

Efectos del misoprostol sublingual, dosis única, en el manejo del aborto no complicado menor de 12 semanas en un servicio de urgencias obstétricas

Pérez-Juárez C,¹ Alvarado-Carrasco H,¹ Landero-Tello MG,² Hernández-Gómez RF¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico de Especialidades del estado de Veracruz.

²Servicio de Nutrición. Centro Médico de Especialidades del estado de Veracruz.



Correspondencia:
Dr. Hormisdas Alvarado Carrasco

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico de Especialidades del estado de Veracruz "Dr. Rafael Lucio"

Av. Ruiz Cortinez #2903, Col. Unidad Magisterial, CP. 91020, Xalapa, Ver.

Correo-e:
dr.hormisdas.alvarado@gmail.com

Resumen

Introducción: La pérdida temprana del embarazo es uno de los eventos ginecológicos más comunes a escala mundial. Hasta 15% de los embarazos confirmados terminan en aborto espontáneo y una de cada cuatro mujeres experimenta este tipo de aborto en algún momento de su vida.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de aborto diferido, anembrionario e incompleto, menor a 12 semanas de gestación (SDG) que acudieron al servicio de urgencias obstétricas del CEMEV. El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS Statistics versión 21 para Windows, empleando estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron en el estudio a 203 pacientes. El 38% de las pacientes, se encontraban en el grupo de entre 19 a 24 años de edad. En el 96% de las pacientes, el éxito del tratamiento se corroboró mediante USG endovaginal, encontrando un grosor endometrial menor de 15 mm. Del total de las pacientes, sólo 9 presentaron complicaciones por lo que tuvieron que ser sometidas a tratamiento quirúrgico.

Conclusiones: Se disminuyeron las tasas de ingresos hospitalarios que conllevan a evitar riesgos anestésicos y complicaciones quirúrgicas derivadas del manejo quirúrgico, así como se logró éxito con manejo ambulatorio con el uso de misoprostol 800 mcgr en dosis única sublingual.

Palabras clave: Aborto Incompleto, Embarazo Anembrionario, Misoprostol.

Effects of single dose sublingual misoprostol on the management of uncomplicated abortion of less than 12 weeks in an obstetric emergency department.

Abstract

Introduction: Early pregnancy loss is one of the most common gynecological events worldwide. Up to 15% of confirmed pregnancies end in spontaneous abortion and one in four women experience this type of abortion at some point in their life.

Materials and Methods: A descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out. They were included in a patient with a diagnosis of deferred, anembryonic and incomplete abortion, less than 12 weeks of gestation who came to the CEMEV obstetric emergency department. Statistical analysis was performed in the IBM SPSS Statistics version 21 for Windows program, using descriptive statistics.

Results: 203 patients were included in the study. 38% of the patients were in the group of 19 to 24 years of age. In 96% of patients, treatment success was corroborated by endovaginal ultrasound, with an endometrial thickness of less than 15 mm. Of the total number of patients, only 9 had complications and had to undergo surgical treatment.

Conclusions: Hospital admission rates leading to risks of anesthetic risks and surgical complications resulting from surgical management were reduced, as did successful ambulatory management with the use of misoprostol 800 mcgr in the single sublingual dose.

Keywords: Incomplete Abortion, Anembryonic Pregnancy, Misoprostol.



Introducción

La pérdida temprana del embarazo es uno de los eventos ginecológicos más comunes a nivel mundial. Hasta 15% de los embarazos confirmados terminan en aborto espontáneo y una de cada cuatro mujeres experimenta este tipo de aborto en algún momento de su vida. Cada año, alrededor de 46 millones de mujeres en el mundo se someten a un aborto inducido y en un número importante de ellas no se completa el mismo, asociándose a una elevada morbilidad y mortalidad. Se calcula, que el aborto llega a ocasionar de 67 a 900 muertes al año y que, un número mayor experimenta episodios de morbilidad.

