



Premio Nacional de Anticoncepción 2008 al Dr. D. Josep Luis Carbonell Esteve

ABORTOS DE SEGUNDO TRIMESTRE CON 600 MCG DE MISOPROSTOL VERSUS 400 MCG Y LEGRADO SISTEMÁTICO POSTERIOR: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO. (PUBLICADO EN LA REVISTA CONTRACEPTION ENERO 2008)

INTRODUCCION

El misoprostol con o sin tratamiento previo con mifepristona ha sido muy ampliamente estudiado en abortos de 2º trimestre, cuando se administran 200 mg de mifepristona 36-48 horas antes del misoprostol se consiguen tasas de aborto mayores cercanas al 99% y tiempos de expulsión mucho mas cortos, aproximadamente 6,5 a 7,5 horas desde la administración del misoprostol.(1,2) Desgraciadamente la mifepristona (RU-486) solo esta disponible en una treintena de países y su precio además es elevado. Por tanto es imperativo definir un protocolo de tratamiento con misoprostol solo para aborto de 2º trimestre que utilizando dosis bajas que produzcan pocos efectos secundarios obtenga una aceptable y alta tasa de eficacia y seguridad para la mujer. El misoprostol solo consigue tasas de aborto de alrededor del 90% en abortos de primer trimestre utilizando de 1 a 3 dosis de 800µg (3-6). Se obtienen una eficacia similar con las mismas dosis de 800 µg en abortos de 2º trimestre (7,8). Aunque el misoprostol esta registrado solo para su uso por vía oral en la mayoría de los estudios se utiliza la vía vaginal ya que la misma presenta una mucho mayor efectividad (5-11). Además el misoprostol actúa con un nivel de eficacia muy aceptable también por las vías sublingual y bucal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un Ensayo Clínico Aleatorizado, monocéntrico, sin cegamiento, con dos grupos de tratamiento para evaluar la eficacia de la administración del misoprostol como abortifaciente farmacológico en la interrupción del embarazo

entre 12 y 20 semanas de gestación con la realización sistemática de legrado de la cavidad uterina después de la expulsión.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Estudios Clínicos del Hospital Gineco-Obstétrico Docente "Eusebio Hernández" (Maternidad Obrera), de Ciudad Habana, Cuba dentro del acuerdo de colaboración científica firmado con la Clínica "Mediterrania Medica" de Valencia, España.

Doscientas diez mujeres que solicitaron la interrupción del embarazo del segundo trimestre fueron incluidas en el ensayo clínico. Los criterios de inclusión fueron: a) mujeres con gestaciones entre 12 y 20 semanas y con indicación médica o social para interrumpir el embarazo, b) edad menor que 42 años, c) perfil psico-sociológico adecuado que garantice el cumplimiento del esquema de visitas del estudio, d) lugar de residencia a menos de 20 Km de Ciudad Habana, e) permiso para la realización de otro método para el aborto, si es necesario, f) acceso venoso adecuado, g) voluntad de abstenerse de relaciones sexuales y alcohol en los primeros 21 días del estudio. Criterios de exclusión: a) hemoglobina < 10 mg/dl, b) intolerancia o alergia conocida al misoprostol, c) enfermedad cardiovascular que requiere medicación, d) tensión arterial > 160/110 mg/Hg / hipotensión ortostática, e) cesárea o cirugía uterina previa, f) sangramiento uterino previo, g) inseguridad respecto al método / inestabilidad emocional, h) pacientes con mal estado general de cualquier etiología, i) diabetes, nefropatía, hepatopatía, coagulopatía.

Una vez que el Comité para la Terminación de Embarazos del Segundo Trimestre del hospital dio la aprobación escrita para la interrupción del mismo se evaluó a la paciente según los criterios de inclusión y exclusión.

En la visita de captación, una vez incluida la paciente, se confirmó la edad gestacional mediante ultrasonido abdominal con un Kranzbühler Sonoscope 20 (Tokyo-Keiky Co., Tokyo, Japón) de acuerdo con criterios ultrasonográficos establecidos.* Se les informó a las mujeres que serían sometidas a un proceder farmacológico-quirúrgico para la interrupción del embarazo que requería ingreso hospitalario y legrado posterior a la expulsión. El proceder consistiría en la inserción vaginal de tabletas de 200 µg de misoprostol y que en caso de fallar el mismo sería necesario terminar el embarazo con otro método.

