

HOSPITAL GINECO-OBSTÉTRICO
"EUSEBIO HERNÁNDEZ"
CIUDAD DE LA HABANA

Reacciones adversas del misoprostol por vía vaginal en el aborto farmacológico

Adverse reactions of vaginal misoprostol in medical abortion

Luis Carmentate Martínez¹, Ramón Coronado Mestre², Juan Manuel Hernández Rodríguez¹, Carlos Sánchez Tejedor³.

RESUMEN

Se analizaron retrospectivamente 9 estudios clínicos sobre las reacciones adversas del misoprostol por vía vaginal para abortar y su relación con las características de las mujeres. Se utilizó la información de tres ensayos clínicos en que se administró methotrexate oral o intramuscular previo al uso del misoprostol y de un estudio clínico en que la dosis de misoprostol que provocó el aborto fue de 1000 microgramos (μg). Las reacciones adversas más frecuentes fueron los escalofríos, náuseas, vómitos, diarreas y mareos, con excepción del escalofrío, se asociaron significativamente con casi todas las características de las mujeres estudiadas. Los resultados del análisis factorial simple, confirmó la asociación significativa entre la paridad y las náuseas ($p=0.026$), la paridad y los vómitos ($p=0.006$), y la asociación entre la ocurrencia de diarreas y la edad gestacional ($p=0.0001$), no fue así con el resto de las variables estudiadas. Se encontraron diferencias entre los tipos de reacciones adversas ocurridas después de un pre- tratamiento con methotrexate hasta 7 días antes de la administración de la prostaglandina. Casi todas las reacciones adversas al misoprostol cuando se administraron dosis vaginales de 1000 μg fueron significativamente mayores que las presentadas cuando se usaron dosis de 800 (μg). **Palabras clave:** MISOPROSTOL/efectos adversos.

ABSTRACT

Nine clinical studies were analyzed retrospectively on the adverse reactions of vaginal misoprostol for abortion and its relation to women characteristics. The information of three clinical trials was used, in which oral or intramuscular methotrexate was administered prior to the use of misoprostol and from a clinical study in which the dose of misoprostol that caused the abortion was 1000 micrograms (μg). The most frequent adverse reactions were chills, nausea, vomiting, diarrhea and dizziness; these characteristics, with the exception of chill, were significantly associated with almost all the characteristics of the studied women. The results of the simple factor analysis, confirmed the significant association between parity and nausea ($p=0.026$), parity and vomiting ($p=0.006$), and the association between the occurrence of diarrhea and the gestational age ($p=0.0001$), It was not the same with the rest of the studied variables. Differences between the types of adverse reactions were detected after a previous treatment with methotrexate until 7 days before the administration of the prostaglandin. Almost all adverse reactions of misoprostol when vaginal doses of 1000 μg were administered were significantly greater than those presented when doses of 800 μg were used.

Keywords: MISOPROSTOL/adverse effects.

1. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Instructor. Hospital Gineco-obstétrico "Eusebio Hernández". Ciudad de La Habana, Cuba.
2. Máster en Toxicología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Profesor Auxiliar. Hospital Gineco-obstétrico "Eusebio Hernández". Ciudad de La Habana, Cuba.

3. Máster en Investigación de Población. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Hospital Gineco-obstétrico "Eusebio Hernández". Ciudad de La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