Entre 2004 y 2010 en México murieron 21,464 mujeres por estas causas. De estas muertes 1,537 (7.2%) fueron debidas a complicaciones del aborto. De la distribución porcentual de las muertes maternas en los estados con más casos según lugar de residencia, el estado de Veracruz ocupa el segundo lugar. De acuerdo al INEGI, entre 2000 y 2010 las mujeres que presentaron un aborto, por lo general fueron atendidas mediante tratamientos quirúrgicos, como el legrado uterino instrumental (LUI), también conocido como dilatación y curetaje, aspiración eléctrica y aspiración manual endouterina (AMEU).

Los abortos espontáneos del primer trimestre, constituyen un trastorno muy frecuente en Ginecología y Obstetricia (más del 10% de los embarazos clínicos). La mitad de los embarazos que presentan sangrados durante el primer trimestre se interrumpen de forma espontánea. El aborto, definido por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) como la falla de la gestación antes de la semana 22 y con un peso para el feto igual o menor a 500 gramos, es una de los principales problemas del embarazo temprano. Las causas principales de este padecimiento son anomalías congénitas del feto, cromosomopatías, aneuploidías, deficiencias lúteas y enfermedades sistémicas de la madre o enfermedades infecciosas.¹

El aborto se produce en 15% de los embarazos clínicamente reconocidos, los tipos de abortos más comunes incluyen el espontáneo, embarazo anembrionario, aborto incompleto y aborto dife-

rido. Aproximadamente una de cada 4 mujeres tendrán un aborto en su vida.² La mortalidad materna se define como la muerte de una mujer durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días después de su terminación, por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo, el parto, el puerperio o su manejo, pero no por causas accidentales.³

En el año 2010, en México ocurrieron 1,078 defunciones por complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Las tres primeras causas de muerte materna representan 64.4% del total de estas defunciones; la principal causa de fallecimiento (23.1%) se vincula con el edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio; la segunda, se asocia con las complicaciones del trabajo de parto y del parto (20.3%) y la tercera, son embarazos terminados en aborto (8.7%).^{4,5}

El aborto como causa de muerte materna en México es poco notorio dentro de las estadísticas vitales (6% según los datos del INEGI para 2009). Esto representa, de acuerdo con los datos oficiales, 74 muertes de 1,207 mujeres por esta causa durante ese año. Sin embargo, de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, dicho porcentaje es de 13% de la mortalidad materna global y de 24% en la región de América Latina.⁶

El comité promotor de "Maternidad sin Riesgo" estima que en México ocurren aproximadamente 4,200,000 embarazos por año, de los cuales solamente 60% llega a término de la gestación.⁷ Los demás embarazos terminan con abortos espontáneos o abortos inducidos. Otras investigaciones afirman que en México durante 2006, se realizaron 874 mil abortos inducidos.⁸ Hay otras cifras disponibles que también contribuyen a darnos una idea de la magnitud del problema, un 19% de las mujeres en edad fértil que alguna vez estuvieron embarazadas, habían experimentado un aborto.⁹

Según el Observatorio de Mortalidad Materna en el año 2014, Veracruz se mantuvo en el tercer lugar a nivel nacional en cuanto al número de muertes maternas registradas, al contar con 44, apenas detrás del Estado de México y de Chiapas.

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido: 20-diciembre-2016
Aceptado: 20-enero-2017

Cómo citar este artículo:

Pérez-Juárez C, Alvarado-Carrasco H, Landero-Tello MG, Hernández-Gómez RF. Efectos del misoprostol sublingual, dosis única, en el manejo del aborto no complicado menor de 12 semanas en un servicio de urgencias obstétricas. *Avan C Salud Med* 2017; 4 (1): 14-21.