Al final de la visita de captación se le entregó a la paciente la orden de análisis de sangre y el modelo de consentimiento informado, estos dos documentos fueron devueltos en la siguiente visita. Si la paciente tenía menos de 18 años

de edad se requirió también la aprobación escrita por parte de los padres o tutores de la misma.

En la segunda visita, después de entregar el consentimiento informado debidamente firmado, se realizó un examen clínico completo y se completó la historia clínica. Se analizaron los resultados de los exámenes sanguíneos y se entregó la orden con la fecha y hora de ingreso en el hospital.

Se obtuvo muestra de sangre para la determinación de hemoglobina, hematocrito, grupo sanguíneo y factor Rh antes del inicio del tratamiento. También se hizo determinación de hemoglobina inmediatamente después del legrado y a los 14 días después del aborto para conocer el nivel de hemoglobina post tratamiento. Si el factor Rh era negativo, se indicaron 50 µg de immuno-globulina Rh intramuscular después del aborto.

RESULTADOS

El estudio comenzó el 15 de Marzo de 2004 y concluyó el 31 de Marzo de 2006 y los investigadores incluyeron en el grupo de 600 µg de misoprostol a 105 mujeres y otras 105 en el grupo de 400 µg, para un total de 210 pacientes en el estudio. El análisis fue planificado según intención de tratar pero no hubo salidas del estudio después de la aleatorización.

La tabla 1 muestra las características generales de las mujeres incluidas en el estudio; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para ninguna de ellas.

En el grupo I hubo 103/105 (98.1%) de éxitos y el grupo II hubo 99/105 (94.3%) éxitos; esta diferencia fue no significativa, $p = 0.279$, RR = 3.121 con IC 95% para RR = 0.615 – 15.833.

De los 103 casos que fueron éxito en el grupo I, 63/103 (61.2%) expulsaron también la placenta y esto ocurrió en 57/99 (57.6%) de los que fueron éxitos en el grupo II; esta diferencia fue no significativa, $p = 0.707$, RR = 1.161 con IC 95% para RR = 0.662 – 2.036. Los resultados según el número de dosis de misoprostol empleadas se presentan en la Tabla 2. Las tasas de éxito y fallo según edad gestacional se muestran en la Tabla 3, en la evaluación de las mismas no se obtuvo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, $p = 0.727$.

Al comparar las tasas de éxitos entre los grupos I y II según la nuliparidad o multiparidad, no se obtuvo diferencias significativas, ($p = 0.090$), en las tasas de éxito entre ellos, 61/62 (98.4%), en nulíparas del grupo I y nulíparas del

grupo II, 56/61 (91.8%), RR = 5.446; IC 95% para RR (0.617 – 48.058). Igualmente, no hubo diferencias estadísticamente significativas, ($p = 0.987$), entre las tasas de éxito en multíparas, 42/43 (97.7%) del grupo I y multíparas del grupo II, 43/44 (97.7%), RR = 0.977; IC 95% para RR (0.059 – 16.130).

No hubo diferencias significativas, $p = 0.336$, cuando se analizaron las tasas de éxitos entre nulíparas y multíparas, independientemente del esquema de dosis de misoprostol, y fue 117/123 (95.1%) en nulíparas versus 85/87 (97.7%) en las multíparas, RR = 0.459 con IC 95% para RR = (0.090 – 2.329).

Manifestaron algún efecto secundario 86/105 (81.9%) mujeres del grupo I y 85/105 (81.0%) del grupo II; esta diferencia fue no significativa, $p = 1.000$, RR = 1.065 con IC 95% para RR = 0.531 – 2.136. En la Tabla 4 se presenta la distribución de los efectos secundarios según el esquema de dosis de misoprostol.

Experimentaron dolor pélvico 103/105 (98.1%) mujeres del grupo I y 99/105 (94.3%) del grupo II, la diferencia fue no significativa, $p = 0.279$ y RR = 3.121 con IC 95% para RR = 0.615 – 15.833. La intensidad del dolor fue calificada como “inferior a una regla” en 52/103 (50.5%) del grupo I y 46/99 (46.7%) del grupo II; 45/103 (43.7%) del grupo I y 45/99 (45.5%) del grupo II refirieron que el dolor fue “igual que una regla”; 6/103 (5.8%) del grupo I y 8/99 (8.1%) del grupo II reportaron que el dolor fue “superior a la regla”, estas diferencias fueron no significativas, $p = 0.751$.

