala de dolor (de menor a mayor), son los que se señalan a continuación:

1. Paracetamol, 1 ampolla ev. cada 6 horas.
2. Metamizol, 1 ampolla ev. cada 8 horas.
3. Dexketoprofeno, 1 ampolla ev. cada 8 horas.
4. Petidina, 1 ampolla ev. y Haloperidol media ampolla im. Puntual.
5. Bomba de analgesia ev. en perfusión continua.

Entre 9 y 12 horas más tarde, tras retirada del tallo de laminaria, se procedía a la instilación, mediante aguja espinal, de 1 ampolla de 10 mg. de PGE2 intraamnióticas, bajo visión ecográfica en la unidad de paritorio.

La paciente se colocaba acostada sobre una camilla. Un operador manejaba el transductor del ecógrafo y la aguja, mientras que un ayudante se encargaba de instilación de líquido amniótico en los casos en que fuera necesario.

Se localizaba ecográficamente una laguna de líquido amniótico para la correcta administración de la medicación, evitando las partes fetales, la placenta y el miometrio, con instilación previa de suero fisiológico en los casos de oligoamnios severo, como señalé anteriormente. Se retiraban entre 20-50 cc. de líquido amniótico, confirmando que la aguja estaba colocada en el líquido amniótico y se instilaban 10 mg. de PGE2 intraamnióticas.

Todo el procedimiento era llevado a cabo por el mismo obstetra experimentado del Hospital Universitario de Canarias. Se seguían controles de constantes y posibles efectos adversos por parte del servicio de enfermería que se recogían en el protocolo elaborado y permanecía bajo vigilancia en paritorio.

El material utilizado para este procedimiento es el que se describe a continuación:

- ❖ Camilla o mesa de exploración ginecológica.
- ❖ Ecógrafo Toshiba sonolayer 250.
- ❖ Gasas estériles y antiséptico (clorhexidina).
- ❖ Tallas o campos estériles.
- ❖ Funda estéril para la sonda ecográfica.
- ❖ Gel estéril.
- ❖ Aguja espinal de calibre 22G (0.7 cm de diámetro, 9 cm de largo) o 20G.
- ❖ Jeringa de 10 ml. con la medicación.
- ❖ Manguera alargadera conectada a través de una llave de dos pasos por si fuera preciso la instilación previa de suero fisiológico, en los casos de oligoamnios severo.

En caso de que no se produjera la evacuación uterina transcurridas más de 24 horas, se procedía a la administración de una segunda tanda de tratamiento, mediante idéntico procedimiento. Valoramos otras técnicas de evacuación en caso de que tras esas dos tandas de tratamiento no se produjera la evacuación uterina.

La evacuación uterina era asistida por el obstetra de guardia. En caso de retención placentaria, sangrado importante o restos ovulares se procedía a la realización de legrado uterino evacuador bajo visión ecográfica y anestesia. En ningún momento se procedió a la amniorrexia artificial.

2. GRUPO DE MISOPROSTOL VAGINAL

En el segundo grupo de tratamiento se utilizó el misoprostol vaginal, análogo de la PGE1.

En la mayoría de las pacientes estudiadas se empleó el Cytotec® (laboratorios Pfizer) en comprimidos de 200 mcg. aplicados vía vaginal, de uso compasivo, hasta que se introdujo el Misofar® comprimidos (laboratorios Bial), de uso hospitalario, que contiene la misma dosis de misoprostol (200 mcg.). El Misofar se comenzó a dispensar en la farmacia del Hospital Universitario de Canarias en Marzo del año 2013.

La paciente ingresaba en planta de hospitalización y, tras canalización de vía endovenosa, se procedía a la administración de misoprostol vía vaginal, 2 comprimidos de 200 mcg. cada uno (400 mcg. en total) cada 4 horas.

Recibía sueroterapia con analgesia endovenosa, según escala de dolor, igual que en el grupo de las PGIA, como expliqué anteriormente. Asimismo recibía antieméticos si era necesario.

Todo el procedimiento era llevado a cabo por médicos obstetras con experiencia del Hospital Universitario de Canarias. Se seguían controles de constantes y posibles efectos adversos por parte del servicio de enfermería que se recogían en el protocolo elaborado y permanecía bajo vigilancia en paritorio.

La evacuación uterina era asistida por el obstetra de guardia. En caso de retención placentaria, sangrado importante o restos ovulares se procedía a la realización de legrado uterino evacuador bajo visión ecográfica y anestesia. En ningún momento se procedió a la rotura artificial de las membranas amnióticas.

3. VARIABLES A ESTUDIAR

Para valorar la eficacia de cada método de tratamiento consideramos las siguientes variables:

VARIABLES TEMPORALES

El proceso comienza en el momento de la aplicación del tratamiento (colocación de tallos de laminaria impregnados en gel de PGE2/ misoprostol vaginal) y finaliza con la expulsión de la placenta o restos ovulares.

Hemos considerado las siguientes variables temporales, que se expresan en la figura 40.

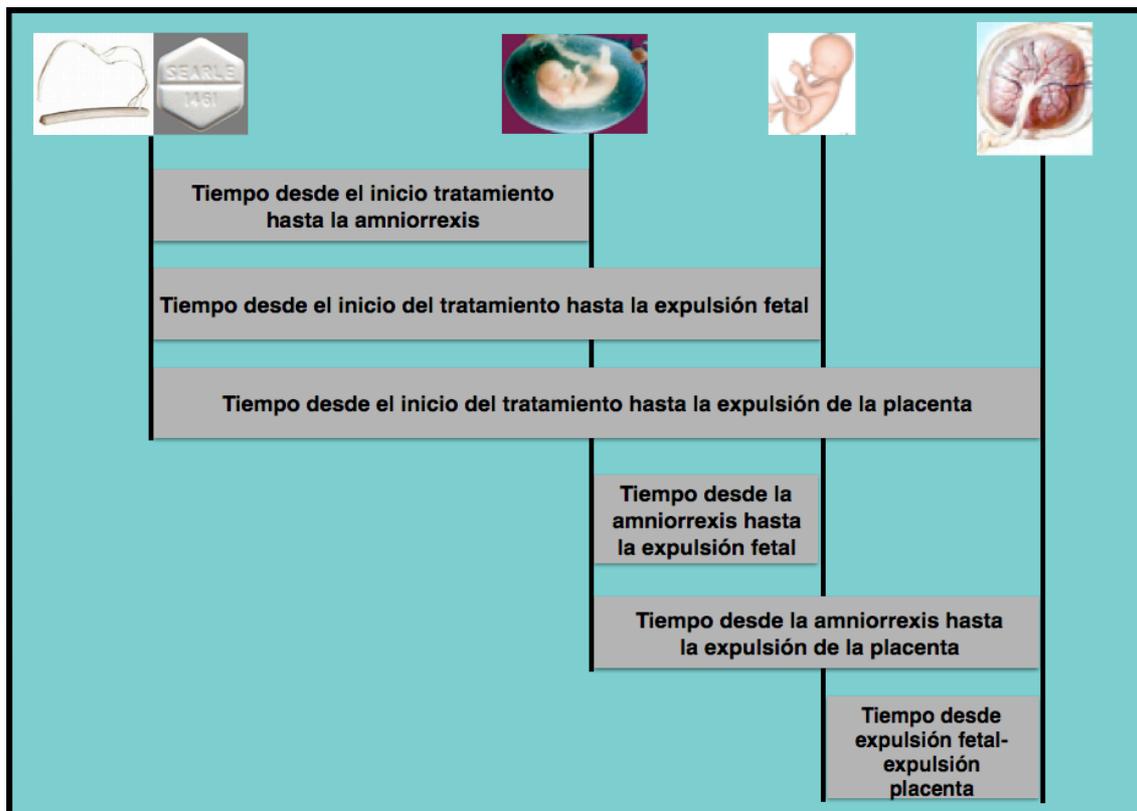


Fig. 40. Variables temporales.

Tiempo hasta amniorraxis: Tiempo que va desde que se aplica el tratamiento hasta que se produce la rotura de la bolsa de líquido amniótico.

Tiempo hasta expulsión fetal: Tiempo que va desde que se aplica el tratamiento hasta que se produce la salida del feto.

Tiempo hasta expulsión de la placenta: Tiempo que va desde que se aplica el tratamiento hasta que se produce la salida de la placenta.

Tiempo desde amniorraxis hasta expulsión fetal: Tiempo que va desde que se rompe la bolsa de líquido amniótico hasta que se produce la salida del feto.

Tiempo desde amniorraxis hasta expulsión placenta: Tiempo que va desde que se rompe la bolsa de líquido amniótico hasta que sale la placenta.

Tiempo desde expulsión fetal hasta expulsión placenta: Tiempo de evacuación uterina completa, es decir, el que va desde que se produce la salida del feto hasta que sale la placenta.

LEGRADO

Tras la expulsión de la placenta se comprobaba mediante inspección visual la integridad de los cotiledones placentarios y de las membranas. En los casos en los que la placenta o las membranas no estaban íntegras, se procedía a la realización de ecografía para descartar la persistencia de restos placentarios a nivel uterino.

Realizamos legrado uterino evacuador bajo anestesia general cuando no se produjo la salida de la placenta o cuando ésta se realizó de forma parcial.

SANGRADO

Se evaluó el volumen de sangrado uterino valorando la cantidad de sangrado espontáneo y tras presión uterina en la compresa de la paciente, junto con la

determinación de constantes (tensión arterial y pulso). Se clasificó en sangrado normal, moderado y abundante.

En aquellos casos en los que la cantidad de sangrado fue considerada abundante se procedió a la realización de hemograma, cuyo resultado se obtenía de forma rápida, en 10-15 minutos.

Tras el mismo, si se confirmaba de forma objetiva un descenso en los niveles de hemoglobina y hematocrito se procedía a la realización de ecografía para confirmar la ausencia de restos placentarios. En caso de que los hubiera se realizaba legrado uterino evacuador. En caso contrario, se aplicaba tratamiento médico con ergotínicos y vigilancia evolutiva. En ningún caso hubo necesidad de transfusión sanguínea.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios fueron recogidos en el protocolo elaborado inicialmente. Se valoró la presencia de náuseas y vómitos, diarreas, hipotensión, fiebre, taquicardia, hiperventilación o cualquier otro efecto secundario añadido.

Se recogió específicamente la aparición del cuadro agudo de efectos secundarios (CAE) descrito en la literatura en relación con el uso de las PGIA y que se debe al paso de las prostaglandinas de forma directa al torrente circulatorio, por inyección a nivel del miometrio o de la placenta en lugar del líquido amniótico. Se manifiesta con la aparición de forma rápida de diarreas, vómitos, hipotensión, taquicardia, hipotermia y sensación de malestar general.

4. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa informático SPSS versión 21 para Microsoft Windows.

Se obtuvieron las distribuciones de frecuencia de cada una de las variables de interés. La comparación entre grupos para los tiempos se llevó a cabo mediante los contrastes habituales de comparación de medias (ANOVA en el caso de distribución normal y la U de Mann Whitney en caso de distribución no paramétrica). La comparación entre variables categóricas o cualitativas se realizó mediante el test Chi cuadrado. El nivel de significatividad previamente establecido fue del 95 % ($p < 0.05$).

Para la presentación del texto se empleó el procesador de texto Microsoft Word 2011 y para la realización de las gráficas se emplearon los programas SPSS versión 21 y Microsoft Excel 2011.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO MISOPROSTOL.

DOÑA.....CON
Nº DE HISTORIA CLÍNICA Y FECHA NACIMIENTO
CON DOMICILIO EN
Y DNI

DON/A CON
FECHA DE NACIMIENTOCON DOMICILIO EN
..... Y DNI
EN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DECLARO QUE:

El/La Dr/Dra/ me ha explicado que en mi situación, para la evacuación del contenido de la cavidad uterina puedo optar por un tratamiento médico del que se me ha informado adecuadamente. El tratamiento médico pretende evacuar el contenido uterino sin tener que recurrir a legrado. El legrado es una intervención quirúrgica que requiere anestesia y que, como todo tratamiento quirúrgico, no está exento de riesgos.

La “maduración cervical” puede realizarse mediante el uso de prostaglandinas, estas sustancias hacen que el cuello se dilate y, algunas veces, incluso se produce la expulsión total de los contenidos ovulares con lo que hace innecesario el legrado. Una de las prostaglandinas más empleada para la maduración cervical es el **Misoprostol** (Cytotec®), esta es una PGE₁ que se utiliza ampliamente para prevención y control de la úlcera gástrica.

De entre todas las prostaglandinas, ésta es la que posee menos efectos secundarios y se le considera superior en cuanto a potencia de acción, forma de administración y comodidad para la mujer en comparación con otras prostaglandinas y otras sustancias

Desde finales de los años 80, su uso se ha difundido ampliamente como inductor del aborto y del parto, aunque no está registrado para tales usos, siendo empleado diariamente para decenas de mujeres en los diferentes servicios de ginecología de España. La amplia bibliografía avala sus indicaciones en obstetricia, entre las que destaca las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

Su uso en España, se hace siguiendo los procedimientos de medicamentos para uso compasivo, lo que simplemente indica que no ha seguido el costoso procedimiento que una especialidad tiene que llevar para que una indicación aparezca en la ficha técnica o en el prospecto de la misma.

En términos generales, los posibles efectos secundarios adversos incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y fiebre, los cuales son dosis y vía dependientes. Los efectos digestivos, se minimizan usando la vía vaginal (que es la que nosotros utilizamos habitualmente). El misoprostol carece de efecto sobre el músculo cardíaco, así como de la capacidad de producción de brncoespasmo, que es otra prostaglandina que sí tiene esta indicación legal pero que consideramos menos eficaz y con más efectos secundarios, motivo por el que le ofrecemos este documento.

En términos generales, los efectos terapéuticos de esta medicación superan ampliamente los posibles efectos secundarios.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha dado la oportunidad de aclarar todas las dudas que le he planteado. Se me ha comunicado que está garantizada la confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de protección de datos de carácter personal. En ningún caso se revelará mi identificación o se divulgará información a partir de la cual pueda ser identificada.

Soy consciente de que la medicación no está autorizada para esta indicación y de que, aunque se ha usado ampliamente, puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. Asumo su presentación a cambio de un posible beneficio para el

tratamiento de mi situación clínica. El recibir la medicación es voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento en el que lo estime adecuado.

Consiento recibir este tratamiento de acuerdo con las normas establecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Uso Compasivo.

En

Fdo: El/la Médico

Fdo: La paciente

Fdo: El/la representante legal

REVOCACIÓN:

DOÑA.....CON

Nº DE HISTORIA CLÍNICA Y FECHA NACIMIENTO

CON DOMICILIO EN

Y DNI

DON/A CON

FECHA DE NACIMIENTOCON DOMICILIO EN

..... Y DNI

EN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

Revoco el consentimiento prestado en fecha Y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que con esta fecha por finalizado.

En

Fdo: El/la Médico

Fdo: La paciente

Fdo: El/la representante legal

CONSENTIMIENTO INFORMADO PGIA.

DOÑA.....CON
Nº DE HISTORIA CLÍNICA Y FECHA NACIMIENTO
CON DOMICILIO EN
Y DNI
DON/A CON
FECHA DE NACIMIENTOCON DOMICILIO EN
..... Y DNI
EN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DECLARO QUE:

El/La Dr/Dra/ me ha explicado que en mi situación, para la evacuación del contenido de la cavidad uterina puedo optar por un tratamiento médico del que se me ha informado adecuadamente. El tratamiento médico pretende evacuar el contenido uterino sin tener que recurrir a legrado o a otros procedimientos más invasivos que requieren de anestesia y que, como todo tratamiento quirúrgico, no están exentos de riesgos.

El tratamiento consiste en la administración de prostaglandinas, vía intraamniótica, previa “maduración cervical” con tallos de laminaria impregnados en prostaglandinas en forma de gel. La “maduración cervical” puede realizarse mediante el uso de tallos de laminaria y prostaglandinas, estas sustancias hacen que el cuello se dilate y, algunas veces incluso, se produce la expulsión total de los contenidos ovulares con lo que hace innecesario el legrado. La prostaglandina utilizada es la PGE2, cuyo uso está ampliamente aceptado como inductor del aborto.

En términos generales, los posibles efectos secundarios adversos incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fiebre, broncoespasmo, etc., aunque **los efectos terapéuticos de esta medicación superan ampliamente los posibles efectos secundarios.**

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha dado la oportunidad de aclarar todas las dudas que le he planteado. Se me ha comunicado que está garantizada la confidencialidad de los datos obtenidos

Soy consciente de que la medicación puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. Asumo su presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de mi situación clínica. El recibir la medicación es voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento en el que lo estime adecuado. Consiento recibir este tratamiento.

En

Fdo: El/la Médico

Fdo: La paciente

Fdo: El/la representante legal

REVOCACIÓN:

DOÑA.....CON

Nº DE HISTORIA CLÍNICA Y FECHA NACIMIENTO

CON DOMICILIO EN

Y DNI

DON/A CON

FECHA DE NACIMIENTOCON DOMICILIO EN

..... Y DNI

EN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

Revoco el consentimiento prestado en fecha Y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que con esta fecha por finalizado.

En

Fdo: El/la Médico

Fdo: La paciente

Fdo: El/la representante legal

ANEXO 2: PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

NOMBRE

EDAD

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES MÉDICOS

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

GESTA

ABORTOS

PARIDAD

PN

FÓRCEPS

VENTOSA

CESÁREAS

AMNIOCENTESIS BIOPSIA CORIAL CARIOTIPO

MALFORMACIONES

ÉXITUS PREVIO AL TRTAMIENTO

TAMAÑO ÚTERO

EG

TALLOS

FECHA

HORA

GEL PGE2

FECHA

HORA

MISOPROSTOL DOSIS

FECHA:

HORA:

CUELLO ANTES COLOCACIÓN

OTROS TRATAMIENTOS

AMNIORREXIS

FECHA

HORA

EXPULSIÓN FETAL

FECHA

HORA

EXPULSIÓN PLACENTA

FECHA

HORA

LEGRADO

FECHA

HORA

ANALGESIA

DOLANTINA

HALOPERIDOL

EPIDURAL

BOMBA

OTROS

SANGRADO

NORMAL

MODERADO

GRAVE

HB PRE:

HTO PRE:

HB POST:

HTO POST:

EFFECTOS SECUNDARIOS

NÁUSEAS

VÓMITOS

HIPOTENSIÓN

DIARREA

BRONCOESPASMO

OTROS

RESULTADOS

1. TIEMPOS

Hemos analizado los *tiempos medios* desde el inicio del tratamiento hasta: 1) la amniorrexis, 2) la expulsión fetal y 3) la expulsión de la placenta, así como **los tiempos medios** desde 1) la amniorrexis hasta la expulsión fetal, 2) la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta y 3) la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta. En las tablas 15 y 16 se muestran estos tiempos para el grupo de las PGIA y del misoprostol vaginal, respectivamente.

Tiempo (minutos)	PGIA (N=121)		
	Media	Rango	σ
Hasta amniorrexis	1519,93	700-4050	679,415
Hasta expulsión fetal	1530,88	700-4050	678,772
Hasta expulsión de la placenta	1605,90	700-4050	689,114
Desde la amniorrexis hasta expulsión fetal	10,94	0-547	53,382
Desde amniorrexis a la expulsión placenta	85,97	0-820	132,970
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	75,02	0-820	117,400

Tabla 15. Tiempos medios para las PGIA.