Durante el año 2015, a nivel nacional se registraron 624 muertes maternas, de las cuales 89 se dieron en el Estado de México, 52 en Chiapas y 44 en Veracruz, seguidos del Distrito Federal, Michoacán y Jalisco.³

Entre los años 2000 al 2008, en el estado de Veracruz se hospitalizaron 82,868 mujeres por aborto (5% del total). Esto representa el 4° lugar nacional, después del Distrito Federal, Estado de México y Jalisco. Veracruz posee en este periodo la sexta tasa de letalidad más alta del país, oscilado entre tasas mayores a 120 muertes por aborto por cada 100,000 mujeres hospitalizadas hasta tasas de 40 por 100,000.⁵

El diagnóstico se basa en la clínica y principalmente en parámetros biológicos, a través de la cinética del componente beta de la hormona gonadotropina coriónica plasmática (bCG), así como en la ecografía pélvica, preferiblemente endovaginal.¹⁰

El tratamiento es más urgente cuando existe repercusión hemodinámica. Desde la mitad del siglo XX, se basa en la evacuación rápida del contenido uterino mediante aspiración con el fin de reducir las pérdidas sanguíneas, el número y la gravedad de las infecciones (riesgo de septicemia). Actualmente, en Francia se realiza este tratamiento quirúrgico, considerado como «gold standard» en casi todas las interrupciones del embarazo de más de 7-8 semanas de amenorrea (más de 40,000 en 1999).¹¹ Se suele practicar bajo anestesia general. La introducción de la ecografía, especialmente la endovaginal, ha permitido un diagnóstico más precoz y, el desarrollo de nuevos tratamientos moleculares hacen que sea necesario reconsiderar su tratamiento.

Desde hace varios años, se describen en la literatura dos formas adicionales de conseguir la expulsión de los abortos espontáneos del primer trimestre. La primera es la observación, recomendada fundamentalmente por los alemanes durante todo el primer trimestre del embarazo. No obstante, requiere cierto tiempo (en algunos casos hasta 1 mes) y tratamiento psicológico. El tratamiento médico constituye la segunda posibilidad. Se utiliza el misoprostol o la mifepristona (a veces asociados), a partir de las 7 semanas de

amenorrea, permitiendo reducir entre el 80 y el 90% el número de aspiraciones uterinas.^{12,13}

El misoprostol es un análogo de prostaglandina E1 (PgE1) inicialmente indicado para el tratamiento de la úlcera péptica, especialmente en la gastropatía por anti-inflamatorios no esteroideo. Gran variedad de estudios científicos en todo el mundo han demostrado la efectividad en inducir cambios cervico-uterinos, ya desde los años 80's se incrementó su uso para abortos clandestinos en América.¹⁴

Las revisiones científicas sugieren que es necesario realizar más estudios clínicos aleatorizados, diseñados adecuadamente para responder los interrogantes sobre las dosis y planes óptimos que garanticen la eficacia y la seguridad del medicamento. Es necesario desarrollar más investigaciones para establecer un régimen óptimo para la administración por vía oral o por vía sublingual del misoprostol, así como definir su efectividad y seguridad relativas en comparación con otras vías y otros modos de inducción del trabajo de parto, además de su aceptación por las pacientes.¹⁵

En la utilización del misoprostol, América Latina ha tenido un rol fundamental al abrir un escenario de aplicaciones e indicaciones en la práctica clínica obstétrica. El primer estudio publicado internacionalmente sobre el uso del misoprostol para inducción del trabajo de parto, en casos de óbito fetal, fue realizado por Mariani Neto y colaboradores, en São Paulo, Brasil.¹⁶

En la época de los 90s por su evidente capacidad de provocar contracciones uterinas, se amplió su estudio para la inducción del parto o aborto con feto muerto, inducción del parto con feto vivo y para la interrupción precoz del embarazo, aprovechando sus características de ser barato y estable a la temperatura ambiente,

Con suficiente evidencia científica comprobada con diversos estudios controlados a nivel mundial, en el año de 2009 en la 17ª reunión del comité de expertos de la OMS sobre selección y uso de medicinas esenciales celebrada en Ginebra, se aprobó la inclusión del misoprostol en la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales, así



como la FIGO y la FLASOG establecieron el uso de misoprostol en casos de aborto.^{12,13}

El objetivo del estudio, fue determinar la evolución de las pacientes manejadas con misoprostol 800 µg vía sublingual, dosis única, como alternativa de tratamiento seguro del aborto no complicado menor de 12 semanas de gestación, en mujeres que acudieron a urgencias obstétricas del Centro Médico de Especialidades del estado de Veracruz (CEMEV).