Ocurrió sangrado vaginal, después de alguna dosis de misoprostol, en 96/105 (91.4%) de las mujeres del grupo de 600 μg y en 99/105 (91.3%) del grupo de 400 μg ; esta diferencia fue no significativa, $p = 0.592$ y RR = 0.646 con IC 95% para RR = 0.222 – 1.886.

De las 96 mujeres del grupo I que tuvieron sangrado vaginal, 33/96 (34.3%) pacientes señalaron que este fue “igual que una regla” mientras que fue así en 31/99 (31.3%) de las pacientes del grupo II; 59/96 (61.5%) mujeres del grupo I ellas calificaron al sangrado vaginal como “inferior a una regla” y fue considerado de igual forma por 62/99 (62.6%) del grupo II; 4/96 (4.2%), y 6/99 (6.1%) mujeres de los grupos I y II, respectivamente, consideraron que el sangrado vaginal fue “superior a una regla”; estas diferencias no fueron significativas, $p = 0.781$.

En la Tabla 5 se presentan los principales resultados obtenidos en las otras variables de la evaluación de la eficacia.

Hubo 4 mujeres del grupo I que abortaron exitosamente y presentaron complicaciones; una paciente presentó una hipoglucemia durante el periodo de recuperación después del legrado, se le administró glucosa al 5% IV, se recuperó rápidamente y fue dada de alta 6 horas después; otra paciente con un embarazo de 18 semanas de gestación que expulsó solamente el feto con la segunda dosis de misoprostol, tuvo un sangramiento abundante durante el legrado post expulsión, la hemoglobina descendió a 7.5 g/dL y se transfundió con 2 bolsas de 250 cc de glóbulos, fue dada de alta al día siguiente con 9.7 g/dL de hemoglobina; la tercera paciente acudió al Cuerpo de Guardia del hospital a las 72 horas post legrado con dolor en bajo vientre, al examen físico y ultrasonográfico se sospechó una endometritis y se le indicaron antibióticos, una semana después estaba asintomática; la cuarta paciente, que había interrumpido una gestación de 19 semanas, asistió al Cuerpo de Guardia del hospital a las 48 horas después del legrado con fiebre, dolor y sangramiento, se le diagnosticó una endometritis y se indicaron antibióticos, una semana después no tenía síntomas.

En el grupo de 400 µg de misoprostol hubo una paciente con 4 gestaciones, paridad 1 y 2 abortos provocados y una gestación actual de 14 semanas a la que se le aplicaron las 5 dosis de misoprostol sin obtener respuesta alguna a las mismas. A las 24 horas de haber iniciado el tratamiento con misoprostol, es decir, 4 horas después de la administración de la última dosis se procedió a realizar la evacuación quirúrgica del útero, comenzó un sangramiento abundante durante y después del acto quirúrgico, se tomaron medidas para coartar el sangramiento y ninguna de ellas fue efectiva. Se decidió entonces realizar una histerectomía obstétrica con el diagnóstico de hemorragia post aborto más trastorno de la coagulación. Fue atendida en sala de terapia intensiva y falleció a las 24 horas del ingreso en dicha sala. Los resultados de anatomía patológica y de microbiología reportaron datos que llevan a pensar que la causa de la muerte fue una sepsis post aborto por un clostridium.

En la visita a los 21 días después del aborto en 104/105 (99.0%) de las pacientes del grupo I se constató por el examen ultrasonográfico que la cavidad uterina estaba vacía y esto fue así en el total de las mujeres del grupo II, esta diferencia fue no significativa, $p = 0.158$. En la paciente del grupo de 600 µg en que la cavidad no estaba vacía no se detectó presencia de coágulos pero sí una línea endometrial reforzada.

DISCUSION

En este nuestro tercer estudio con misoprostol solo en abortos de 2º trimestre, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de aborto obtenidas en ambos grupos.

Las altas tasas de aborto obtenidas son similares o incluso superiores a las obtenidas en otros estudios con 800 µg de misoprostol cada 12 horas (8). El porcentaje de aborto completo 94,3% obtenido en el grupo de 400 µg cada 4 horas es similar a los resultados obtenidos en otros estudios que utilizan la misma dosis, intervalos y ruta de administración. (1,16-18). Además esta tasa también es similar a la de otros estudios que utilizan intervalos mas cortos o mas largos (19,20). La tasa de aborto alcanzada en el grupo de 600 µg (98,1%) es mucho mas alta que la informada por Niromanesh y col.(9) 80%.