	Misoprostol (N=105)		
Tiempo (minutos)	Media	Rango	σ
Hasta amniorrexis	1059,72	45-3763	720,167
Hasta expulsión fetal	1077,77	93-3763	714,999
Hasta expulsión placenta	1133,01	158-3823	727,240
Desde amniorrexis hasta expulsión fetal	18,05	0-1440	141,899
Desde amniorrexis hasta expulsión placenta	73,29	0-1530	167,375
Desde expulsión fetal hasta expulsión placenta	55,24	0-480	84,769

Tabla 16. Tiempos medios para el misoprostol.

El *misoprostol vía vaginal* comparado con las PGIA, ha demostrado **menores tiempos medios ($p < 0,001$)** desde el inicio del tratamiento hasta la amniorrexis, la expulsión fetal y la expulsión de la placenta, tal como se muestra en la figura 41 y en la tabla 17.

Sin embargo **no se han observado diferencias estadísticamente significativas** en el tiempo desde la amniorrexis hasta la expulsión del feto, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta, ni en el tiempo desde la expulsión del feto hasta la expulsión de la placenta, al comparar ambos métodos de tratamiento, tal como se refleja en la tabla 17.

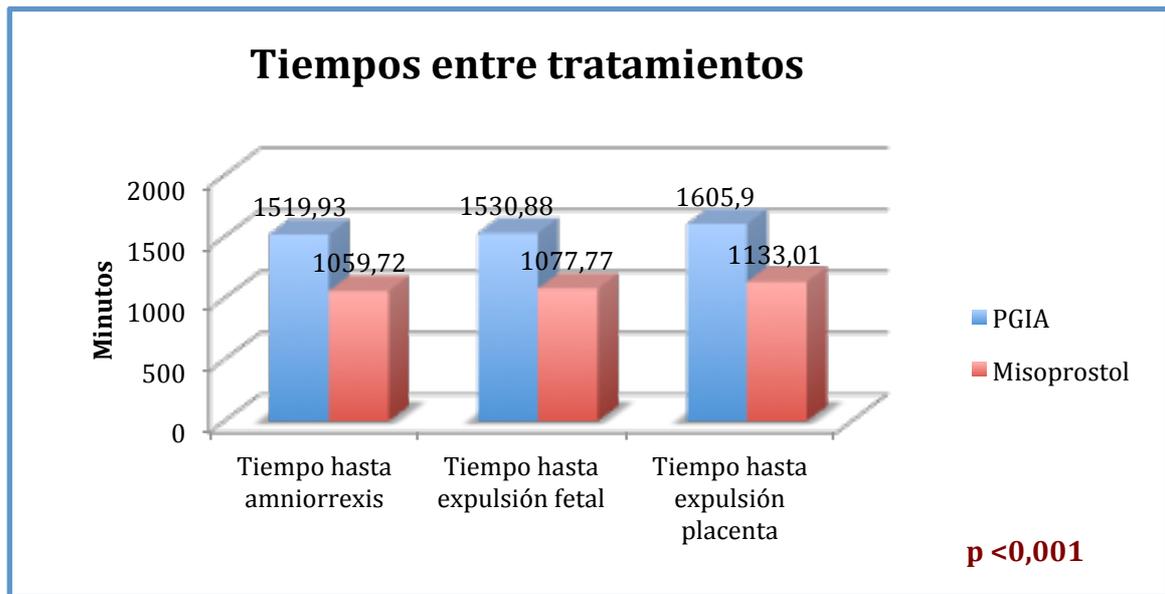


Figura 41. Diferencias en los tiempos entre tratamientos.

Tiempo (minutos)	PGIA (N=121)		Misoprostol (N = 105)		p
	Media	σ	Media	σ	
Tiempo hasta amniorrexis	1519,93	679,415	1059,72	720,167	<0,001
Tiempo hasta expulsión fetal	1530,88	678,772	1077,77	714,999	<0,001
Tiempo hasta expulsión placenta	1605,90	689,114	1133,01	727,240	<0,001
Tiempo amniorrexis-expulsión fetal	10,94	53,382	18,05	141,899	0,610
Tiempo amniorrexis-expulsión placenta	85,97	132,970	73,29	167,375	0,527
Tiempo expulsión fetal-expulsión placenta	75,02	117,400	55,24	84,769	0,153

Tabla 17. Tiempos entre tratamientos.

1.1. TIEMPOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL (EG)

Analizando los datos de *toda la muestra en función de la edad gestacional* (≤ 19 semanas y >19 semanas), no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tiempos, tal como se muestra en la tabla 18.

Tiempo (minutos)	≤ 19 semanas (N=120)		>19 semanas (N=106)		P
	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1275,40	735,957	1340,90	733,821	0,504
Hasta expulsión fetal	1293,72	727,336	1350,53	735,894	0,561
Hasta expulsión placenta	1362,68	737,480	1412,81	754,021	0,614
Desde amniorrexis a expulsión fetal	18,32	133,276	9,63	55,282	0,533
Desde amniorrexis a expulsión placenta	87,28	171,636	71,92	120,529	0,443
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	68,97	106,121	62,28	101,448	0,630

Tabla 18. Tiempos en función de la edad gestacional (≤ 19 semanas y >19 semanas) para toda la muestra.

Cuando consideramos el **grupo de las PGIA**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los tiempos en **función de la edad gestacional** (≤ 19 semanas y >19 semanas), tal como se muestra en la tabla 19.

	PGIA				P
	≤ 19 semanas (N=57)		>19 semanas (N=64)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1454,46	642,302	1578,25	710,774	0,319
Hasta expulsión fetal	1463,81	640,966	1590,61	710,422	0,307
Hasta expulsión placenta	1544,65	647,887	1660,45	724,564	0,358
Desde amniorrexis a expulsión fetal	9,35	27,182	12,36	69,041	0,758
Desde amniorrexis a expulsión placenta	90,19	119,391	82,20	144,835	0,743
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	80,84	115,519	69,84	119,720	0,609

Tabla 19. Tiempos medios para el grupo de PGIA, según la edad gestacional (≤ 19 semanas y >19 semanas).

Cuando consideramos el grupo del **misoprostol vaginal**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los tiempos **en función de la edad gestacional** (≤ 19 semanas y >19 semanas), tal como se muestra en la tabla 20.

	MISOPROSTOL				p
	≤19 semanas (N=63)		>19 semanas (N=42)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1113,40	781,545	1059,72	617,122	0,352
Hasta expulsión fetal	1139,83	770,475	1077,77	619,904	0,278
Hasta expulsión placenta	1198,05	778,957	1133,01	638,542	0,264
Desde amniorrexis a expulsión fetal	26,43	182,440	18,05	21,747	0,461
Desde amniorrexis a expulsión placenta	84,65	208,932	73,29	67,482	0,397
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	58,22	96,513	55,24	64,091	0,661

Tabla 20. Tiempos para el grupo del misoprostol, según la edad gestacional (≤19 semanas y >19 semanas).

Cuando comparamos los tiempos entre ambos grupos de tratamiento para **edades gestacionales de ≤19 semanas**, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en los tiempos medios hasta la amniorrexis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta, con menores tiempos para esa edad gestacional en el grupo de misoprostol, tal como se muestra en la figura 42 y en la tabla 21.

Sin embargo *no se encontraron diferencias estadísticamente significativas* en el tiempo desde la amniorrexis hasta la expulsión del feto, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta, ni en el tiempo desde la expulsión del feto hasta la expulsión de la placenta, cuando comparamos ambos grupos de tratamiento en gestantes de ≤19 semanas, tal como se refleja en la tabla 21.

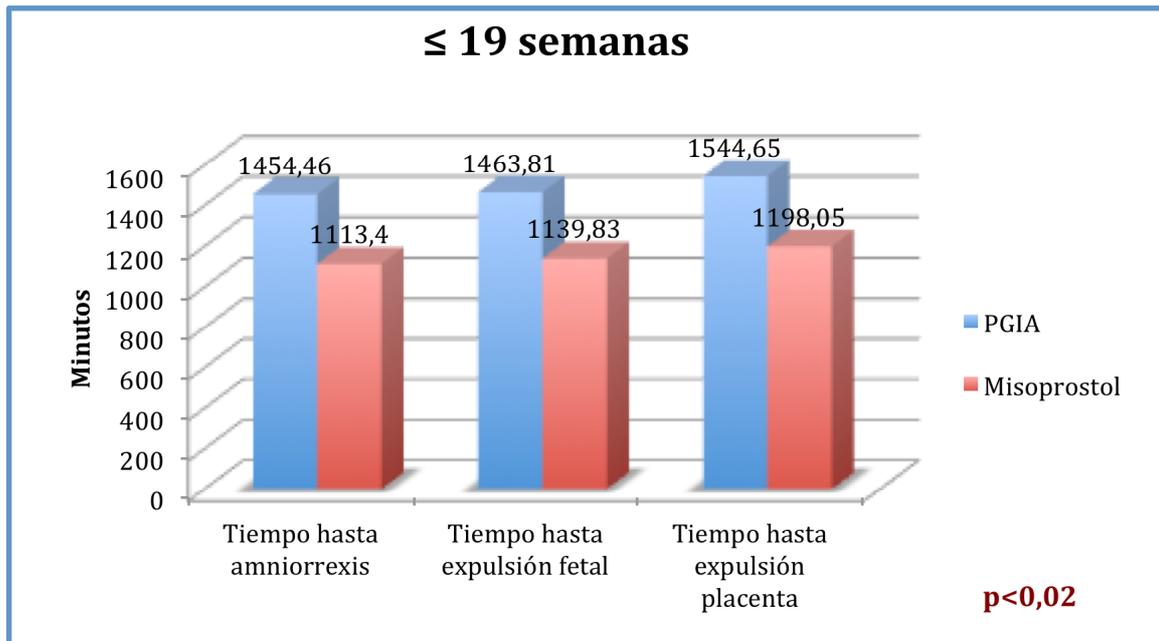


Figura 42. Diferencias en los tiempos entre tratamientos en gestantes de ≤19 semanas.

	≤19 SEMANAS				p
	PGIA (N=57)		Misoprostol (N=63)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1454,46	642,302	1113,40	781,545	0,011
Hasta expulsión fetal	1463,81	640,966	1139,83	770,475	0,014
Hasta expulsión placenta	1544,65	647,887	1198,05	778,957	0,010
Desde amniorrexis a expulsión fetal	9,35	27,182	26,43	182,440	0,486
Desde amniorrexis a expulsión placenta	90,19	119,391	84,65	208,932	0,861
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	80,84	115,519	58,22	96,513	0,245

Tabla 21. Tiempos entre tratamientos en gestantes de ≤19 semanas.

Cuando comparamos los tiempos entre ambos grupos de tratamiento para **edades gestacionales de >19 semanas**, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en los tiempos medios hasta la amniorrexis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta, con menores tiempos para esa edad gestacional en el grupo del misoprostol, tal como se muestra en la figura 43 y en la tabla 22.

Sin embargo, **no hubo diferencias** estadísticamente significativas en el tiempo desde la amniorrexis hasta la expulsión del feto, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta, ni en el tiempo desde la expulsión del feto hasta la expulsión de la placenta, cuando comparamos ambos grupos de tratamiento en gestantes de >19 semanas, tal como se refleja en la tabla 22.

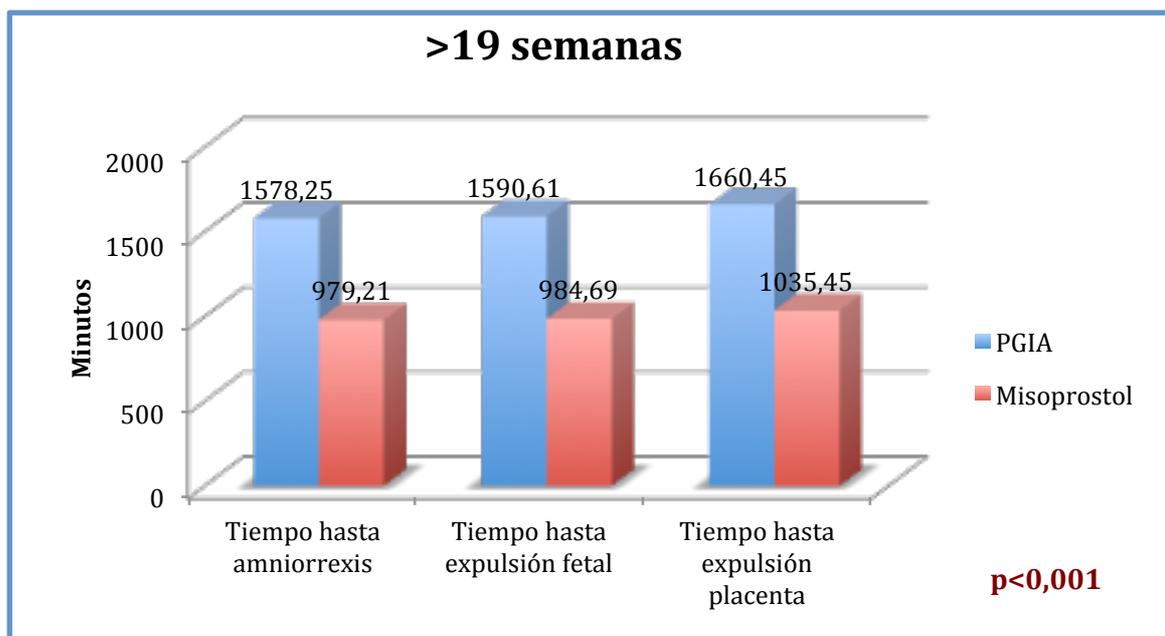


Figura 43. Diferencias en los tiempos medios entre tratamientos para gestantes de >19 semanas.

>19 SEMANAS					
		PGIA (N=106)		Misoprostol (N=42)	
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	p
Hasta amniorrexis	1578,25	710,774	979,21	617,122	<0,001
Hasta expulsión fetal	1590,61	710,422	984,69	619,904	<0,001
Hasta expulsión placenta	1660,45	724,564	1035,45	638,542	<0,001
Desde amniorrexis a expulsión fetal	12,36	69,041	5,48	21,747	0,533
Desde amniorrexis a expulsión placenta	82,20	144,835	56,24	67,482	0,280
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	69,84	119,720	50,76	64,091	0,346

Tabla 22. Tiempos medios entre tratamientos en gestantes de >19 semanas.

1.2. TIEMPOS EN FUNCIÓN DE LA PARIDAD

Cuando estudiamos los resultados de toda la muestra en función de la *paridad* (*gestantes con/sin partos*), no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tiempos, tal como se muestra en la tabla 23.

Tiempo (minutos)	Sin partos (N=113)		Con partos (N=113)		p
	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1313,25	736,526	1298,99	734,782	0,884
Hasta expulsión fetal	1318,29	735,326	1322,43	728,480	0,966
Hasta expulsión placenta	1377,24	749,882	1395,15	741,391	0,857
Desde amniorrexis a expulsión fetal	5,04	23,102	23,44	145,159	0,185
Desde amniorrexis a expulsión placenta	63,99	87,554	96,16	191,965	0,106
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	58,95	85,368	72,72	119,386	0,320

Tabla 23. Tiempos medios en función de la paridad para toda la muestra.

Cuando estudiamos los tiempos en el **grupo de las PGIA en función de la paridad**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tiempos, tal como se describe en la tabla 24.

Tiempo (minutos)	PGIA				
	Sin partos (N=49)		Con partos (N=72)		p
	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1491,73	694,854	1539,13	672,933	0,708
Hasta expulsión fetal	1495,00	694,250	1555,29	671,833	0,633
Hasta expulsión placenta	1564,37	706,155	1634,17	680,802	0,587
Desde amniorrexis a expulsión fetal	3,27	14,052	16,17	67,929	0,193
Desde amniorrexis a expulsión placenta	72,63	102,120	95,04	150,423	0,365
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	69,37	99,759	78,88	128,567	0,664

Tabla 24. Tiempos medios en función de la paridad para el grupo de las PGIA.

Cuando estudiamos los tiempos en el grupo del **misoprostol vaginal en función de la paridad**, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en el tiempo hasta la amniorrexis, con menores tiempos en las gestantes que habían parido previamente frente a las que no lo habían hecho, tal como se muestra en la figura 44 y en la tabla 25.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos hasta la expulsión fetal, hasta la expulsión de la placenta, desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta, al comparar las gestantes con/sin partos previos en el grupo del misoprostol, tal como se describe en la tabla 25.

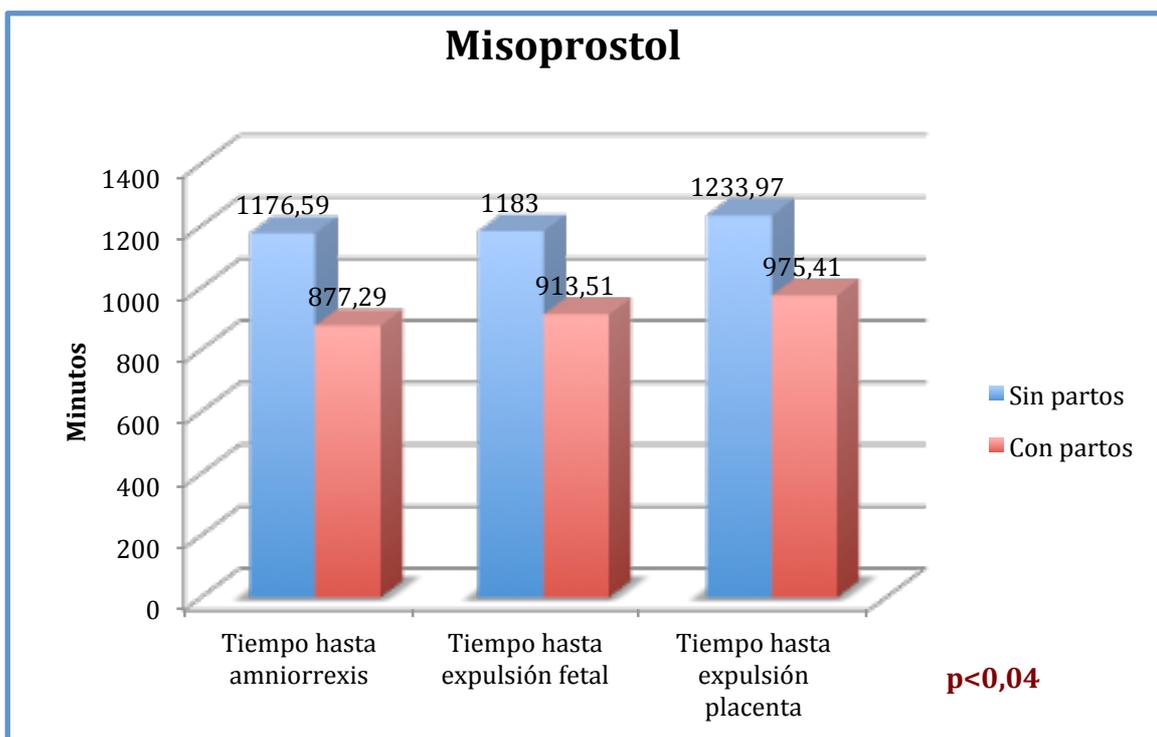


Figura 44. Diferencias en los tiempos medios en función de la paridad para el grupo de misoprostol vaginal.