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de aborto diferido, anembriónico e incompleto, menor a 12 semanas de gestación (SDG) que acudieron al servicio de urgencias obstétricas del CEMEV. Se excluyeron a pacientes con alergia al misoprostol u otra prostaglandina, o aquellas que tuvieran infección pélvica o sepsis. Una vez registrados los datos en la hoja de recolección, se capturaron las variables obtenidas de cada expediente en una hoja de cálculo de Excel, para su posterior análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS Statistics versión 21 para Windows. Se empleó estadística descriptiva, para los datos categóricos la descripción se realizó por medio de frecuencias absolutas y relativas; para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. El protocolo fue presentado al Comité de Ética de la institución; el estudio cumplió con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (Principios éticos aplicables a las investigaciones médicas en sujetos humanos) y su revisión en 2004; y según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de “Investigación para la Salud”, Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, el estudio se consideró como “investigación sin riesgo”.

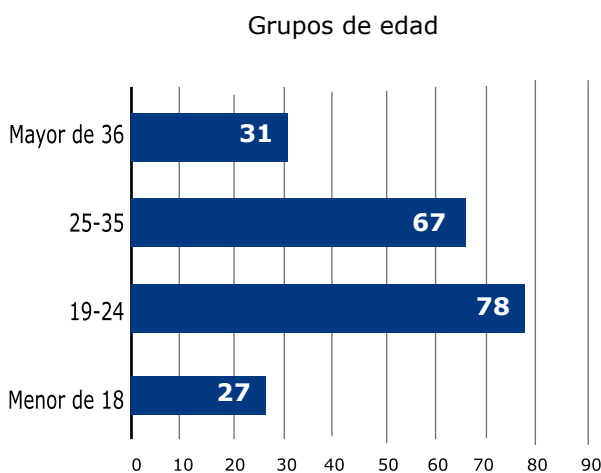
Resultados

Se incluyeron en el estudio a 203 pacientes con diagnóstico de aborto diferido, embarazo anembriónico y aborto incompleto menor de 12 SDG, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión. En el 96% de las pacientes, el éxito del trata-

miento se corroboró mediante USG endovaginal, encontrando un grosor endometrial menor de 15 mm.

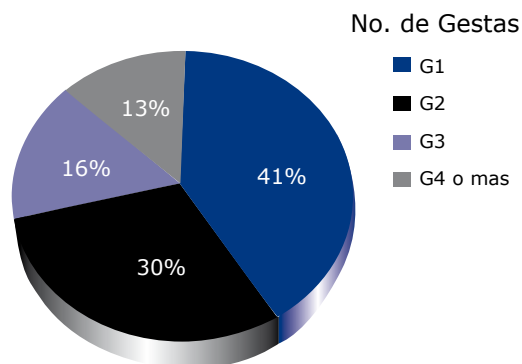
El 38% de las pacientes, se encontraban en el grupo de 19 a 24 años de edad, destacando el grupo de pacientes menores de 18 años con un 14% y mayores de 36 años con el 15% (figura 1).

Figura 1. Distribución de las pacientes por grupo de edad.