Los tiempos de expulsión promedio obtenidos en este estudio, 10,7 +-1,3 (SD) en el Grupo 1 y 11,5 +-5.0 (SD) en el Grupo 2 también son similares a los de otros estudios: Tang y col. (18) con 10,5 horas y Elsheikh y col (22) con 10,2 horas, pero notablemente inferiores a los resultados obtenidos por Bebbington y col. (16) con 19,6 horas o Dickinson y Evans (21) con 14,5 horas.

Para interpretar estas diferencias en los tiempos de expulsión hay que tener en cuenta que los mismos varían en función de la edad gestacional de que se trate y que esta no es la misma en todos los estudios. Por ejemplo en los últimos 2 estudios citados la edad gestacional media es de 20,8 y 19,4 semanas. Es sabido que el aumento de la edad gestacional influye en la eficacia del misoprostol debido a la modificación del numero y la sensibilidad de los receptores de prostaglandinas conforme aumenta la misma(24).

La frecuencia de transfusiones de sangre 0,5% fue notablemente mas baja que la obtenida en nuestro estudio anterior: 4,8% (8) y sin duda esto fue debido a la realización sistemática de un legrado una hora después de la expulsión del feto tanto si ya se había expulsado la placenta como si no. Podríamos sugerir ahora a la luz de los hechos que el legrado se realizara solo en el caso de que no hubiera sido expulsada la placenta o existiese sangrado activo. En lo que respecta al caso mortal acaecido en este estudio por shock septico, este solo pudo ser etiquetado anatomopatológicamente en los cortes miometriales de Clostridium sin poder ponerle el tipo de Clostridium de que se trataba por deficiencias técnicas del departamento. Cuando este caso ocurrió a final de 2004 nosotros no sabíamos aun que 4 casos mas fatales también por shock

septico por *Clostridium Sordelli*, iban a tener lugar en Norteamérica usando mifepristona y misoprostol en abortos farmacológicos de primer trimestre. Aunque muy infrecuentes son conocidos casos mortales por este germen en abortos y partos a termino.

La eficacia del misoprostol depende de la eficacia de 4 factores:

1) La dosis 2) el numero de dosis 3) la ruta de administración 4) intervalo entre dosis. Si revisamos toda la literatura mundial al respecto podríamos establecer una especie de ley de misoprostol que seria la siguiente:

Se obtienen los mismos resultados utilizando un bajo numero de dosis altas con largos intervalos de administración de misoprostol (600-800) que utilizando un mayor numero de dosis intermedias o bajas repetidas a intervalos de administración mas cortos. Esto seria valido para todas las rutas de administración: oral, sublingual, bucal, vaginal o rectal siempre que se use la misma vía de administración. Para entender por que bajas dosis de misoprostol obtienen los mismos resultados que altas dosis de este fármaco hay que tener en cuenta el posible efecto acumulativo del misoprostol particularmente cuando se usa la vía vaginal y la síntesis endógena de prostaglandinas propias una vez ha comenzado la actividad contráctil.

Una de las diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos fue el numero de dosis utilizado siendo lógicamente de $2,2 \pm 0,9$ dosis en el grupo de 600 versus $3 \pm 1,2$ en el grupo de 400 (P menor 0,001) esto se demostró en el hecho de que en el grupo que recibió 600 µg de misoprostol, el 67,6%, es decir mas de las dos terceras partes de las pacientes ya habían abortado con solo dos dosis, mientras que en el grupo de 400mcg con dos dosis de misoprostol solo llegaron a abortar el 39%. Sin embargo si comparamos las tasas de aborto en las primeras 12 horas los porcentajes son ya similares 67,6% y 61,9%.

Respecto a los efectos secundarios no hubieron diferencias entre los dos grupos aparte de la fiebre y las nauseas. Nosotros concluimos que 600 µg de misoprostol administrados cada 6 horas vaginalmente son tan efectivos como 400 µg cada 4 horas en abortos de 2º trimestre. Una definida tendencia hacia una mayor eficacia y tiempos de expulsión mas cortos se observo en el grupo de 600. Mas estudios con muestras mas grandes son necesarios para validar y/o confirmar estos resultados.