MISOPROSTOL VAGINAL					
	Sin partos (N=64)		Con partos (N=41)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	P
Hasta amniorrexis	1176,59	743,490	877,29	649,518	0,037
Hasta expulsión fetal	1183,00	742,392	913,51	644,788	0,059
Hasta expulsión placenta	1233,97	756,089	975,41	657,980	0,075
Desde amniorrexis a expulsión fetal	6,41	28,178	36,22	224,824	0,296
Desde amniorrexis a expulsión placenta	57,38	74,697	98,12	251,022	0,225
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	50,97	72,281	61,90	101,882	0,522

Tabla 25. Tiempos medios en función de la paridad para el grupo de misoprostol.

Cuando estudiamos las **gestantes sin partos previos** y comparamos los tiempos entre ambos tratamientos, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas, con menores tiempos hasta la amniorrexis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta en las del grupo del misoprostol vaginal frente al de las PGIA, como se muestra en la figura 45 y en la tabla 26.

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta, al comparar las PGIA con el misoprostol vaginal en gestantes sin partos previos, tal como se describe en la tabla 26.



Figura 45. Diferencia en los tiempos medios entre tratamientos en gestantes sin partos

	SIN PARTOS				
	PGIA (N=49)		Misoprostol (N=64)		P
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1491,73	694,854	1176,59	743,490	0,024
Hasta expulsión fetal	1495,00	694,250	1183,00	742,392	0,025
Hasta expulsión placenta	1564,37	706,155	1233,97	756,089	0,020
Desde amniorrexis a expulsión fetal	3,27	14,052	6,41	28,178	0,476
Desde amniorrexis a expulsión placenta	72,63	102,120	57,38	74,697	0,361
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	69,37	99,759	50,97	72,281	0,258

Tabla 26. Tiempos medios entre tratamientos en gestantes sin partos.

Cuando estudiamos las **gestantes con partos previos** y comparamos los tiempos entre ambos tratamientos, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas, con menores tiempos hasta la amniorraxis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta en las del grupo del misoprostol vaginal frente al de las PGIA, como se muestra en la figura 46 y en la tabla 27.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos desde la amniorraxis hasta la expulsión fetal, desde la amniorraxis hasta la expulsión de la placenta ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta, en gestantes que habían parido previamente, al comparar ambos métodos, tal como se describe en la tabla 27.

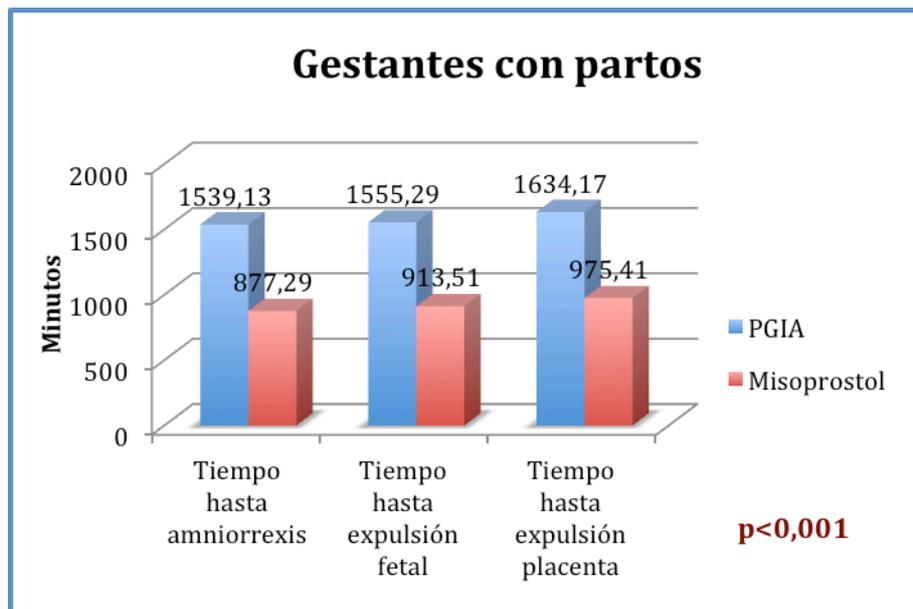


Figura 46. Diferencias en los tiempos medios entre tratamientos en gestantes con partos previos.

CON PARTOS					
	PGIA (N=72)		Misoprostol (N=41)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	p
Hasta amniorrexis	1539,13	672,933	877,29	649,518	<0,001
Hasta expulsión fetal	1555,29	671,833	913,51	644,788	<0,001
Hasta expulsión placenta	1634,17	680,802	975,41	657,980	<0,001
Desde amniorrexis a expulsión fetal	16,17	67,929	36,22	224,824	0,483
Desde amniorrexis a expulsión placenta	95,04	150,423	98,12	251,022	0,935
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	78,88	128,567	61,90	101,882	0,470

Tabla 27. Tiempos medios entre tratamientos en gestantes con partos

1.3. TIEMPOS PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE PERFILES DE EG Y PARIDAD

Quisimos estudiar si había algún perfil de gestantes en el que alguno de los tratamientos ofreciera mejores resultados. Para ello estudiamos los tiempos considerando la EG y la paridad en función de cada grupo de tratamiento.

Cuando analizamos los tiempos en gestantes de **≤19 semanas tratadas con PGIA en función de la paridad**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las que habían parido frente a las que no, como se describe en la tabla 28.

≤19 SEMANAS, PGIA					
		Sin partos (N=24)		Con partos (N=33)	
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	P
Hasta amniorrexis	1443,13	745,915	1462,70	567,358	0,911
Hasta expulsión fetal	1448,12	745,352	1475,21	565,107	0,876
Hasta expulsión placenta	1512,29	747,198	1568,18	576,141	0,751
Desde amniorrexis a expulsión fetal	5,00	18,824	12,52	31,840	0,307
Desde amniorrexis a expulsión placenta	69,17	67,158	105,48	145,363	0,261
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	64,17	60,175	92,97	142,795	0,357

Tabla 28. Tiempos medios en gestantes de ≤19 semanas ttratadas con PGIA, según paridad.

Cuando analizamos los tiempos en **gestantes de ≤ 19 semanas tratadas con misoprostol en función de la paridad**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las que habían parido frente a las que no, como se describe en la tabla 29.

≤ 19 SEMANAS, MISOPROSTOL						
		Sin partos (N=42)		Con partos (N=21)		
Tiempo (minutos)		Media	σ	Media	σ	P
Hasta amniorrexis		1212,57	769,014	915,05	786,907	0,156
Hasta expulsión fetal		1217,93	768,003	983,62	769,856	0,258
Hasta expulsión placenta		1262,19	783,608	1069,76	772,200	0,360
Desde amniorrexis a expulsión fetal		5,36	28,293	68,57	314,234	0,059
Desde amniorrexis a expulsión placenta		49,62	74,934	154,71	340,705	0,105
Desde expulsión fetal a expulsión placenta		44,26	72,804	86,14	129,544	0,197

Tabla 29. Tiempos medios en gestantes de ≤ 19 semanas tratadas con misoprostol, según paridad.

Cuando analizamos los tiempos en **gestantes de >19 semanas tratadas con PGIA en función de la paridad**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las que habían parido frente a las que no, como se describe en la tabla 30.

	>19 SEMANAS, PGIA				P
	Sin partos (N=25)		Con partos (N=39)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1538,40	654,070	1603,79	752,103	0,723
Hasta expulsión fetal	1540,00	653,650	1623,05	751,083	0,652
Hasta expulsión placenta	1614,36	675,983	1690,00	761,242	0,687
Desde amniorrexis a expulsión fetal	1,60	7,030	19,26	88,014	0,322
Desde amniorrexis a expulsión placenta	75,96	128,496	86,21	155,910	0,785
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	74,36	127,987	66,95	115,736	0,811

Tabla 30. Tiempos medios en gestantes de >19 semanas según paridad (PGIA).

Cuando analizamos los tiempos en **gestantes de >19 semanas tratadas con misoprostol en función de la paridad**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las que habían parido frente a las que no, como se describe en la tabla 31.

>19 semanas					
Misoprostol					
	Sin partos (N=22)		Con partos (N=20)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	p
Hasta amniorrexis	1107,91	704,412	837,65	482,816	0,159
Hasta expulsión fetal	1116,32	703,399	839,90	490,161	0,151
Hasta expulsión placenta	1180,09	715,215	876,35	513,424	0,125
Desde amniorrexis hasta expulsión fetal	8,41	28,510	2,25	10,062	0,366
Desde amniorrexis hasta expulsión placenta	72,18	73,662	38,70	56,667	0,109
Desde expulsión fetal hasta expulsión placenta	63,77	71,156	36,45	53,444	0,171

Tabla 31. Tiempos medios en gestantes de >19 semanas según paridad (Misoprostol).

Cuando analizamos el grupo de **gestantes de ≤ 19 semanas que no habían parido previamente**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos entre tratamientos, tal como se describe en la tabla 32.

	≤ 19 SEMANAS SIN PARTOS				P
	PGIA (N=24)		Misoprostol (N=42)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1443,13	745,915	1212,57	769,014	0,241
Hasta expulsión fetal	1448,12	745,352	1217,93	768,003	0,241
Hasta expulsión placenta	1512,29	747,198	1262,19	783,608	0,209
Desde amniorrexis a expulsión fetal	5,00	18,824	5,36	28,293	0,956
Desde amniorrexis a expulsión placenta	69,17	67,158	49,62	74,934	0,294
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	64,17	60,175	44,26	72,804	0,261

Tabla 32. Tiempos medios entre tratamientos para gestantes de ≤ 19 semanas sin partos.

Cuando analizamos el grupo de **gestantes de ≤ 19 semanas que habían parido previamente**, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en los tiempos hasta la amniorrexis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta, con menores tiempos en el grupo de misoprostol comparado con el de PGIA, como se describe en la figura 47 y en la tabla 33.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta, en gestantes de ≤ 19 semanas con partos previos al comparar ambos métodos de tratamiento, tal como se describe en la tabla 33.

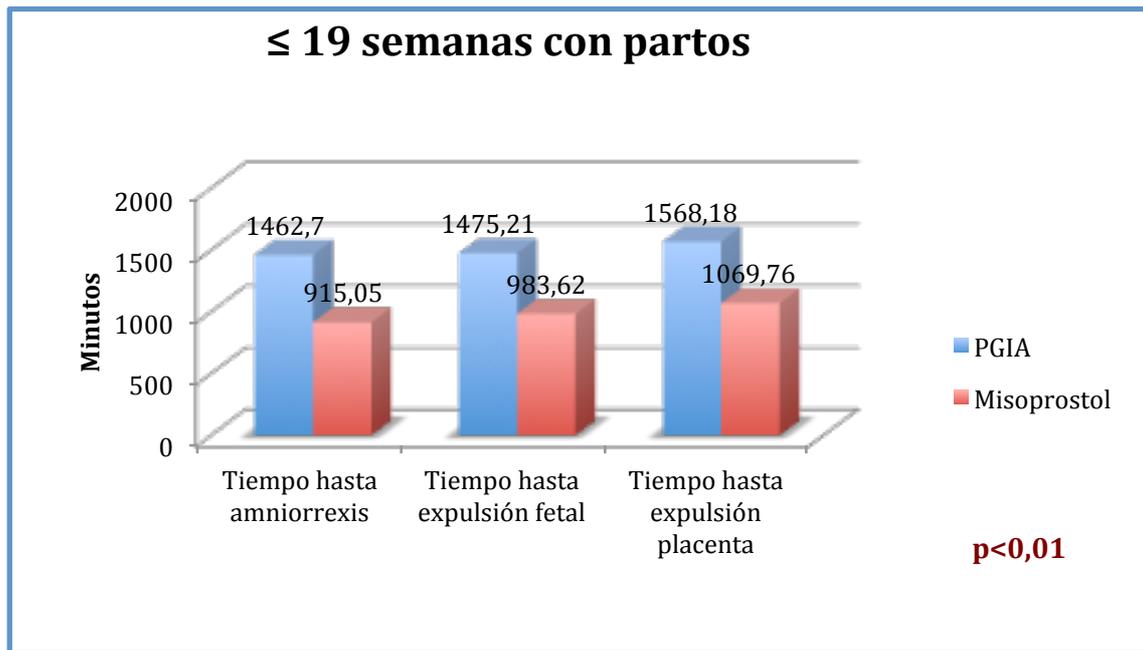


Figura 47. Diferencias en los tiempos medios entre tratamientos en gestantes de ≤19 semanas con partos.

≤19 SEMANAS CON PARTOS					
	PGIA (N=33)		Misoprostol (N=21)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	P
Hasta amniorrexis	1462,70	567,358	915,05	786,907	0,004
Hasta expulsión fetal	1475,21	565,107	983,62	769,856	0,009
Hasta expulsión placenta	1568,18	576,141	1069,76	772,200	0,009
Desde amniorrexis a expulsión fetal	12,52	31,840	68,57	314,234	0,311
Desde amniorrexis a expulsión placenta	105,48	145,363	154,71	340,705	0,466
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	92,97	142,795	86,14	129,544	0,860

Tabla 33. Tiempos medios entre tratamientos en pacientes de ≤19 semanas con partos.

Cuando analizamos el grupo de **gestantes de >19 semanas que no habían parido previamente**, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en los tiempos hasta la amniorrexis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta, con menores tiempos en el grupo de misoprostol comparado con el de PGIA, como se describe en la figura 48 y en la tabla 34.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta, en gestantes de >19 semanas sin partos, al comparar ambos grupos de tratamiento, tal como se describe en la tabla 34.



Figura 48. Diferencia en los tiempos medios entre tratamientos en pacientes de >19 semanas sin partos.

>19 SEMANAS SIN PARTOS					
	PGIA (N=25)		Misoprostol (N=22)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	P
Hasta amniorrexis	1538,40	645,070	1107,91	704,412	0,035
Hasta expulsión fetal	1540,00	653,650	1116,32	703,399	0,038
Hasta expulsión placenta	1614,36	675,983	1180,09	715,215	0,038
Desde amniorrexis a expulsión fetal	1,60	7,030	8,41	28,510	0,254
Desde amniorrexis a expulsión placenta	75,96	128,496	72,18	73,662	0,904
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	74,36	127,987	63,77	71,156	0,733

Tabla 34. Tiempos medios entre tratamientos en pacientes de >19 semanas sin partos.

Cuando analizamos el grupo de **gestantes de >19 semanas que habían parido previamente**, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en los tiempos hasta la amniorrexis, hasta la expulsión fetal y hasta la expulsión de la placenta, con menores tiempos en el grupo de misoprostol comparado con el de PGIA, como se describe en la figura 49 y en la tabla 35.

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta, en gestantes de >19 semanas que habían parido previamente al comparar ambos métodos de tratamiento, tal como se describe en la tabla 35.

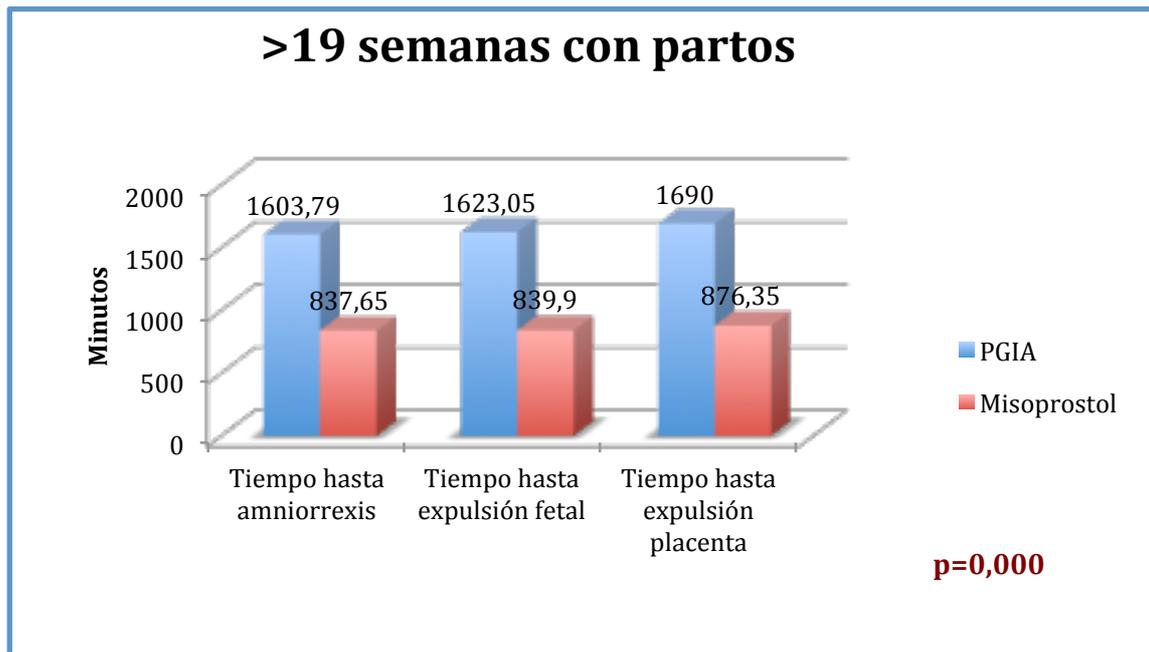


Figura 49. Diferencia de los tiempos medios entre tratamientos en pacientes de >19 semanas con partos.

	>19 SEMANAS CON PARTOS				p
	PGIA (N=39)		Misoprostol (N=20)		
Tiempo (minutos)	Media	σ	Media	σ	
Hasta amniorrexis	1603,79	752,103	837,65	482,816	0,000
Hasta expulsión fetal	1623,05	751,083	839,90	490,161	0,000
Hasta expulsión placenta	1690,00	761,242	876,35	513,424	0,000
Desde amniorrexis a expulsión fetal	19,26	88,014	2,25	10,062	0,395
Desde amniorrexis a expulsión placenta	86,21	155,910	38,70	56,667	0,194
Desde expulsión fetal a expulsión placenta	66,95	115,736	36,45	53,444	0,269

Tabla 35. Tiempos medios entre tratamientos en pacientes de >19 semanas con partos.

2. NECESIDAD DE LEGRADO UTERINO EVACUADOR

Encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en la necesidad de realización de legrado uterino evacuador según el método utilizado. Hubo mayor porcentaje de legrados para las PGIA que para el misoprostol (72,7% vs 54,3%), como se muestra en la figura 50 y en la tabla 36.