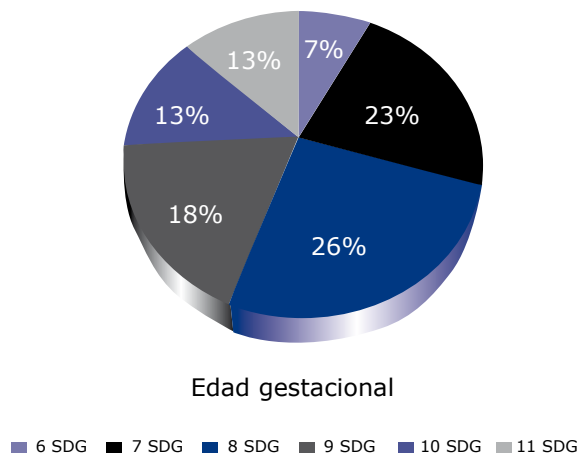
La frecuencia de pacientes primigestas fue de 41%, las pacientes trigestas con 16% y las pacientes multigestas que representaron el 13% de la población estudiada (figura 2).

Figura 2. Distribución de pacientes de acuerdo al número de gestaciones.



La edad gestacional predominante al momento del diagnóstico fue de 8 SDG en 52 pacientes. Se diagnosticaron un total de 37 pacientes con 9 SDG (18%), 26 pacientes entre 10 y 11 SDG, (figura 3).

Figura 3. Distribución de pacientes de acuerdo a su edad gestacional.



El dolor fue medido mediante la escala EVA, un total de 82 pacientes refirió un dolor en escala 5 representando el 40%, seguido de 67 pacientes con escala de 6. El 7% de pacientes refirieron un dolor en escala 7, siete pacientes refirieron un EVA 8, tres pacientes un EVA 9 y solo dos pacientes un EVA 10.

Entre los efectos adversos encontrados, fueron la náusea con un 13%, diarrea con 4%, la fiebre se presentó solo en una paciente con datos clínicos de aborto infectado, lo que motivó la realización de LUI.

Del total de las pacientes, solo 9 presentaron complicaciones por lo que tuvieron que ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Las complicaciones presentadas fueron hemorragia, signos clínicos de infección e intolerancia al medicamento, englobándose como otras causas (figura 4). Las cuales fueron sometidas a legrado.

El 42% de las pacientes presentó 5 días de sangrado y en porcentajes menores dos y siete días (figura 5).

Figura 4. Complicaciones presentadas en las pacientes.

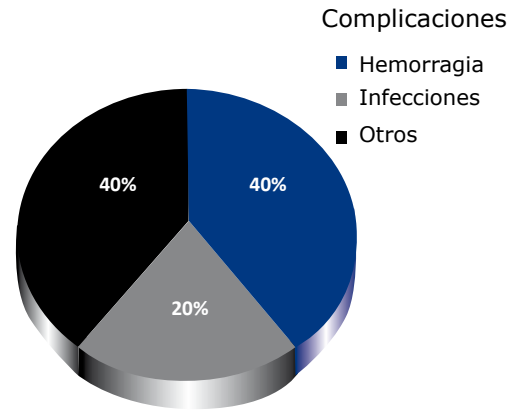
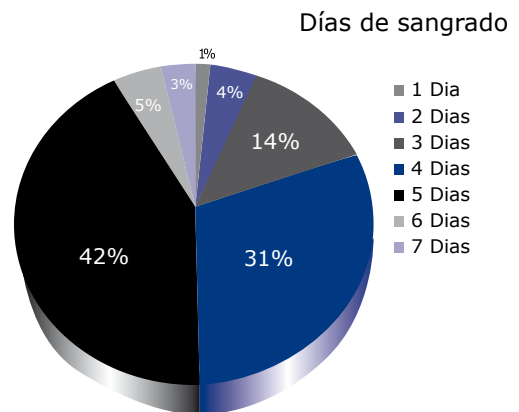


Figura 5. Días de sangrado reportados por las pacientes.



Discusión

El aborto sigue siendo una causa de mortalidad materna en nuestros días y su manejo se ha modificado en los últimos años. Con la finalidad de ofrecer un tratamiento seguro y de bajo costo, en el Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz Dr. "Rafael Lucio" se ha utilizado el manejo médico en abortos menores de 12 sdg, no complicado con misoprostol de 800 microgramos en dosis única vía sublingual; demostrando ser un tratamiento eficaz.

Numerosos estudios lo han establecido como seguro, accesible y efectivo en dosis de 600 mcgr vía oral, con una eficacia del 94.5%,¹³ otros estudios



reportan que el misoprostol a dosis de 600 mcgr vía oral como dosis única es efectivo para evacuar el contenido uterino para el aborto incompleto del 81% al 89% de los casos.^{17,18}

En nuestro estudio, se obtuvo un porcentaje de éxito del tratamiento de 96% en pacientes con aborto completo manejadas con misoprostol 800 mcgr en dosis única sublingual. *Blanchard et al.*, realizaron un estudio en Bangkok, evaluando dos regímenes de misoprostol (dosis única 400 mcgr vía vaginal y dosis repetidas a las 4 hrs de 400 mcg vía vaginal) para estimar su eficacia en el tratamiento del aborto. Reportaron efectividad del 66% de las mujeres en el grupo de dosis única y 70% en el grupo de dosis repetidas. Noventa por ciento de las mujeres en ambos grupos, informaron que los efectos secundarios eran tolerables, sin embargo no se concluyó diferencia significativa con el uso de dosis repetida a las 4 hrs.¹⁹

En nuestro estudio, 9 pacientes presentaron complicaciones: 4 pacientes acudieron por hemorragia transvaginal sin llegar a estado de choque, identificado como 1 toalla nocturna por hora en las últimas 4 horas, lo que motivó acudir a revisión antes de la cita esperada, por lo que se realizó LUI como tratamiento definitivo. Una paciente manifestó datos clínicos de infección con fiebre mayor de 38°C y olor fétido en cavidad vaginal por lo que se ingresó para manejo antimicrobiano y posterior evacuación mediante LUI. En el rubro de otras causas, el dolor intenso manifestado por la escala de EVA de 10, a pesar de medicación analgésica motivó el ingreso hospitalario para manejo quirúrgico definitivo.

Oi San Tang et al., en Hong Kong, compararon en un ensayo controlado aleatorizado el uso de misoprostol sublingual 600 mcgs con o sin una dosis adicional a la semana de misoprostol sublingual para el tratamiento médico de aborto menor a 13 semanas. Las tasas de éxito observadas fueron del 82 y 87% en ambos grupos, un régimen de una semana de misoprostol sublingual no mejoró la tasa de éxito ni acortó la duración del sangrado vaginal.^{19,20}

En un estudio multicéntrico en 2007, se documentó que la infección ginecológica después de

tratamiento quirúrgico, expectante y médico de aborto incompleto del primer trimestre, es baja (2-3%), y no existe evidencia de una diferencia significativa por el tipo de manejo.^{21,22}

Existen pocas contraindicaciones para el uso de misoprostol como tratamiento en aborto de menos de 12 SDG por fecha de última regla, las cuales son alergias al medicamento, sospecha de embarazo ectópico, inestabilidad hemodinámica o estados de choque, signos de infección pélvica o sepsis, pacientes con alguna coagulopatía o bajo tratamiento con anticoagulantes.²³

En una revisión de Cochrane del año 2007, se demostró que la pertinencia del uso rutinario de la profilaxis antibiótica en mujeres que acuden a recibir atención médica bajo el supuesto caso de aborto inseguro, es una cuestión que todavía no se ha demostrado. En otros estudios, se administran antibióticos solo cuando existen signos y síntomas de infección.²⁴

Davis y col., en el año 2004 publicaron un estudio con el objetivo de describir los patrones de sangrado. El sangrado abundante es por lo general limitado a unos pocos días después del tratamiento. Y los cambios clínicamente importantes de la hemoglobina después del uso de misoprostol son raros.^{25,26} En nuestro estudio, solo 4 pacientes presentaron hemorragia.