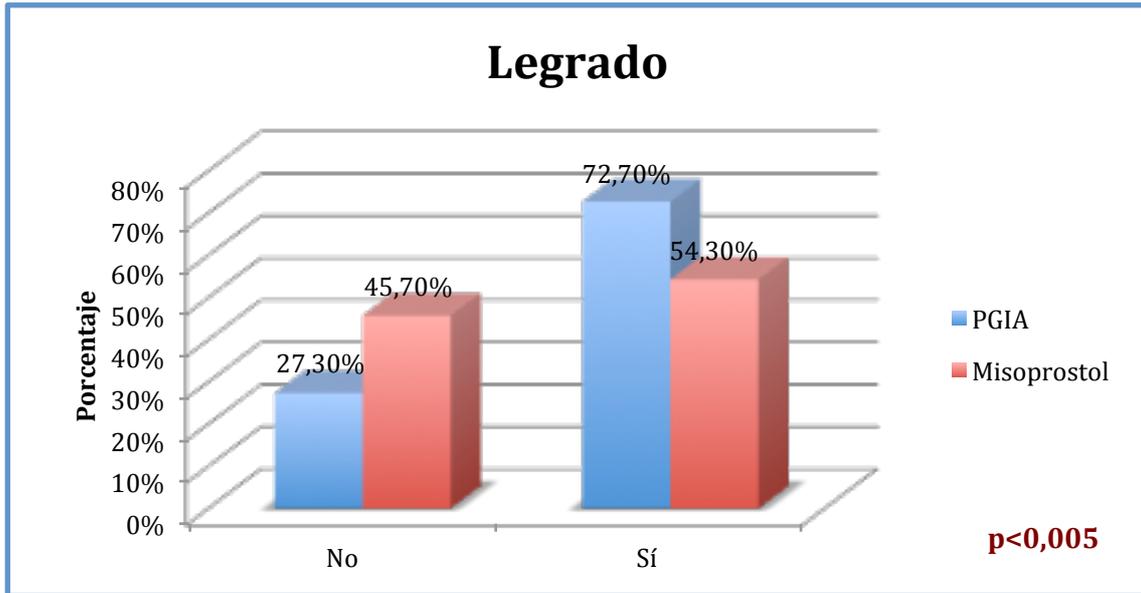


Fig. 50. Necesidad de legrado uterino evacuador entre tratamientos.

Legrado	PGIA (N=121)		Misoprostol (N=105)		P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	33	27,3	48	45,7	0,004
Sí	88	72,7	57	54,3	

Tabla 36. Necesidad de legrado uterino entre tratamientos.

2.1. NECESIDAD DE LEGRADO UTERINO EVACUADOR EN FUNCIÓN DE LA EG

No hubo **diferencias** estadísticamente significativas en la necesidad de realización de legrado uterino evacuador entre gestantes de ≤ 19 semanas y gestantes de >19 semanas, como se refleja en la figura 51 y en la tabla 37.

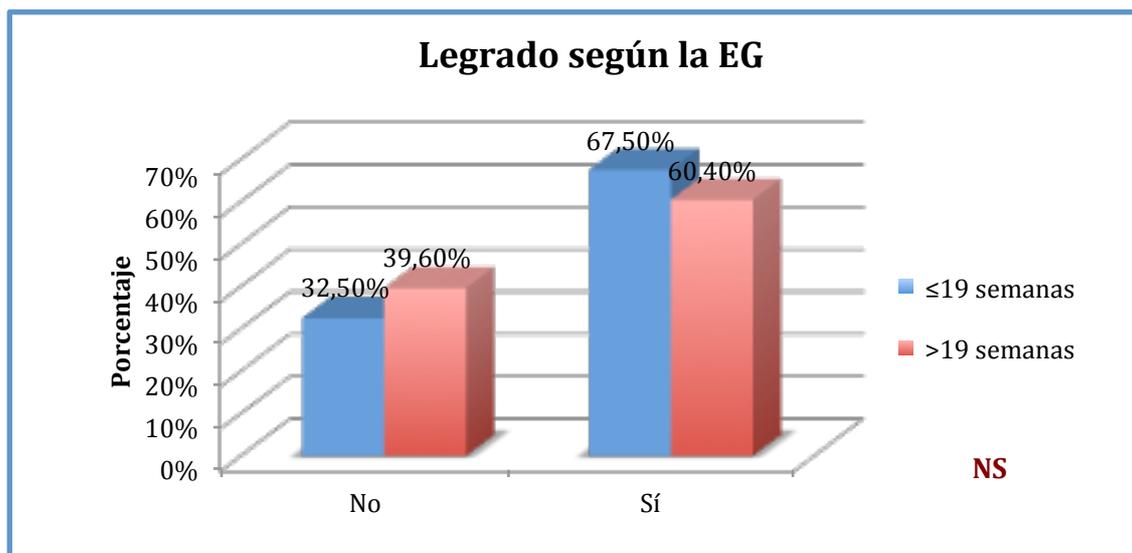


Fig. 51. Necesidad de legrado uterino en función de la EG.

Legrado	≤19 semanas (N=120)		>19 semanas (N=106)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	39	32,5	42	39,6	0,265
Sí	81	67,5	64	60,4	

Tabla 37. Necesidad de legrado uterino en función de la EG.

Cuando analizamos la necesidad de realización de legrado uterino evacuador en el grupo de las PGIA en función de la EG, encontramos diferencias estadísticamente significativas, con mayor realización de legrado uterino en gestantes de ≤ 19 semanas que en las de >19 semanas, como se muestra en la figura 52 y en la tabla 38.

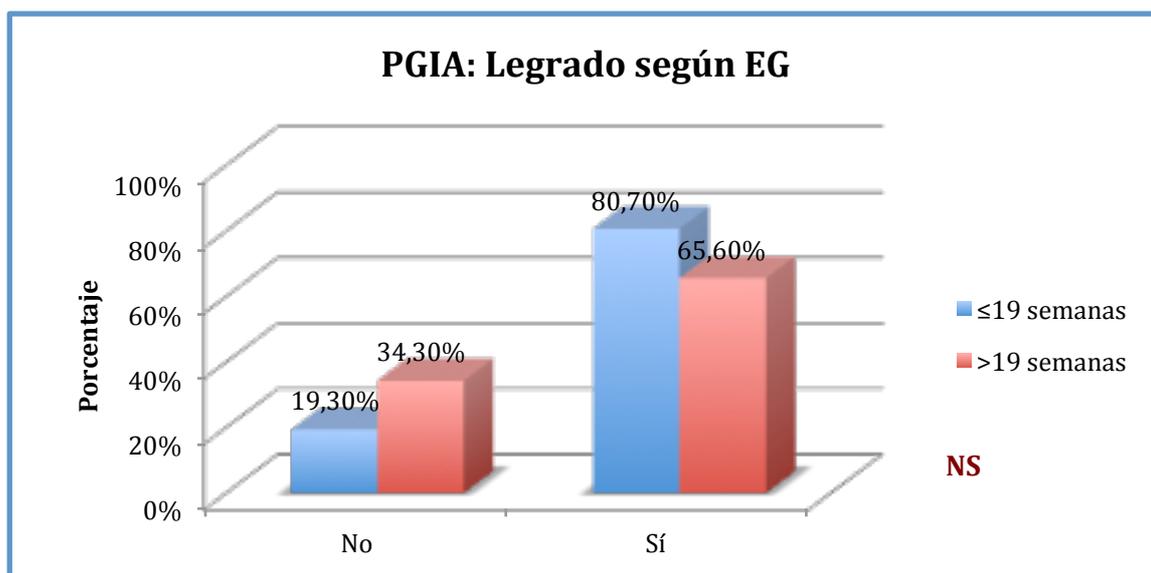


Fig 52. Necesidad de legrado uterino en las PGIA, según la EG.

	PGIA				p
	≤ 19 semanas (N=57)		>19 semanas (N=64)		
Legrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	11	19,3	22	34,3	0,063
Sí	46	80,7	42	65,6	

Tabla 38. Necesidad de legrado uterino en las PGIA, según la EG.

Cuando analizamos la necesidad de realización de legrado uterino evacuador en el grupo de misoprostol en función de la EG, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre gestantes de ≤ 19 semanas y gestantes de >19 semanas, como se muestra en la figura 53 y en la tabla 39.

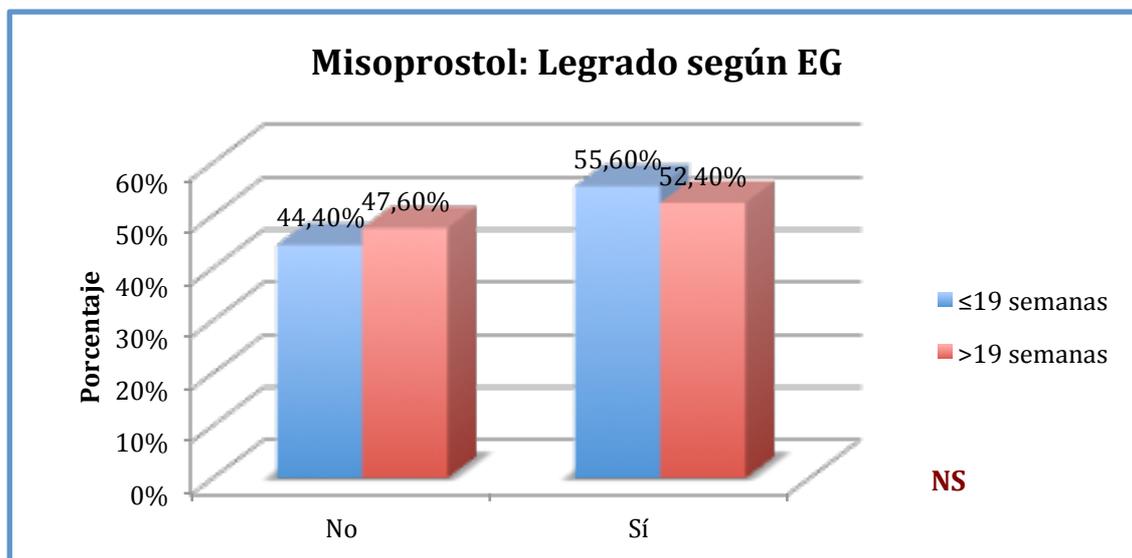


Fig 53. Necesidad de legrado en el misoprostol, según la EG.

MISOPROSTOL						
		≤19 semanas (N=63)		>19 semanas (N=42)		
Legrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	p	
No	28	44,4	20	47,6	0,749	
Sí	35	55,6	22	52,4		

Tabla 39. Necesidad de legrado uterino evacuador en el grupo de misoprostol vaginal, según la EG.

2.2. NECESIDAD DE LEGRADO UTERINO EVACUADOR EN FUNCIÓN DE LA PARIDAD

No hubo **diferencias** estadísticamente significativas en la necesidad de realización de legrado uterino evacuador entre gestantes de que no habían parido previamente y las que tenían partos previos, como se describe en la figura 54 y en la tabla 40.

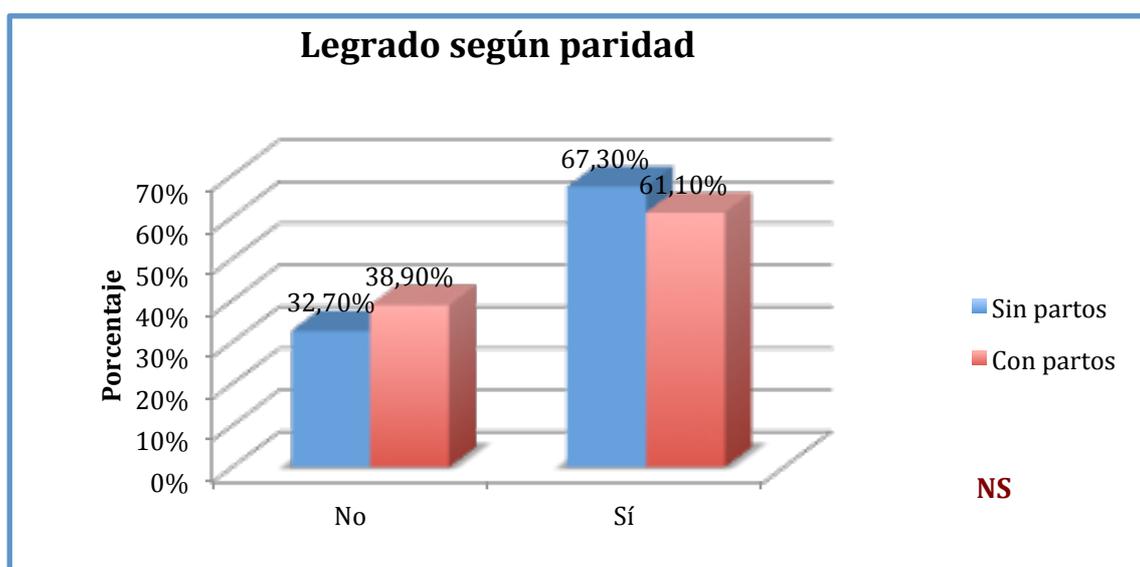


Fig. 54. Necesidad de legrado según la paridad (con/sin partos previos).

Legrado	Sin partos (N=113)		Con partos (N=113)		P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	37	32,7	44	38,9	0,332
Sí	76	67,3	69	61,1	

Tabla 40. Necesidad de legrado según la paridad.

Cuando analizamos la necesidad de realización de legrado uterino evacuador en el grupo de las PGIA en función de la paridad, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre gestantes que habían parido previamente y las que no, como se refleja en la figura 55 y en la tabla 41.

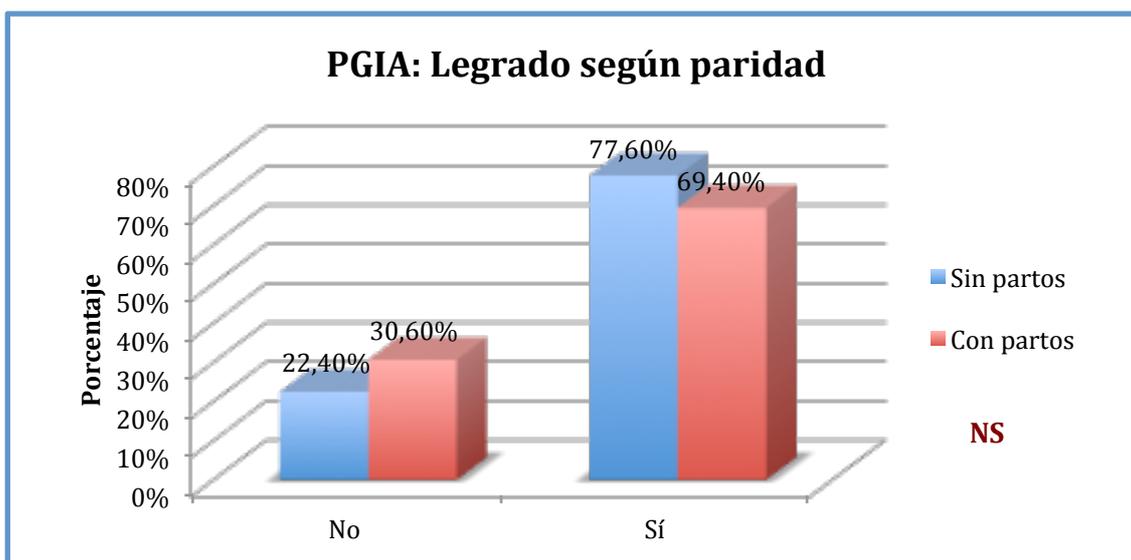


Fig 55. Necesidad de legrado en las PGIA, según la paridad.

	PGIA				P
	Sin partos (N=49)		Con partos (N=72)		
Legrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	11	22,4	22	30,6	0,326
Sí	38	77,6	50	69,4	

Tabla 41. Necesidad de legrado en las PGIA, según la paridad.

Cuando analizamos la necesidad de realización de legrado uterino evacuador en el **grupo de misoprostol en función de la paridad**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre gestantes que habían parido previamente y las que no, como se refleja en la figura 56 y en la tabla 42.

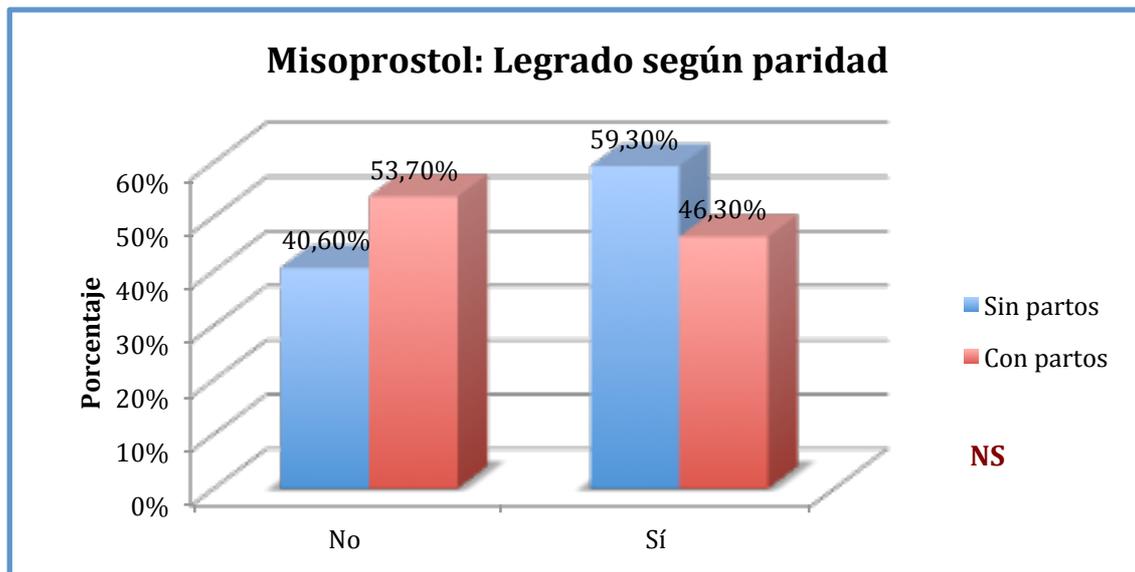


Fig. 56. Necesidad de legrado en el misoprostol, según la paridad.

	Misoprostol				P
	Sin partos (N=64)		Con partos (N=41)		
Legrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	26	40,6	22	53,7	0,191
Sí	38	59,3	19	46,3	

Tabla 42. Necesidad de legrado en el misoprostol, según la paridad.

3. SANGRADO

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sangrado entre el grupo de PGIA y el grupo de misoprostol vaginal, como se refleja en la figura 57 y en la tabla 43.

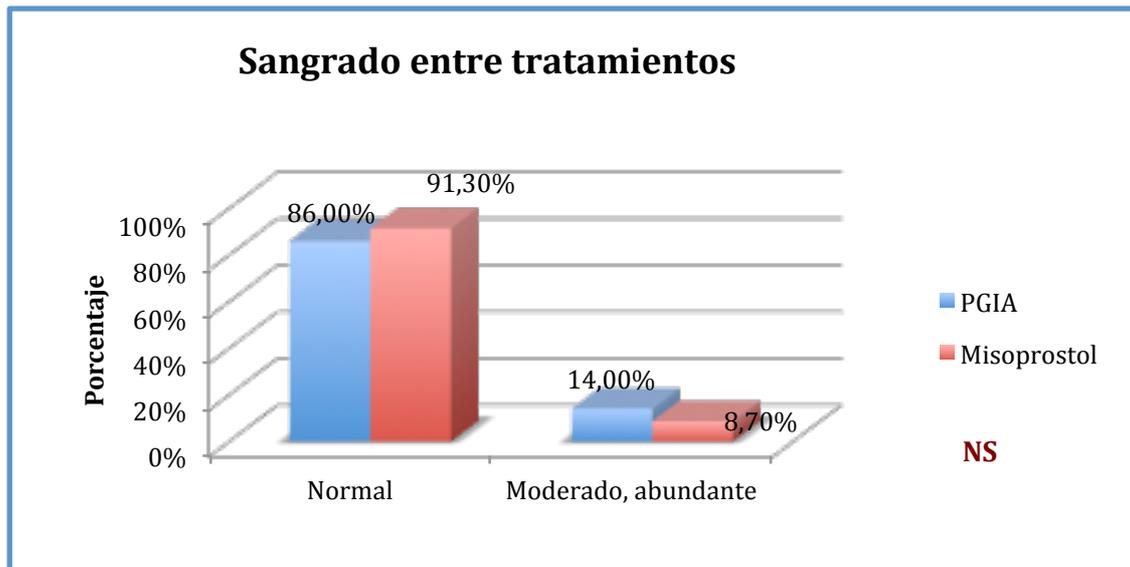


Fig. 57. Sangrado entre tratamientos.