Tang et al., en el año 2007 publicaron un artículo de revisión para conocer los efectos secundarios del misoprostol. Reportaron que la diarrea ha sido la reacción adversa más reportada, sin embargo es leve y auto limitada. También pueden ocurrir náuseas y vómito pero se resuelven de 2 a 6 horas.²⁷ Al igual, en nuestras pacientes se presentaron pocos efectos adversos, tal como se describe en la literatura mundial.

Lia Bartley y col., publicaron un estudio doble ciego comparando la eficacia clínica de la mifepristona contra misoprostol, concluyeron que ambos son iguales de efectivos para el manejo del aborto.²⁸

Otro régimen de tratamiento disponible para el aborto inducido es el uso de metotrexate, metotrexate y misoprostol, mifepristona y misoprostol.

Los abortos inducidos con mifepristona se resuelven de manera más rápida que los inducidos con metotrexate, pero la tasa de éxito, los efectos secundarios y complicaciones son similares.^{29, 30}

Kovavisarach y Jamnansiri, en el 2005 realizaron un estudio donde se comparó el uso de 600 mcgr vs 800 mcgr de misoprostol vía vaginal para aborto incompleto, en 114 pacientes divididas en 2 grupos iguales, en el grupo de 800 mcgr se encontró un 64.8% de aborto completo en las primeras 24 hrs contra un 45.6% en el grupo de 600 mcgr. Concluyendo de manera significativa mejores resultados con 800 mcgr de misoprostol.³¹

En el estudio se disminuyeron las tasas de ingresos hospitalarios que conllevan a evitar riesgos anestésicos y complicaciones quirúrgicas derivadas de su manejo. El tratamiento ambulatorio fue exitoso con el uso de misoprostol 800 mcgr en dosis única sublingual.

Chai et al., en el 2012 publicaron el primer ensayo clínico aleatorio doble ciego donde comparó la efectividad de misoprostol en dos grupos con dosis de 800 mcgr vía sublingual y oral, con 200 mg de mifepristona 48 hrs antes de la dosis de misoprostol. El aborto completo ocurrió en el 95.6% de las mujeres en el grupo oral y el 97.8% en el grupo sublingual.³²

Aún hay diferencias entre las publicaciones, donde los resultados según la dosis, vía de administración, uso único o combinado de misoprostol así como los efectos adversos son diferentes entre ellos, por lo que aún es necesario realizar más estudios para determinar el tratamiento médico alternativo más efectivo para el aborto.

A pesar de ello, el misoprostol continua siendo el medicamento más usado para el aborto, ya que la mifepristona es cara, requiere de refrigeración y no se encuentra ampliamente disponible. El misoprostol es barato, estable a temperatura ambiente, y se obtiene en muchos países, incluido México.

Referencias bibliográficas

1. Blum J. Winikoff K. Danielsson G, Schiavon R. Treatment of incomplete abortion and spontaneous abortion with misoprotol. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 99:186-189.
2. Zhang J. Guilles J. Barnhart K, Creinin M. Comparison of Edical Management With Misoprotol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *N Engl J Med.* 2005; 353:761-9
3. Salas G, Villagómez R, incidencia del aborto en México. *Red de revistas científicas de américa latina y del caribe, España y Portugal.* 1998; 216:83-100
4. Sing S. Hospital Admissions resulting from unsafe abortion: estimates from 13 developing countries. *Lancet* 2000; 368: 1887-92
5. Ipas México, A.C. Sexo, anticoncepción, embarazo y aborto: experien-

- cias entre las estudiantes de enfermería en Veracruz y Chiapas. 2006; 5:1-21.
6. Berer M. Abortos sin riesgo: un componente indispensable de las políticas y prácticas adecuadas de salud pública. *Bull World Health Organ* 2000;78:580-592.
 7. López R. El aborto como problema de salud pública. En: Elu MC, Langer A, eds. *Maternidad sin Riesgos en México*. México: Comité Promotor de la Iniciativa por una Maternidad sin Riesgos en México/Instituto Mexicano de Estudios Sociales; 1994. pp. 85-90.
 8. Alan Guttmacher Institute, El Colegio de México, Población Council. Datos sobre el aborto inducido en México. Disponible en: http://www.guttmacher.org/pubs/2008/10/01/FIB_IA_Mexico_ (10-10-15).
 9. Consejo Nacional de Población. *Cuadernos de Salud Reproductiva*. México: CONAPO; 2000. p. 71.
 10. Sonia B. Fernández C, Gonzalo G, Ricardo V. La mortalidad materna y el aborto en México *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(1):77-80
 11. Mariana Nieto C, Liao EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso de misoprostol para inducción del parto con feto muerto. *Rev Paul Med* 1987;105 : 305-
 12. Gynuity Health projects, propuesta para la inclusión del misoprostol en lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales, 17a reunión del comité de expertos de la OMS sobre la selección y uso de medicamentos esenciales ginebra 2009.
 13. De Melo NR, Gómez PI, Távara L, De Gracia JF, Faneite P, Yuen V. et al. Uso del misoprostol en obstetricia, FLASOG, 2013, p 1-101.
 14. Diop A, Ragheven S, Rakotovo J, Comendant R. Two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2009, 79:456-462.
 15. Jasveer V, Zhang J, Ph.D., Olsen J, Medical Abortion and the Risk Of Subsequent Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2007; 357:648-53.
 16. Sophie S, Hristin C, Hilippe A, Ouchard B, Irving M. Medical Termination Of Pregnancy. *N Engl J Med* 2009, 342: 13 :944-254.
 17. Tang O, Charas Y, Ong K, Yu-Tse W, Ernest H, Sharon W, et al. A Randomized Trial To compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage *Hum Reprod*, 2005; 21: 189-192.
 18. Joyce H, You S, Tony K, Chung H, Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester or pregnancy: a cost analysis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2873-2878.
 19. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L, Management of miscarriage expectant medical or surgical Results of a randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ*; 2006; 21: 189-192.
 20. Viyk J, Zhang J, Olsen J, Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 648-53.
 21. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Sachivon R. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet*. 2007; 99: 186-189.
 22. May W, Gulmezoglu AM, Ba - Thi K, Antibiotics for incomplete abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. No: CD001779. DOI: 10.1002/14651858.CD001779.pub2.
 23. Davis A, Robilotto C, Westhoff C, Forman S, Harg J. Management of Early Pregnancy Failure Trial group. Bleeding patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum. Reprod*. 2004; 19: 1655-1658.
 24. Wing-Hung T, Hang I, Shing-kai Y, Yuen P, Hang I, et al. Long-term reproductive outcome subsequent to medical versus surgical treatment for miscarriage. *Hum. Reprod*. 2005; 20: 3355-3359.
 25. Tang O, Danielsson G, Ho P, Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;99 160-167.
 26. Goldberg A, Mara B, Greenberg, Darney P. Misoprostol and Pregnancy. *N Engl Med*. 2001; 344: 38-47.
 27. Faundes A, Fiala C, Tang Q, Velasco A, Misoprostol For The Termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy *Int J Gynecol Obstet*. 2007; 99: 172-177.
 28. Essilfie-Appiah G, Hofmeyr G, Misoprostol in Obstetrics and Gynecology benefits and risks. *SAJOG*. 2005; 11: 9-10.
 29. National Abortion Federation. *Early Medical -abortion with Mifepristone and Other Agents* Washington, DC: National abortion Federation, 2002.
 30. Bartley J, Brown A, Elton R, Baird D, Double blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost of misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. *Hum Reprod*. 2001; 16: 2098-2102.
 31. E. Kovavisarach*, C. Jamnansir. Intra-vaginal misoprostol 600 Mg and 800 Mg for the treatment of early pregnancy failure. *IJGO*, 2005: 90: 208-212.
 32. J. Chai, C. Yin, P. Chung Ho. A randomized clinical trial comparing the short-term side effects of sublingual and buccal routes of misoprostol administration for medical abortions up to 63 days gestation. *Contraception*. 2002; 87(4):480-485.