Sangrado	PGIA (N=121)		Misoprostol (N=104)		P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	104	86	95	91,3	0,207
Moderado, abundante	17	14	9	8,7	

Tabla 43. Sangrado entre tratamiento.

3.1. SANGRADO EN FUNCIÓN DE LA EG

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sangrado entre gestantes de ≤ 19 semanas y gestantes de >19 semanas, como se refleja en la figura 58 y en la tabla 44.

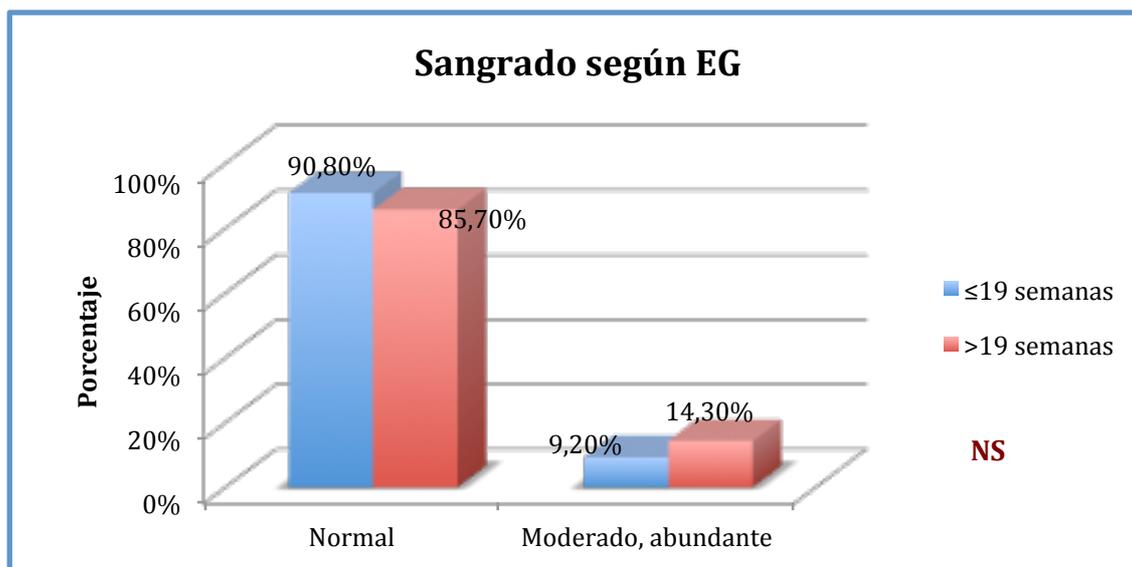


Fig. 58. Sangrado según la edad gestacional.

Sangrado	≤19 semanas (N=120)		>19 semanas (N=105)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	109	90,8	90	85,7	0,231
Moderado, abundante	11	9,2	15	14,3	

Tabla 44. Sangrado según la edad gestacional.

Cuando analizamos el sangrado en el **grupo de las PGIA entre gestantes de ≤ 19 semanas y gestantes de >19 semanas**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, como se refleja en la figura 59 y en la tabla 45.

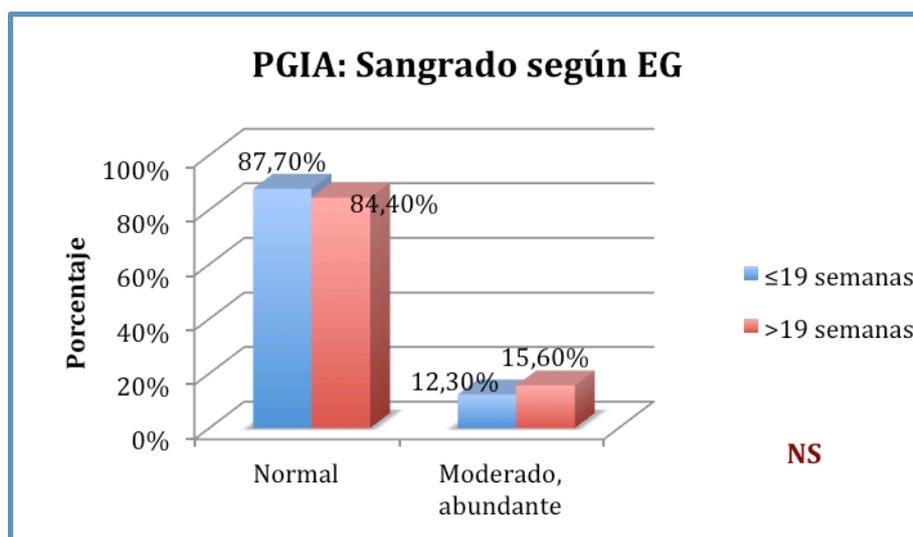


Fig. 59. Sangrado en el grupo de las PGIA, según la EG.

	PGIA				p
	≤19 semanas (N=57)		>19 semanas (N=64)		
Sangrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	50	87,7	54	84,4	0,597
Moderado, abundante	7	12,3	10	15,6	

Tabla 45. Sangrado en el grupo de las PGIA, según la EG.

Cuando analizamos el sangrado en el **grupo de misoprostol entre gestantes de ≤ 19 semanas y gestantes de >19 semanas**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, como se refleja en la figura 60 y en la tabla 46.

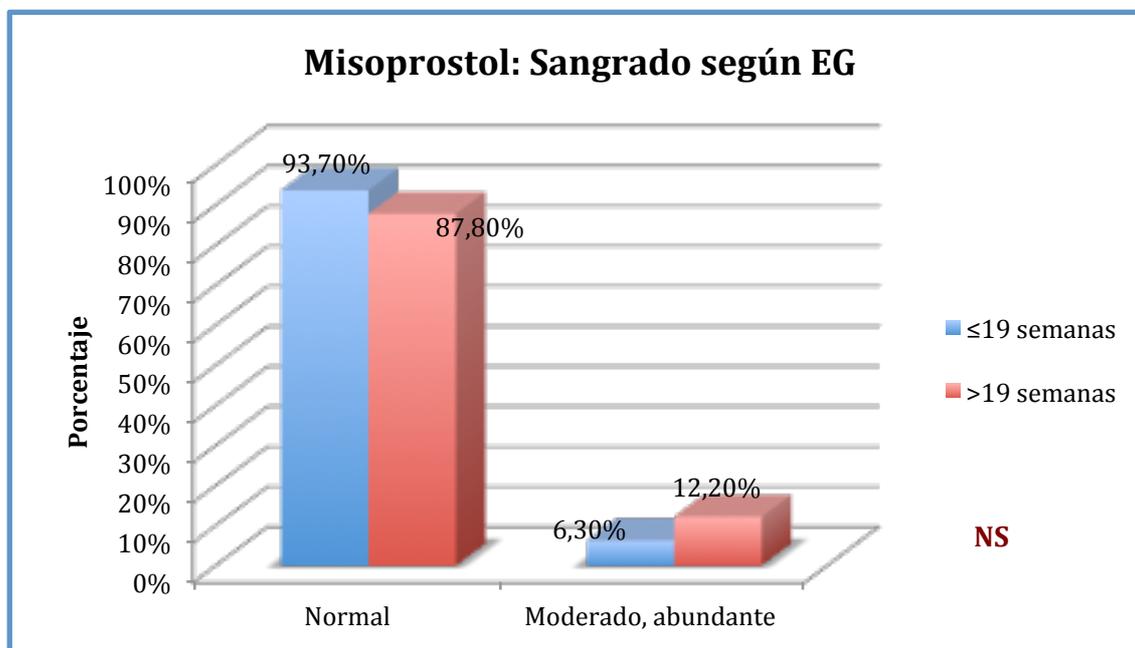


Fig. 60. Sangrado en el grupo del misoprostol, según la EG.

	Misoprostol				p
	≤ 19 semanas (N=63)		>19 semanas (N=41)		
Sangrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	59	93,7	36	87,8	0,300
Moderado, abundante	4	6,3	5	12,2	

Tabla 46. Sangrado en el grupo del misoprostol, según la EG.

3.2. SANGRADO EN FUNCIÓN DE LA PARIDAD

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sangrado entre gestantes sin partos previos y gestantes que habían parido previamente, como se describe en la figura 61 y en la tabla 47.

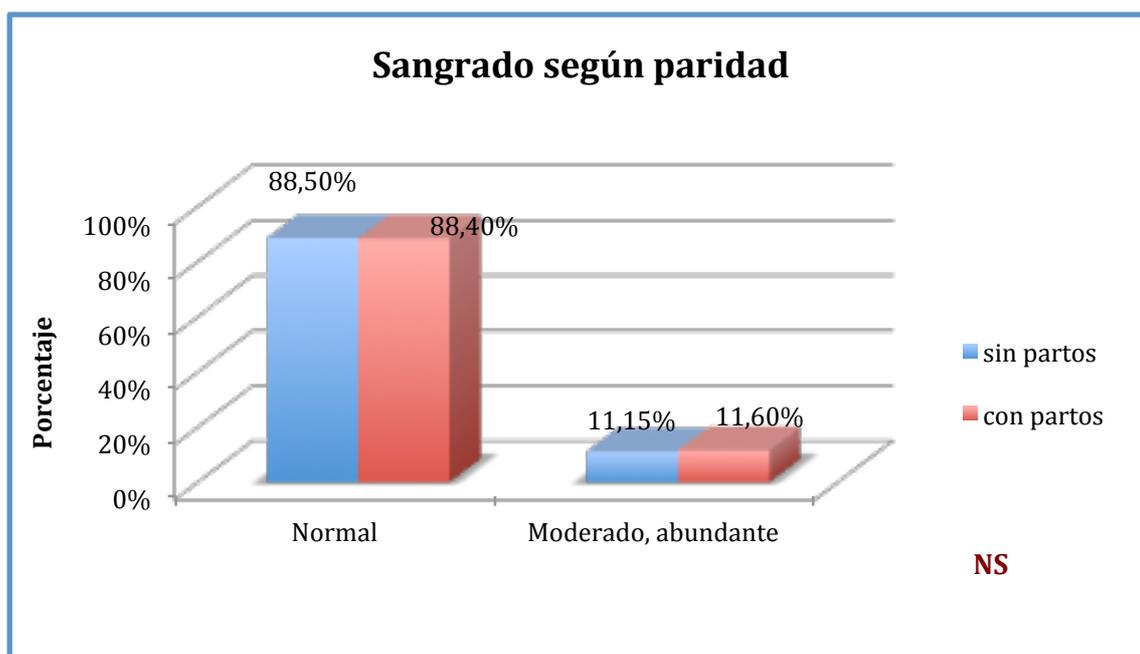


Fig. 61. Sangrado según la paridad.

Sangrado	Sin partos (N=113)		Con partos (N=112)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	100	88,5	99	88,4	0,981
Moderado, abundante	13	11,15	13	11,6	

Tabla 47. Sangrado según la paridad.

Cuando analizamos el sangrado en el **grupo de las PGIA entre gestantes sin partos y gestantes con partos previos**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, como se refleja en la figura 62 y en la tabla 48.

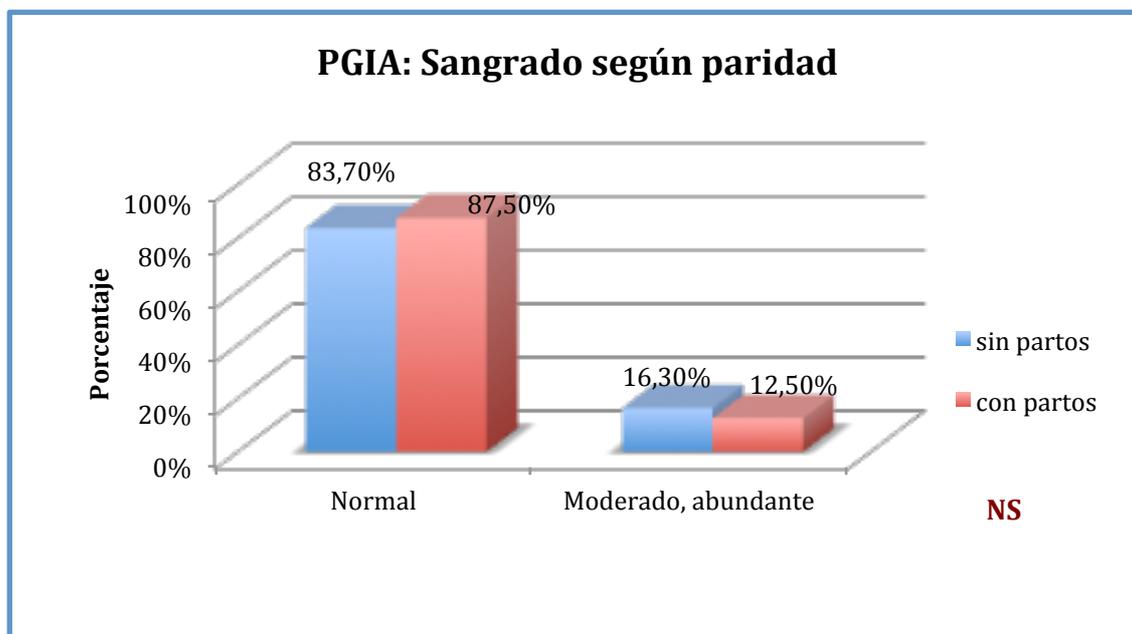


Fig. 62. Sangrado en el grupo de las PGIA, en función de la paridad.

Sangrado	PGIA				p
	Sin partos (N=49)		Con partos (N=72)		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	41	83,7	63	87,5	0,552
Moderado, abundante	8	16,3	9	12,5	

Tabla 48. Sangrado en el grupo de las PGIA, en función de la paridad.

Cuando analizamos el sangrado en el **grupo del misoprostol vaginal entre gestantes sin partos y gestantes con partos previos**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, como se refleja en la figura 63 y en la tabla 49.

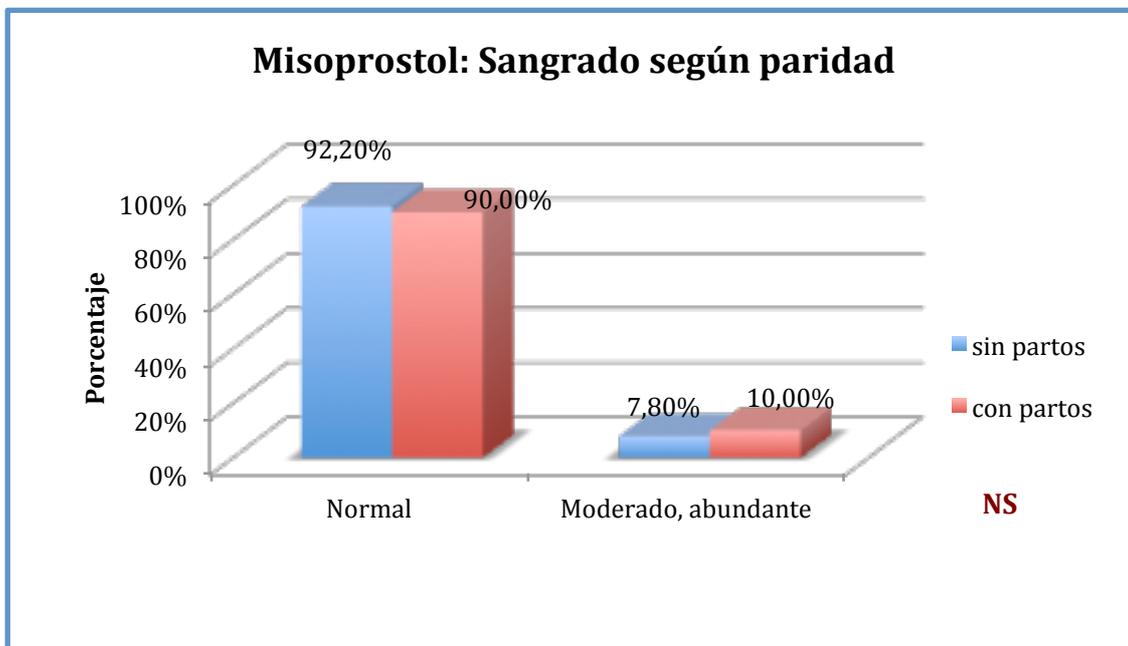


Fig. 63. Sangrado en el grupo del misoprostol, según la paridad.

	Misoprostol				p
	Sin partos (N=64)		Con partos (N=40)		
Sangrado	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Normal	59	92,2	36	90	0,699
Moderado, abundante	5	7,8	4	10	

Tabla 49. Sangrado en el grupo del misoprostol, según la paridad.

3.3. NIVELES DE HEMOGLOBINA (Hb) Y HEMATOCRITO (HTO)

Se realizó determinación inicial de los niveles de Hb y HTO en 225 pacientes. En aquellas en las que el sangrado fue etiquetado de abundante, o bien cuando alguna situación clínica así lo precisara se realizó además determinación de los mismos tras la evacuación uterina (de feto y/o placenta).

En la tabla 50 se describen los valores de Hb y HTO previo y posterior a los tratamientos.

	N	Media	Rango	σ
Hb previa (g/dl)	225	12,042	7,8-15,5	1,1046
Hb posterior (g/dl)	38	10,24	7-13	1,545
HTO previo (%)	225	35,165	24,8-43,4	3,1947
HTO posterior (%)	37	29,82	21-39	4,655

Tabla 50. Valores de Hb y HTO previo y posterior a los tratamientos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hb y HTO entre tratamientos, como se describe en las figura 64 y 65 y en la tabla 51.

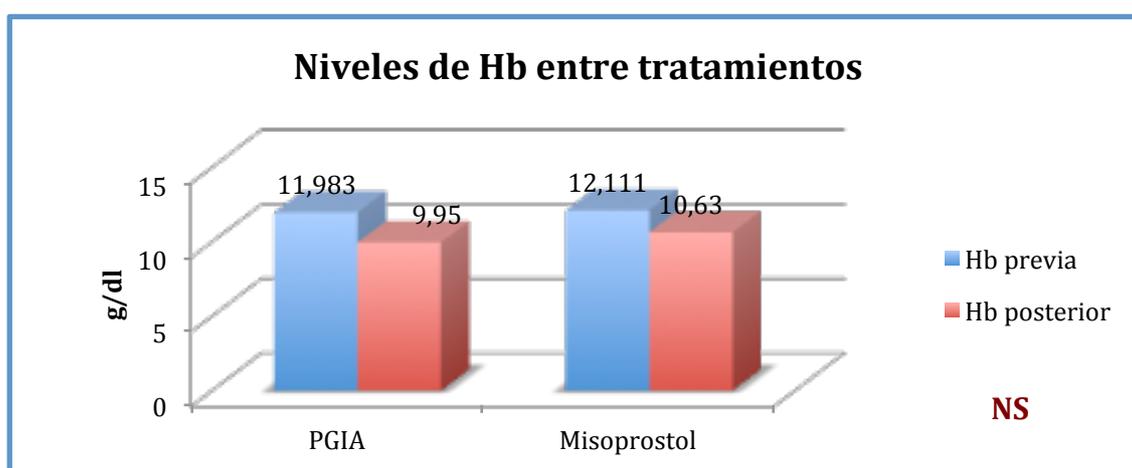


Fig. 64. Niveles de Hb entre tratamientos.

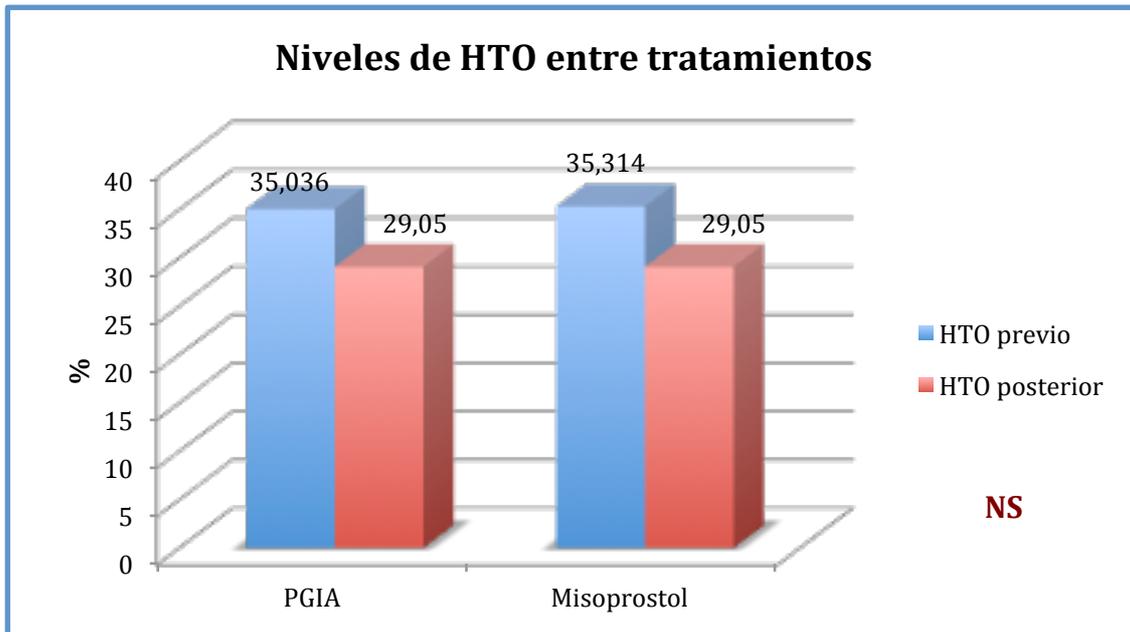


Fig. 65. Niveles de HTO entre tratamientos.

	PGIA (N=121)		Misoprostol (N=104)		p
	Media	σ	Media	σ	
Hb previa (g/dl)	11,983	1,0299	12,111	1,1869	0,99
Hb posterior (g/dl)	9,95	1,531	10,63	1,526	
HTO previo (%)	35,036	2,9822	35,314	3,4340	
HTO posterior (%)	29,05	4,796	29,05	4,796	

Tabla 51. Valores de Hb y HTO entre tratamientos.

4. EFECTOS SECUNDARIOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de efectos secundarios entre el grupo de PGIA y el grupo de misoprostol vaginal, como se refleja en la figura 66 y en la tabla 52.

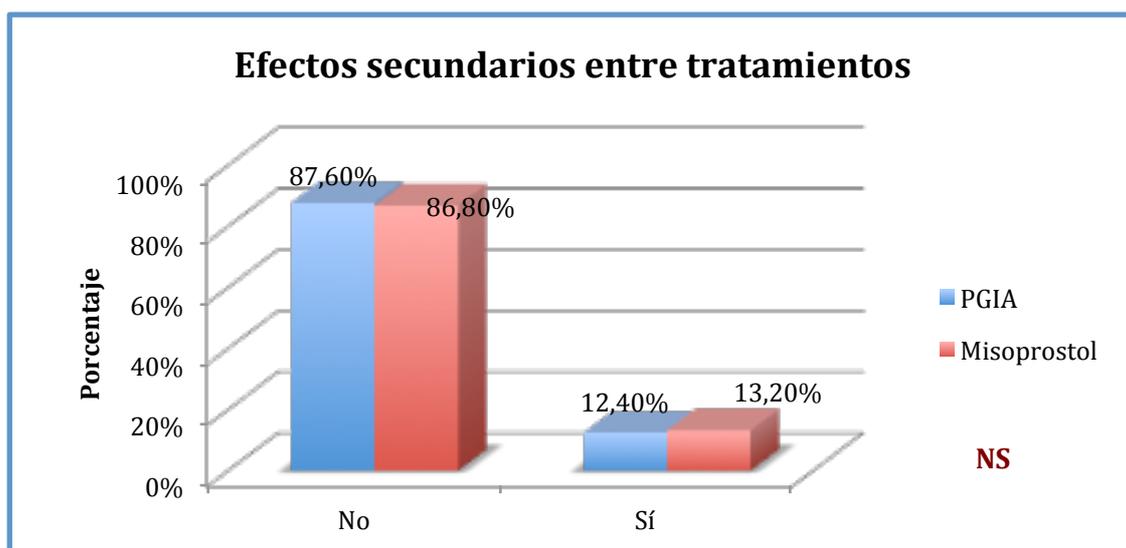


Fig. 66. Efectos secundarios entre tratamientos

Efectos secundarios	PGIA (N=121)		Misoprostol (N=105)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	106	87,6	91	86,7	0,391
Náuseas, vómitos	11	9,1	9	8,6	
Diarreas	1	0,8	4	3,8	
Hipotensión	3	2,5	-	-	
Fiebre	-	-	1	0,9	

Tabla 52. Efectos secundarios entre tratamientos.

4.1. EFECTOS SECUNDARIOS EN FUNCIÓN DE LA EG

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de efectos secundarios entre gestantes de ≤ 19 semanas y gestantes de >19 semanas, como se refleja en la figura 67 y en la tabla 53.

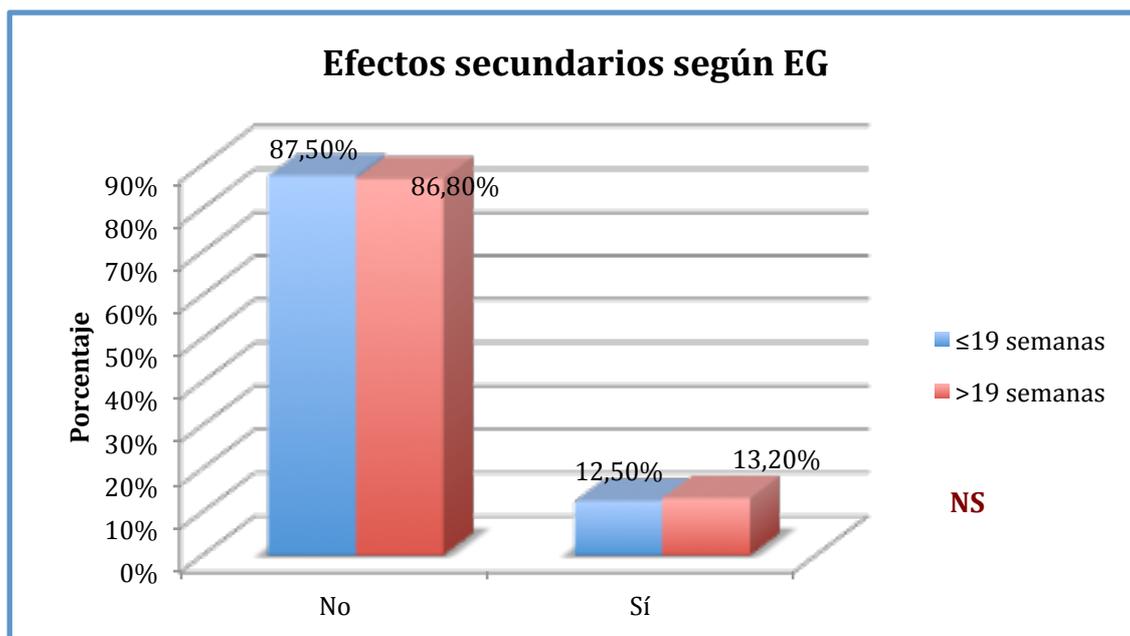


Fig. 67. Efectos secundarios según EG.

Efectos secundarios	≤19 semanas (N=120)		>19 semanas (N=106)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	105	87,5	92	86,8	0,780
Náuseas, vómitos	11	9,1	9	8,5	
Diarreas	2	1,7	3	2,9	
Hipotensión	2	1,7	1	0,9	
Fiebre	-	-	1	0,9	

Tabla 53. Efectos secundarios según la edad gestacional.

4.2. EFECTOS SECUNDARIOS EN FUNCIÓN DE LA PARIDAD

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de efectos secundarios entre gestantes sin partos y gestantes con partos previos, como se refleja en la figura 68 y en la tabla 54.

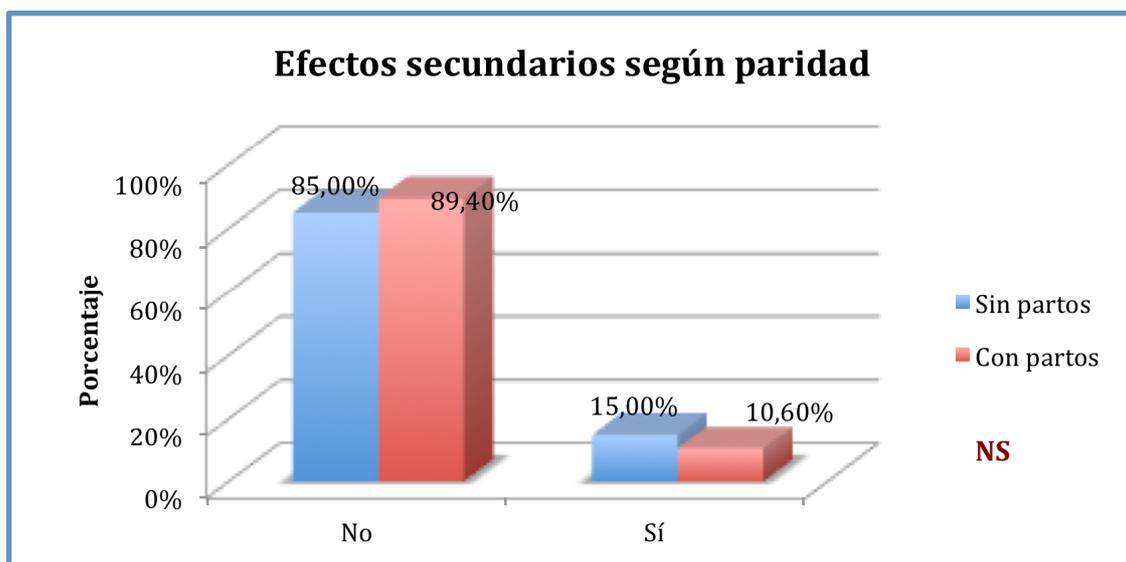


Fig. 68. Efectos secundarios en función de la paridad.

Efectos secundarios	SIN PARTOS (N=113)		CON PARTOS (N=113)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
No	96	85,0	101	89,4	0,316
Náuseas, vómitos	12	10,6	8	7,1	
Diarreas	4	3,5	1	0,9	
Hipotensión	-	-	3	2,6	
Fiebre	1	0,9	-	-	

Tabla 54. Sangrado según la edad gestacional.

5. TANDAS DE TRATAMIENTO Y DOSIS DE MEDICACIÓN

En el grupo de 1 misoprostol vaginal precisaron de la administración de una segunda tanda de tratamiento el 12,4% de las pacientes. El 87,6% precisó una sola administración (Fig. 69).

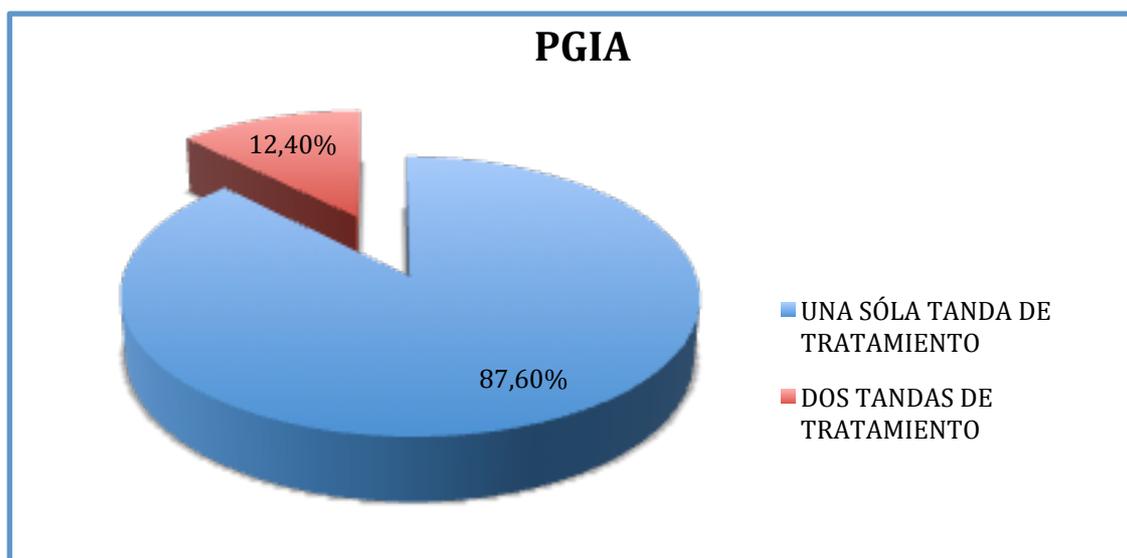


Fig. 69. Tandas de tratamiento para las PGIA.

En relación con el número de dosis de misoprostol administradas se especifican en la tabla 61. En el 68,6% recibieron ≤ 5 dosis y en el 31,4% >5 dosis, como se muestra en la fig. 70 y en la tabla 55.

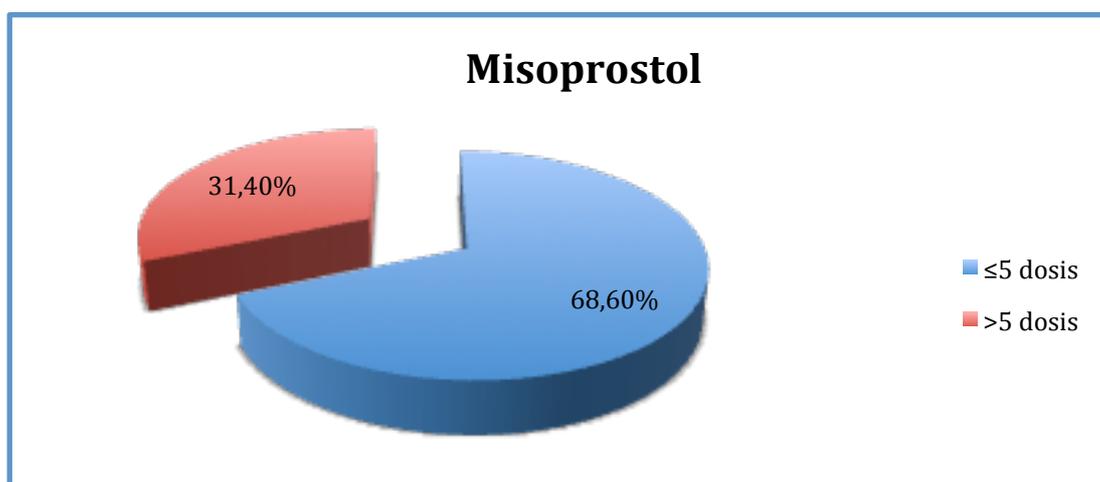


Fig. 70. Dosis de misoprostol.

Dosis misoprostol (N=105)		
Dosis	Frecuencia	%
1	4	3,8
2	19	18,1
3	20	19
4	13	12,4
5	16	15,2
6	13	12,4
7	2	1,9
8	2	1,9
9	4	3,8
10	4	3,8
11	4	3,8
12	3	2,9
13	1	1,0

Tabla 55. Dosis de misoprostol

DISCUSIÓN

Los abortos en el segundo trimestre de la gestación constituyen del 10-15% de los abortos provocados en todo el mundo⁷⁴, siendo además responsables de las dos terceras partes de las complicaciones graves relacionadas con el aborto^{75 76}.

Actualmente, los programas de cribado prenatal y las grandes mejoras en las técnicas de imagen por ultrasonografía nos permiten el diagnóstico cada vez más precoz de las anomalías fetales. Sin embargo, muchas cromosomopatías y anomalías estructurales fetales no se detectan hasta la segunda mitad de la gestación⁷⁷. Todo ello hace que las técnicas de evacuación uterina en el segundo trimestre de la gestación sean un tema de actual relevancia.

Se ha evolucionado mucho en los últimos 20 años en relación con este tema, pero aún no existe un consenso en cuanto al mejor procedimiento a utilizar, la medicación, la dosis o su forma de administración.

En la última revisión de la Cochrane de 2011 sobre los diferentes métodos de evacuación uterina en el segundo trimestre de la gestación, se señala la importancia de desarrollar un método médico estandarizado para las mujeres que solicitan el aborto en el segundo trimestre de la gestación⁷⁸. En dicha revisión se incluyeron 36 ensayos controlados aleatorios. Los estudios incluidos analizaron diversos agentes y métodos de administración para la interrupción del embarazo que se agruparon en 28 comparaciones.

Las comparaciones aleatorias incluidas en la revisión de la Cochrane de 2011, demuestran que el misoprostol es el análogo de prostaglandina preferido. Señalan que es tan o más eficaz que otras prostaglandinas estudiadas y que tiene ventajas farmacológicas, como mejor estabilidad al calor y múltiples vías de administración.

En ámbitos donde las prostaglandinas no están disponibles para el aborto médico en el segundo trimestre, sería necesario plantear otras opciones terapéuticas con menores riesgos y más eficientes. Así ocurre en muchos países subdesarrollados o en vías de desarrollo.

En el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias veníamos utilizando un método de evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de la gestación de desarrollo propio. Este método consistía en la maduración del cuello uterino con tallos de laminaria y gel de PGE2 intracervicales, seguido de la administración de prostaglandinas intraamnióticas (PGIA), entre 9 y 12 horas más tarde. Se trata de una combinación novedosa, ya que no existe ningún estudio publicado hasta la fecha en el que se analice esta pauta de tratamiento de forma combinada, utilizando tallos de laminaria con gel de PGE2 para la maduración previa del cuello.

Una vez que implementamos este método, comenzamos a recoger de forma prospectiva todos los casos para realizar un estudio de resultados. Desde el principio, observamos que el procedimiento tenía el inconveniente de que era operador dependiente y requería de un obstetra experimentado para su realización. Por ello, decidimos introducir en la práctica clínica una técnica que empezaba a estandarizarse en la literatura como era el misoprostol vaginal, método de aplicación más sencilla y más fácilmente reproducible. De esta forma dispusimos de un segundo brazo para el estudio de la población sometida a la interrupción del embarazo a partir del segundo trimestre. Con el desarrollo de este trabajo nos propusimos evaluar los resultados de ambos métodos de tratamiento.

Para poder comparar la eficacia de ambas técnicas seleccionamos una serie de *variables temporales*, como son el tiempo hasta la expulsión fetal y el tiempo hasta la expulsión de la placenta. Estas variables temporales se encuentran recogidas en la mayoría de las publicaciones de la literatura que aborda este tema y, por lo tanto, son las principales de que disponemos para poder comparar nuestros resultados con los distintos grupos de trabajo. Además de estas variables y, para comparar mejor la eficacia de ambos métodos, nos pareció oportuno estudiar otras variables temporales, como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la amniorraxis espontánea, el tiempo desde la amniorraxis espontánea hasta la expulsión fetal, el tiempo desde la amniorraxis espontánea hasta la expulsión de la placenta y el tiempo desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta.

En nuestro estudio, en el grupo de las PGIA previa maduración cervical con tallos de laminaria y gel de PGE2 intracervicales, el tiempo obtenido hasta la expulsión fetal fue de 25,51 horas y el tiempo hasta la expulsión de la placenta fue de 26,76 horas. Para el grupo del misoprostol vaginal, el tiempo hasta la expulsión fetal fue de 17,96 h. y el tiempo hasta la expulsión de la placenta fue de 18,88 h.

La combinación de PGIA, previa maduración cervical con tallos de laminaria y gel de PGE2 intracervicales, no está descrita en la literatura, por lo que no podemos comparar nuestros resultados en este grupo con otros estudios que hayan utilizado un método igual. Sin embargo, el uso de misoprostol para la evacuación uterina en el segundo trimestre de la gestación está más ampliamente estudiado, aunque su dosis, forma e intervalo de administración puede variar en la literatura publicada.

Su y col. en 2005, compararon las *PGIA* con el *misoprostol vía vaginal* para la terminación de la gestación en el segundo trimestre del embarazo⁷⁹. Realizaron un estudio prospectivo randomizado en el que incluyeron 130 gestantes entre 12 y 24 semanas. La pauta de administración de misoprostol fue de 400 mcg. cada 3 horas con un máximo de 5 dosis en 12 horas, y la PGIA utilizada fue del grupo F2 α (Carboprost 1,5 mg.). Estudiaron los tiempos desde el inicio del tratamiento hasta la expulsión fetal y los efectos adversos. Encontraron tiempos más cortos en el misoprostol (16,2 h vs 20,8 h), principalmente en mujeres multíparas (13,1 h vs 18,3 h) y en gestaciones <19 semanas (14,6 h vs 20,2 h). Hubo más incidencia de fiebre y escalofríos para el misoprostol vaginal. No encontraron diferencias en cuanto a las tasas de aborto completo (de feto y placenta), la necesidad de evacuación quirúrgica, náuseas, vómitos o diarreas.

Akoury y col. en 2004, compararon tres métodos de tratamiento: *PGIA*F2 α seguido de tallos de laminaria y oxitocina tras 4 horas; *misoprostol vaginal* (400 mcg. cada 4 horas); y *misoprostol oral*⁸⁰. En este estudio participaron 211 gestantes en el segundo trimestre del embarazo. Estudiaron la eficacia para conseguir la evacuación uterina completa (incluida la placenta) y la incidencia de complicaciones. No encontraron diferencias en cuanto a complicaciones. Encontraron mayores tiempos para misoprostol oral en relación con misoprostol vaginal y PGIA (30,5h vs 18,4h vs 20,9h).

No encontraron diferencias en los tiempos hasta la expulsión de la placenta entre misoprostol vaginal y PGIA.

B Paz en 2002, comparó *PGIA y misoprostol vaginal* previa aplicación de *tallos de laminaria* 18 horas antes, en ambos casos⁸¹. Estudiaron 50 mujeres randomizadas a cada grupo, con gestaciones en el segundo trimestre. La dosis de misoprostol vaginal utilizada fue de 200 mcg. cada 12 horas, hasta un máximo de 4 dosis. La prostaglandina utilizada fue la $PGF2\alpha$. El tiempo de inducción de aborto fue de 13,6 h. en el grupo del misoprostol y 10,7 h. en el de las $PGF2\alpha$. Encontraron que el misoprostol era más efectivo y menos doloroso cuando se colocaba un tallo de laminaria previo en comparación con las PGIA.

John K. Jain y col. en 1999, compararon el uso de *misoprostol vaginal* (200 mcg. cada 12 horas) *con y sin tallos de laminaria* para aborto inducido en la segunda mitad del embarazo⁸². Incluyeron 68 gestantes en el segundo trimestre del embarazo y encontraron, al contrario que B. Paz en 2002, que la utilización de tallos de laminaria no mejoraba el efecto abortivo del misoprostol. Los tiempos hasta la expulsión fetal fueron de 15,7 h. para el grupo de misoprostol sólo y de 17,4 h. para el grupo de misoprostol previa preparación cervical con tallos de laminaria.

J.E. Jackson y col., en 2006, evaluaron si el uso de *tallos de laminaria* aumentaba el riesgo de complicaciones posteriores al aborto para gestantes en el segundo trimestre del embarazo⁸³. Se incluyeron 317 mujeres y encontraron que el uso de tallos de laminaria no incrementaba el riesgo de complicaciones severas en siguientes embarazos.

Perry y col. en 1999, compararon *PGIA $F2\alpha$ con misoprostol vaginal* (400 mcg. cada 12 horas) en la evacuación uterina en el segundo trimestre de la gestación⁸⁴. Aplicaron tallos de laminaria tras la administración de la medicación en ambos grupos, que retiraron 12 horas más tarde. Estudiaron 51 gestantes y encontraron menores tiempos en las PGIA que en el misoprostol (17,5 h vs 22,3 h), pero no fue estadísticamente significativo. La consecución de aborto completo y la incidencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos.

Como hemos comprobado en la literatura, no existe una metodología homogénea para la evacuación uterina del segundo y tercer trimestre de la gestación. Se utilizan distintos tipos de PG por distintas vías, en combinación o no con oxitócicos y tallos de laminaria para la preparación cervical, por lo que resulta muy complicado realizar comparaciones precisas, siendo lo más utilizado para evaluar los distintos métodos la tasa de éxito, los tiempos hasta la expulsión fetal y de la placenta y las complicaciones.

El misoprostol se ha estudiado ampliamente y las conclusiones más importantes sobre su uso vienen recogidas en la revisión de la Cochrane de 2011, ya citada anteriormente. Concluyen que el misoprostol se puede administrar por diferentes vías y que la menos eficaz es la vía oral. ***La dosis vaginal parece ser más eficiente*** comparada con los regímenes orales y sublinguales. Entre las mujeres multíparas a las que se les realiza un aborto médico con misoprostol solo, la administración sublingual parece ser tan eficaz como la administración vaginal. Ningún estudio de aborto médico en el segundo trimestre ha comparado la administración de misoprostol vaginal versus la administración de misoprostol bucal. En nuestro estudio utilizamos la vía vaginal.

En la mencionada revisión de la Cochrane de 2011 concluyen que la dosis óptima del misoprostol administrado por vía vaginal es difícil de evaluar porque no hay estudios aleatorios que comparen diversos esquemas de dosis para la administración vaginal. Cuatro ensayos clínicos aleatorios mostraron que el intervalo desde la inducción hasta el aborto con la ***administración vaginal de prostaglandinas cada tres horas*** fue significativamente más corto que la administración cada seis horas, sin un aumento significativo de los efectos secundarios. En nuestro estudio utilizamos 400 mcg. de misoprostol administrado cada 4 horas, pauta que no hemos modificado por su comprobada eficacia clínica.

No hay datos suficientes para hacer cualquier recomendación específica para la edad gestacional con respecto a la dosis y el régimen para el aborto. Como el útero se hace más sensible a las prostaglandinas con el aumento de la edad gestacional, se debe considerar la reducción de la dosis o la frecuencia de la administración a mayor edad gestacional⁸⁵. El rango de edad gestacional considerado en esta revisión de la Cochrane

incluye las 12 a 28 semanas de gestación. En general, a partir del diseño de los estudios incluidos no hay indicación de factores de confusión por la edad gestacional.

En nuestro estudio tuvimos en cuenta la edad gestacional para la evaluación de los resultados, como detallaré más adelante, pero no consideramos necesario ajustar la dosis ni el intervalo de administración del misoprostol por movernos en rangos intermedios de los descritos en la literatura y los buenos resultados clínicos.

Cuando evaluamos la *tasa de éxito/fracaso* en nuestro estudio, para cada uno de los grupos de tratamiento, encontramos una tasa de éxito muy alta para ambos métodos (97,6% para las PGIA y 96,2% para el misoprostol vaginal), no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos. El tratamiento fracasó en 3 de las gestantes del grupo de las PGIA (2,4%) y en 4 de las gestantes del grupo del misoprostol vaginal (3,8%).

Estos resultados son comparables a los descritos en otros estudios publicados, como se describe a continuación.

Su y col. evaluaron la tasa de éxito/fracaso de PGIA comparado con misoprostol vaginal (400 mcg. cada 3 horas). Consideraron fracaso de la técnica cuando no conseguían la expulsión fetal tras 5 dosis de misoprostol vaginal en 12 horas o tras 2 tandas de administración de PGIA. Encontraron una tasa de éxito a las 24 horas del 70,5% para el grupo de las PGIA y del 73,8% para el grupo del misoprostol ($p=0,686$) y una tasa de éxito a las 48 horas del 100% para el grupo de las PGIA y del 95,1% para el grupo del misoprostol ($p=0,79$). Estos resultados son equiparables a los encontrados en nuestro estudio.

Akoury y col. evaluaron la tasa de éxito/fracaso comparando *PGIAF2 α seguido de tallos de laminaria y oxitocina tras 4 horas; misoprostol vaginal (400 mcg. cada 4 horas); y misoprostol oral*. Consideraron fracaso de la técnica cuando no se desencadenaba el parto tras 48 horas de inicio del tratamiento. Encontraron una tasa de éxito del 90,4% en el grupo de las PGIA, del 96,4% en el grupo del misoprostol vaginal y del 97,6% en el grupo del misoprostol oral. La técnica fracasó en 2 de las gestantes

del grupo de las PGIA, en 2 de las del grupo del misoprostol oral y en 1 de las del grupo del misoprostol vaginal. Estos resultados son equiparables a los encontrados en nuestro estudio.

B. Paz estudió la tasa de éxito/fracaso al comparar *PGIA* y *misoprostol vaginal* previa aplicación de *tallos de laminaria* 18 horas antes, en ambos casos. Hubo fracaso en la inducción a las 24 horas en 14 pacientes (28%) en el grupo de las PGIA y en 6 pacientes (12%) en el grupo del misoprostol vaginal, lo que fue estadísticamente significativo ($p=0,04$). El tratamiento fracasó a las 48 horas en 7 pacientes (14%) del grupo de las PGIA y en 4 pacientes (8%) del grupo del misoprostol vaginal, pero no fue estadísticamente significativo ($p=0,5$). Este grupo obtuvo tasas de fracaso mayores que las encontradas en nuestro grupo y en otros trabajos publicados en la literatura. Hay que tener en cuenta que para este grupo se consideraba fracaso de la técnica si pasadas 48 horas no se producía la expulsión fetal, y que usaban dosis de misoprostol más bajas y con mayor intervalo de tiempo que en otros grupos de estudio, lo que podría justificar el alto porcentaje de fracasos.

Jain JK y col. compararon el uso de *misoprostol vaginal* (200 mcg. cada 12 horas) *con y sin tallos de laminaria* para aborto inducido en la segunda mitad del embarazo. Consideraron fracaso del tratamiento cuando no se conseguía la expulsión fetal a las 48 horas de administración del misoprostol. Encontraron una tasa de éxito a las 24 horas del 69,7% cuando utilizaban el misoprostol vaginal sólo y del 68,6% cuando añadían tallos de laminaria. El tratamiento fracasó a las 48 horas en cinco gestantes del grupo del misoprostol y en 3 gestantes del grupo de misoprostol y tallos de laminaria. Probablemente, la dosis de misoprostol y el intervalo de administración pudieron influir en estas bajas tasas de éxito.

Perry y col. compararon *PGIAF2 α* con *misoprostol vaginal* (400 mcg. cada 12 horas) en la evacuación uterina en el segundo trimestre de la gestación. Aplicaron tallos de laminaria tras la administración de la medicación en ambos grupos, que retiraron 12 horas más tarde. Encontraron una tasa de éxito a las 24 horas de inicio del tratamiento del 88% para el grupo que recibió PGIA y tallo de laminaria y del 60% para el grupo de gestantes tratadas con misoprostol y tallos de laminaria ($p=0,02$). El tratamiento fracasó

en 3 de las gestantes tratadas con PGIA y en 10 de las que recibieron misoprostol vaginal, a las que se administró posteriormente 20 mg. de dinoprostona vaginal. Hay que tener en cuenta que para este grupo se consideraba fracaso de la técnica si pasadas 24 horas no se producía la expulsión fetal, lo que podría justificar las diferencias con otros estudios.

En nuestro estudio también utilizamos tallos de laminaria para la maduración cervical en el grupo de las PGIA, pero impregnados en gel de PGE2. Pensamos que la utilización combinada de tallos de laminaria y gel de PGE2 podría influir en la mejor tasa de éxito comparado con el uso de PGIA y tallos de laminaria sin gel de PGE2.

Consideramos que la mejor manera para evaluar la *eficacia* comparada de los distintos métodos utilizados para la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de la gestación era el *análisis de los tiempos* desde el inicio del método hasta la expulsión del feto y la placenta, siendo estas variables contempladas en la mayoría de las publicaciones.

Los tiempos encontrados en nuestro trabajo hasta la expulsión fetal estuvieron en sintonía con los publicados en los otros estudios. Si bien las dosis de misoprostol administradas, el intervalo de su administración y la preparación cervical previa variaban de unos estudios a otros.

Su y col. al comparar las PGIA (PGF2 α) con el misoprostol vía vaginal (400 mcg. cada 3 h.) obtuvieron tiempos hasta la expulsión fetal de 20,8 h. para el grupo de las PGIA y 16,2 h. para el grupo del misoprostol vaginal.

Akoury y col. al comparar tallos de laminaria con *PGIA (PGF2 α) seguido de oxitocina; misoprostol vaginal* (400 mcg. cada 4 horas); y *misoprostol oral*. obtuvieron tiempos hasta la expulsión fetal de 20,9 h. para el grupo de las PGIA, 18,4 h. para el grupo del misoprostol vaginal y 30,5 h. para el grupo del misoprostol oral.

B. Paz al comparar *PGIA y misoprostol vaginal* (200 mcg. cada 12 h.), previa aplicación de *tallos de laminaria* 18 horas antes, en ambos casos, encontró tiempos

hasta la expulsión fetal de 10,7 h. en el grupo de las PGIA y de 13,6 h. en el grupo del misoprostol vaginal.

Jain JK y col. al comparar el uso de *misoprostol vaginal* (200 mcg. cada 12 horas) *con y sin tallos de laminaria* encontraron tiempos hasta la expulsión fetal de 15,7 h. para el grupo de misoprostol sólo y de 17,4 h. para el grupo de misoprostol previa preparación cervical con tallos de laminaria.

Perry y col. al comparar *PGIA (PGF2 α) con misoprostol vaginal* (400 mcg. cada 12 horas) obtuvieron tiempos hasta la expulsión fetal de 17,5 h. para el grupo de las PGIA y de 22,3 h. para el grupo del misoprostol vaginal.

Aunque no hemos encontrado en la literatura procedimientos con inyección intraamniótica de prostaglandinas para la interrupción del embarazo durante el segundo y tercer trimestre que sean iguales a los utilizados por nosotros, podemos concluir que los tiempos obtenidos en nuestro estudio para la expulsión fetal y de la placenta, tanto con el empleo de PGIA como con el uso del misoprostol, se encuentran entre los valores publicados en la literatura con procedimientos equiparables. Por ello, podemos aseverar que en nuestro estudio ambos métodos han demostrado eficacia clínica comparada.

Cuando quisimos comparar, dentro de nuestro estudio, la eficacia de los dos métodos, analizamos los tiempos medios desde el inicio del tratamiento hasta la expulsión fetal y de la placenta, pero además los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta y desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta. Encontramos diferencias estadísticamente significativas, con menores tiempos para el misoprostol en los tiempos desde el inicio del tratamiento hasta la amniorrexis y hasta la expulsión fetal. Pero estos tiempos se igualaban entre ambos métodos a partir de la amniorrexis, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión de feto, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta, ni desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta. Esta circunstancia nos ha hecho pensar que quizás el haber roto la bolsa artificialmente en el grupo de PGIA podría haber acortado los tiempos desde el inicio del método hasta la expulsión fetal y de la placenta.

Cuando analizamos nuestros resultados encontramos que no hay datos suficientes para recomendar alguno de los procedimientos descritos para la interrupción del embarazo a partir del segundo trimestre en función de la edad gestacional. Como el útero se hace más sensible a las prostaglandinas con el aumento de la edad gestacional, se debe considerar la reducción de la dosis o la frecuencia de la administración de la prostaglandina a mayor edad gestacional para evitar riesgo de sobreestimulación y rotura uterina.

En nuestro estudio tuvimos en cuenta la edad gestacional para la evaluación de los resultados quisimos estudiar si la *edad gestacional* podía influir en estos tiempos. Para ello analizamos lo que ocurría al comparar las gestaciones de ≤ 19 semanas y las gestaciones de >19 semanas, en cada grupo de tratamiento. Pudimos observar que la edad gestacional no influía en ninguno de los tiempos tanto para el grupo de las PGIA como para el del misoprostol vaginal.

Sin embargo, como era de esperar, los mismos tiempos seguían siendo significativamente menores en el grupo de misoprostol con respecto al de PGIA independientemente del volumen uterino.

En las gestaciones de ≤ 19 semanas encontramos diferencias estadísticamente significativas, con menores tiempos hasta la amniorrexia espontánea, la expulsión de feto y de la placenta, para el grupo del misoprostol vaginal con respecto al grupo de las PGIA. Su y col. también encontraron tiempos más cortos para el misoprostol, en gestaciones <19 semanas (14,6 h vs 20,2 h).

En las gestaciones de >19 semanas encontramos diferencias estadísticamente significativas, con menores tiempos para el grupo del misoprostol vaginal respecto al grupo de las PGIA hasta la amniorrexia, la expulsión del feto y de la placenta, siendo estas diferencias aún mayores que en gestantes de ≤ 19 semanas.

Otro de nuestros objetivos era analizar si la *paridad* tenía influencia en estas variables de tiempo. En el grupo de misoprostol vaginal encontramos que habían menores tiempos hasta la amniorrexia en pacientes con partos respecto a aquellas que no

habían parido previamente. Sin embargo, en el grupo de PGIA, no encontramos diferencias entre nulíparas y pacientes con partos previos para ninguno de los tiempos estudiados.

Cuando quisimos comparar los tiempos entre los distintos grupos de tratamientos, como era de esperar, encontramos significativamente menores tiempos desde el inicio del tratamiento hasta la amniorrexis, la expulsión fetal y la expulsión de la placenta en el grupo de misoprostol vaginal tanto en nulíparas como en multíparas. Estas mismas diferencias fueron aún más significativas en multíparas.

Estos resultados coinciden con los de otros autores. Así, Su y col. encontraron tiempos más cortos en el misoprostol, principalmente en mujeres multíparas (13,1 h vs 18,3 h). Vitner y col. encontraron menores tiempos en multíparas que en nulíparas con el uso del misoprostol vaginal (400 mcg. cada 6 horas).⁸⁶ Ting y col. encontraron menores tiempos en multíparas con el uso de misoprostol vaginal (200-400 mcg cada 6 horas).⁸⁷

Cuando quisimos analizar si existía algún perfil de paciente en función de la edad gestacional y la paridad en el que alguno de los tratamientos ofreciera mejores resultados, encontramos menores tiempos en el grupo del misoprostol vaginal hasta la amniorrexis, la expulsión fetal y de la placenta en las gestantes de ≤ 19 semanas con partos y en las de >19 semanas con y sin partos.

El perfil que mostró más diferencias resultó ser el de las gestantes con úteros mayores (de >19 semanas), tanto con partos previos como nulíparas. En estos dos perfiles se registraron los menores tiempos para el misoprostol vaginal.

El único perfil en el que encontramos que las dos técnicas se igualaban en todos los tiempos fue en las pacientes nulíparas con úteros menores (de ≤ 19 semanas).

El número de legrados posteriores realizados fue mayor en las PGIA que en el misoprostol vaginal, si bien la EG y la paridad no influyeron en estos resultados.

Probablemente esto era debido a la mayor tendencia a la realización de legrado posterior a la expulsión fetal en los años de utilización de las prostaglandinas, y a una actitud más conservadora en los últimos años, en los que se utilizaba el misoprostol vaginal, como evidencia el hecho de que el sangrado fuera similar en ambas técnicas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la realización de legrados cuando analizamos la edad gestacional y la paridad.

En la revisión de la Cochrane de 2011 encontraron que cuando el misoprostol se administró por vía vaginal menos mujeres necesitaron evacuación quirúrgica en comparación con las mujeres a las que se les realizó un aborto en el segundo trimestre mediante instilación intraamniótica de PGF2 (OR 0,52; IC del 95%: 0,31 a 0,87). Aparte del último hallazgo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias informadas de extracción quirúrgica de la placenta entre las mujeres a las que se les realizó un aborto provocado con misoprostol en comparación con otros regímenes.

No encontramos diferencias en nuestro estudio en cuanto al sangrado ni a los efectos secundarios entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco hubo influencia de la edad gestacional ni de la paridad en la incidencia de estas complicaciones.

En la literatura se describe la diarrea como la reacción adversa más frecuente informada de forma consistente con el misoprostol, pero generalmente es leve y autolimitada. También pueden ocurrir náuseas y vómitos, que en general se resuelven entre dos y seis horas⁸⁸. La rotura uterina es una complicación poco frecuente pero grave del aborto en el segundo trimestre del embarazo, especialmente en las mujeres con una cicatriz uterina anterior⁸⁹. No se encontraron casos de rotura uterina en los ensayos incluidos en la revisión de la Cochrane de 2011, por lo tanto, su riesgo relativo con los diferentes regímenes médicos no se informan en dicha revisión. Todo ello coincide con nuestros resultados. El efecto secundario encontrado con mayor frecuencia para ambos métodos fueron las náuseas y vómitos, seguido de diarreas, aunque en un porcentaje muy bajo. No se encontraron casos de rotura uterina en nuestra serie para ninguno de los métodos de tratamiento.

En relación con la analgesia, en los primeros años de estudio, que coincidieron con el uso de las PGIA, la analgesia se iniciaba una vez comenzaba el dolor, por lo que en la mayoría de las ocasiones se recurría a analgésicos de mayor escalón, como la Petidina y el Haloperidol, dado que una vez instaurado es más difícil atajar el dolor y se precisa de analgésicos de mayor escala. Probablemente este fuera el motivo de que en el grupo de las PGIA se utilizaran analgésicos de mayor escala de dolor que en el grupo del misoprostol vaginal.

CONCLUSIONES

1.- Las prostaglandinas intraamnióticas previa maduración cervical con tallos de laminaria y gel de PGE2 intracervicales han demostrado una alta tasa de éxito (97,6%) para la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de la gestación.

2.- El misoprostol vaginal ha demostrado una alta tasa de éxito (96,2%) para la evacuación uterina en el segundo y tercer trimestre de la gestación.

3.- Los tiempos desde el inicio del método hasta la amniorrexis, la expulsión fetal y la expulsión de la placenta resultaron ser significativamente menores en el grupo del misoprostol vaginal en comparación con el de las PGIA.

4.- No hubo diferencias significativas entre el grupo de las PGIA y el grupo del misoprostol vaginal en los tiempos desde la amniorrexis hasta la expulsión fetal, desde la amniorrexis hasta la expulsión de la placenta y desde la expulsión fetal hasta la expulsión de la placenta.

5.- El tamaño uterino considerado como menor (≤ 19 semanas) o mayor (> 19 semanas) no resultó ser un factor de influencia para ninguno de los dos grupos de estudio en el resultado de los tiempos analizados ni en la incidencia de sangrado, necesidad de legrado posterior o efectos secundarios.

6.- La paridad resultó ser un factor de influencia significativo en el grupo de misoprostol vaginal, de tal forma que la paciente con paridad previa tuvo menores tiempos hasta la amniorrexis, la expulsión fetal y expulsión de la placenta en comparación con la paciente nulípara. En el grupo de PGIA la paridad no resultó ser un factor de influencia en el resultado de ninguno de los tiempos analizados.

7.- Cuando diferenciamos cuatro perfiles de pacientes en función de la paridad y tamaño uterino (nulípara/ ≤ 19 semanas; nulípara/ > 19 semanas; para/ ≤ 19 semanas; para/ > 19 semanas), encontramos que el misoprostol vaginal en comparación con la PGIA obtuvo significativamente mejores tiempos hasta la amniorrexis, la expulsión fetal y la expulsión de la placenta en todos los perfiles salvo en el perfil de nulípara/ ≤ 19 semanas en el que los dos métodos de evacuación uterina igualan resultados.

8.- El sangrado es similar en ambos métodos de tratamiento y no se ve influenciado por el tamaño uterino ni la paridad.

9.- Encontramos una mayor tasa de realización posterior de legrado uterino para el grupo de las PGIA. Probablemente este hallazgo esté influenciado por el hecho de que en los años en los que se recogieron estos datos la actitud clínica era menos conservadora en este aspecto.

10.- Tanto el grupo de las PGIA previa maduración cervical con tallos de laminaria y gel de PGE2 como el de misoprostol vaginal han demostrado escasos efectos secundarios y sin trascendencia clínica.

ABREVIATURAS

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.
cAMP: AMP 3'5'-cíclico
ATB: Antibióticos.
Ca : Calcio.
Ca²⁺: Calcio.

CAPs: Proteínas asociadas a la contracción.
Cee: Concentraciones plasmáticas estables.
CFS-1: Factor estimulante de macrófagos.
cm: Centímetros.
cm/h: Centímetros por hora.
Cmax: Concentración máxima.
COX: Ciclooxygenasa.
CRF: Factor Liberador de Corticotropina Placentaria
DIU Dispositivo intrauterino.
EG: Edad gestacional.
Etc: Etcétera.
Fig: Figura.
HHA: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.
IGF: Factor de crecimiento de la insulina.
IL-1: Interleuquina 1.
IgE: Inmunoglobulina E.
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo.
mcg: Microgramos.
mg: Miligramos.
Min: Minutos.
ml: Mililitro
mm: Milímetros.

mmHg: Milímetros de mercurio.

mU/m: Miliunidades por minuto.

PG: Prostaglandinas.

PGE2: Prostaglandina E2.

PGF2 α : Prostaglandina F2 α .

PGHS-2: Gen de Hormona PG Sintetasa-2.

PGIA: Prostaglandinas intraamnióticas.

PGI2: Prostaciclinas.

(t1/2): Semivida de eliminación.

Pg/mL: Picogramos/mililitro.

RR: Riesgo relativo.

Tmax: Concentración plasmática máxima.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TXA: Tromboxano A.

μ U/ml: Microunidades por mililitro.

Vd: Volumen de distribución.

Vs: Versus

VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

α : Alfa.

β : Beta.

σ : Desviación típica. σ

15 PGDH: 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenada.

BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Huszar G, Walsh BP. Biochemistry of the myometrium and the cervix. In: Wynn RM,
- ² Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Labor and Delivery. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 4th ed. New York: W.B. Saunders Company; 2001. p. 353.
- ³ Norwitz ER, Barss V.A. Physiology of parturition. UptoDate 2012.
- ⁴ Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007; 356:271.
- ⁵ Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238:81.
- ⁶ Germain, AM, Kato S, Villarroel LA, Valenzuela GJ, Serón-Ferré M. Human term and preterm delivery is preceded by a rise in maternal plasma 17-estradiol. *Prenat Neonat Med* 1996; 1:57.
- ⁷ Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy?. *N Engl J Med* 2011; 364:972.
- ⁸ Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997; 89:873.
- ⁹ Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; 215:1396.
- ¹⁰ Challis JR, Matthews SG, Van Meir C, Ramirez MM. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Placenta* 1995; 16:481.
- ¹¹ Petraglia F, Benedetto C, Florio P, et al. Effect of corticotrophin-releasing factor-binding protein on prostaglandin release from cultured maternal decidua and on contractile activity of human myometrium in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3073.
- ¹² Mc Lean M, Bisits A, Davies J, et al. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1:460.
- ¹³ MacLennan AH, Nicolson R, Green RC. Serum relaxin in pregnancy. *Lancet* 1986; 2:241.
- ¹⁴ Weiss G. Mechanisms of relaxin mediated premature birth. *Am N acad Sci* 2005; 1041:345-350.
- ¹⁵ Krammer J, O'Brien W. Mechanical methods of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:280.
- ¹⁶ Allen RH, Goldberg AB. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *Contraception* 2007; 76:139.

-
- ¹⁷ Cates W, Kenneth FS, Grimes DA. The risks associated with teenage abortion. *N Engl J Med* 1983; 309:621.
- ¹⁸ Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol* 1990; 76:129.
- ¹⁹ Bokstrom H, Wiqvist N. Preoperative dilatation of the cervix at legal abortion with a synthetic, fast-swelling hygroscopic tent. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:313.
- ²⁰ Nicholaides KH, Welch CC, Koullapis EN, Filshie GM. Cervical dilatation by lamicel-studies on the mechanism of action. *Br J Obstet and Gynaecol* 1983; 90:1060.
- ²¹ Hulka JF, Lefler HT, Anglone A, Lachenbruch PA. A new electronic force monitor to measure factors influencing cervical dilation for vacuum curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:166.
- ²² Schulz KF, Grimes DA, Cates W. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *Lancet* 1983; 1:1182.
- ²³ Renfrew MJ, Lang S, Woolridge M. Oxytocin for promoting successful lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000156.
- ²⁴ Stubbs TM. Oxytocin for labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(3):489-94.
- ²⁵ Mackenzie IZ. Single extra-amniotic injection of prostaglandins in viscous gel to induce abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:505.
- ²⁶ Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:160.
- ²⁷ Tang OS, Schweer H, Seyberth AW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17:332.
- ²⁸ Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005; 71(1): 22-25.
- ²⁹ Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertiscj S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006; 108:582.
- ³⁰ Castadot RG. Pregnancy termination: techniques, risks and complications and their management. *Fertil Steril* 1986; 45:5.
- ³¹ Thonneau P, Fougeyrollas B, Ducot B, Boubilley D, Dif J, Lalande M, Soulat C. Complications of abortion performed under local anesthesia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81:59.
- ³² Westfall JM, Sophocles A, Burggraf H, Ellis S. Manual vacuum aspiration for first-trimester abortion. *Arch Fam Med* 1998; 7:559.

-
- ³³ Karim SMM. Identification of prostaglandins in human amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1966; 73: 903-909.
- ³⁴ De Toro A, Basanta A. Prostaglandinas y función sexual. En Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Abad L, Bajo J, Calaf J, Cararach V et al. *Tratado de Ginecología Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2003. p. 85-91.
- ³⁵ Induction of labor. American College of Obstetricians and Gynecologists. 1999; *Practice Bulletin N° 10*.
- ³⁶ Dinoprostone: Drug information. *Up toDate*, 2012.
- ³⁷ Collins PW, Pappo, E, Dajani Z. Chemistry and synthetic development of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985; 30(11):114-117.
- ³⁸ Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90(1): 88-92.
- ³⁹ Khan RU., El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 968-974.
- ⁴⁰ Bernstein PS, FACOG, Kandinov LD, . Use of misoprostol for labor induction in patients with asthma. New York, *Obstetrics & Gynecology and Women's Health*, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, Bronx, 2004.
- ⁴¹ Gunalp S, Bildirici I. The effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4): 283-285.
- ⁴² Ramsey PS, Ogburn PL, Harris DY, PharmD, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6):1616-1619.
- ⁴³ Sing K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Does and acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming?. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1635-1637.
- ⁴⁴ Chandra S, Allen V, Lee W, Fanning C, Young D. The effect of vaginal pH on labor induction with vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17(6):387-391.
- ⁴⁵ Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a sistematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1117.
- ⁴⁶ Kim JO., Han JY, Choi JS, Ahn HK, Yang JH, Kang IS, Nava-Ocampo AA Oral misoprostol and uterine rupture in the first trimester of pregnancy: a case report. *Reprod Toxicol* 2005; 20:575.

-
- ⁴⁷ Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou Ne, Mouloupoulos GG, Papapanagiotou AA, Antsaklis AJ. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior cesarean section. *BJOG* 2005; 112:97.
- ⁴⁸ Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 105:352.
- ⁴⁹ Gilbert A, Reis R. A randomised trial of oral versus vaginal administration of misoprostol for the purpose of mid-trimester termination of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:407.
- ⁵⁰ Tang OS, Gemzell-Danielsson K. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:160.
- ⁵¹ Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Ngoc NT, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: an evaluation of seven potential regimens. *Contraception* 2005; 72:91.
- ⁵² Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Tanda R, Dánchez C, Barambio S, Chami S, Valero F, Aragón S, Marí J. Misoprostol for abortion al 9-12 weeks' gestation in adolescents. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:39.
- ⁵³ Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2000; 15:1159.
- ⁵⁴ Tang OS, Wong Ks, Tang LC, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of misoprostol in termination of pregnancy at less than 9 weeks of gestation. *Adv Contracept* 1999; 15:211.
- ⁵⁵ Carbonell JL, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sánchez C. Vaginal misoprostol for abortion at 10-13 weeks' gestation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:35.
- ⁵⁶ Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1294.
- ⁵⁷ Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, Wilson RD. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:853.
- ⁵⁸ Caliskan E, Dilbaz S, Doger E, Ozeren S, Dilbaz B. Randomized comparison of 3 misoprostol protocols for abortion induction at 13-20 weeks of gestation. *J Reprod Med* 2005; 50:173.
- ⁵⁹ Tang OS, Miao BY, Lee SW, Ho PC. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2002; 17:654.
- ⁶⁰ Von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, Khomassuridze A, Shan R, Mittal S, et al . Efficacy of two intervals and two routes of

administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalence trial. *Lancet* 2007; 369:1938.

⁶¹ Bhattacharjee N, Saha SP, Ghoshroy SC, Bhowmik S, Barui G. A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48:165.

⁶² Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004; 111:1001.

⁶³ Cabrera Y, Fernández-Guisasola J, Lobo P, Gámir S, Álvarez J. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51:158.

⁶⁴ Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD005216.

⁶⁵ Von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Huong NT, Marions L, Okoiev G, Khomassuridze A, et al. Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Hum Reprod* 2009; 24:106.

⁶⁶ Liaquat NF, Javed I, Shuja S, Shoaib T, Bano K, Waheed S, Ansar A. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with low dose misoprostol. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16:464.

⁶⁷ Feldman DM, Borgida A, Rodis JR, Leo MV, Campbell WA. A randomized comparison of two regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:710.

⁶⁸ Ellis SC, Kapp N, Vragpvoc O, Borgata L. Randomized trial of buccal versus vaginal misoprostol for induction of second trimester abortion. *Contraception* 2010; 81:441.

⁶⁹ Wesley MD, Shannon C, Winikoff B, . Misoprostol as a single agent for medical termination of pregnancy. *UpToDate* last review 2014.

⁷⁰ Faundes A, Fiala C, Tang OS, Velasco A. A misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:172.

⁷¹ Carbonell Esteve JL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Tanda R, Sánchez C. Vaginal misoprostol for late first trimester abortion. *Contraception* 1998; 57:329.

⁷² Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomized controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *BJOG* 2005; 112:1297.

⁷³ Wong KS, Ngai CS, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod* 2000; 15:709.

⁷⁴ Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 2007; 370:1338.

⁷⁵ Drey EA, Foster DG, Jackson RA, Lee SJ, Cardenas LH, Darney PD. Risk factors associated with presenting for abortion in the second trimester. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107(1):128–35.

⁷⁶ Grimes DA. The continuing need for late abortions. *JAMA* 1998; 280(8):747–50.

⁷⁷ Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, EUROCAT WorkingGroup. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008;115(6):689–96.

⁷⁸ Wildschut H, Both M, Medema S, Thomee E, Wildhagen M, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy (Review) . *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; CD005216.

⁷⁹ Su LL, Biswas A, Choolani M, Kalaichelvan V, Singh K. A prospective, randomized comparison of vaginal misoprostol versus intra-amniotic prostaglandins for midtrimester termination of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(4):1410.

⁸⁰ Akoury HA, Hannah ME, Chitayat D, Thomas M, Winsor E, Ferris LE, et al. Randomized controlled trial of misoprostol for second-trimester pregnancy termination associated with fetal malformation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190(3):755–62.

⁸¹ B Paz, G Ohel, T Tal, S Degani, E Sabo, Z Levitan. Second trimester abortion by laminaria followed by vaginal misoprostol or intrauterine prostaglandin F2 α : A randomized trial. *Original Research Article Contraception* 2002; 65 (6): 411-413.

⁸² John KJ, Daniel R, Mishell Jr. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second-trimester abortion. *Original Research Article. American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; 175 (1):173-177.

⁸³ Jackson JE, Grobman WA, Haney E. Mid-trimester dilatation and evacuation with laminaria does not increase the risk for severe subsequent pregnancy complications. *Original Research Article International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2007; 96 (1):12-15 .

⁸⁴ Perry KG Jr, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, May WL, Roberts WE. Second-trimester uterine evacuation: A comparison of intra-amniotic (15S)-15-methyl-prostaglandin F2 α and intravaginal misoprostol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181(5): 1057–61.

⁸⁵ Ho PC et al. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007; 99: 178-181.

⁸⁶ Vitner D, Deutsch M, Paz Y, Khatib N, Baltiter T, Rosenberg S, Lowenstein L. Association between gestational age and induction-to-abortion interval in mid-trimester pregnancy termination using misoprostol. *European Journal Of Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology* 2011; 156:140-143.

⁸⁷ Ting W, Peng F, Lin H, Lu H, Hsiao S. Factors influencing the abortion interval of second trimester pregnancy termination using misoprostol. *Taiwanese journal Of Obstetrics & Gynecology* 2015; 408-411.

⁸⁸ Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho, PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007; 99: 160-167.

⁸⁹ Berghella V, Airolidi J, O'Neil AM, Einhorn K, Hoffman M. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG* 2009; 116: 1151-7.