Los abortos realizados bajo malas condiciones sanitarias son aún una de las primeras causas de muerte materna en la mayoría de los trabajos revisados.⁽¹⁾ Se ha estimado que ocurren cada día de 300 a 500 muertes maternas debidas a abortos inseguros.⁽¹⁾ La conveniencia de encontrar un método abortivo seguro y efectivo para mujeres que no quieren continuar un embarazo no deseado es aún una imperiosa necesidad. La escasez de ginecólogos y el acceso limitado a un aborto seguro en la gran mayoría de los países de bajos ingresos hacen de tal necesidad una urgencia sanitaria. Los diferentes métodos de aborto farmacológico eliminan las clásicas complicaciones del aborto quirúrgico, bien sea en su versión tradicional: legrado instrumental con anestesia general o en su actual versión, (aún desconocida en muchos hospitales), aspiración intrauterina con material plástico y anestesia local.⁽²⁻³⁾ Es decir, se elimina el peligro de: perforaciones uterinas, desgarros cervicales, síndromes de Asherman, infecciones, etc., ya que no se introduce instrumento alguno en la cavidad uterina.⁽⁴⁾ Por otra parte, los métodos farmacológicos, suponen un mayor grado de intimidad y autonomía, además de disminuir el traumatismo físico y psicológico que comporta siempre un acto como el hecho de abortar, que para cualquier mujer siempre es traumático en alguna medida. Parece ser, sin lugar a dudas que el método más eficaz para abortar, sería la combinación de mifepristona + misoprostol, la cual, según algunos trabajos, alcanza tasas de aborto completo que oscilan entre el 96% y 99%, tanto en abortos del primer como segundo trimestre de la gestación.⁽⁵⁻⁶⁾ Además, el uso de estos métodos farmacológicos, especialmente el misoprostol solo, está contribuyendo de manera significativa a disminuir la mortalidad por aborto realizado en condiciones inseguras, especialmente en el Tercer Mundo. Según el informe de la OMS de 1998, hubo 78 000 muertes de mujeres jóvenes en edad fértil por aborto inseguro.⁽⁷⁾ En el Hospital Gineco-Obstétrico "Eusebio Hernández" de Ciudad de La Habana, en los últimos 5 años se realizaron una serie de estudios clínicos para valorar la efectividad como método de interrupción del embarazo del misoprostol, sólo o en combinación, en el primer trimestre de la gestación.⁽⁸⁻¹⁴⁾ Estos estudios que se iniciaron en 1996, se llevaron a cabo dentro del acuerdo de colaboración científica firmado con la clínica Mediterránea Médica de Valencia, España.

En los mencionados estudios se registró, además de la eficacia abortiva del misoprostol, la incidencia de los efectos secundarios presentados en las mujeres incluidas. Se presentan y analizan en este trabajo los resultados de los mismos con relación a las reacciones adversas del fármaco. Es propósito responder algunas interrogantes que existen sobre si las reacciones adversas del fármaco limitan su efectividad y la adherencia del paciente al tratamiento teniendo en cuenta que:

- Las formulaciones en forma de tabletas que se utilizan por vía vaginal son las aprobadas para su administración oral.
- Los estudios farmacocinéticos del misoprostol indican una mayor y más rápida absorción tras su administración vaginal comparada con la administración oral del mismo.⁽¹⁵⁾
- No se conocen actualmente las dosis mínimas efectivas para provocar el aborto.
- Las dosis administradas como método para provocar el aborto son superiores a las establecidas para lograr su efecto cito protector de la mucosa gastroduodenal.
- La combinación con otros fármacos podría incidir sobre la aparición de reacciones secundarias.
- La presente investigación tiene como objetivo contribuir a mejorar la atención a la mujer que busca la terminación no quirúrgica de un embarazo sin desear y que puede encontrar con el uso del misoprostol una alternativa válida a los métodos quirúrgicos tradicionales.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo basado en la información publicada de 9 ensayos clínicos en que se utilizó solamente el misoprostol como método de interrupción del embarazo farmacológico. El universo quedó constituido por todas las mujeres que fueron incluidas en dichos ensayos y que asistieron a consulta de Planificación Familiar del Hospital Gineco-Obstétrico "Eusebio Hernández" con

el deseo voluntario de interrumpir el embarazo entre los años 2004 - 2008. Todos los ensayos clínicos fueron llevados a cabo en concordancia con lo establecido en las declaraciones de la XVIII y XLI Asambleas Médicas Mundiales de Helsinki (1964) y Hong Kong (1989) y con las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba, tomándose todas las medidas de protección de los seres humanos que participaron en los mismos. También fueron aprobados por el Comité de Ética y Estudios Clínicos del Hospital Docente Gineco-Obstétrico "Eusebio Hernández", dentro del acuerdo de cooperación científica firmado con la Clínica Mediterránea Médica de Valencia España. Se administraron hasta 3 dosis de 800 µg de misoprostol, por vía vaginal, para abortar. Los intervalos entre las dosis fueron variables, en algunos de ellos, se administraron la segunda y tercera dosis de misoprostol cada 48 horas después de la primera dosis y en otros cada 24 horas. Se tomó para este estudio solamente la información sobre las reacciones adversas después de la administración vaginal de la primera dosis de 800 µg de misoprostol dada la variabilidad en los intervalos de administración de la segunda y tercera dosis. Con fines comparativos, se tomó el total de pacientes (876) de 3 ensayos clínicos, en los que las mujeres recibieron un tratamiento con methotrexate previo a la administración vaginal del misoprostol para abortar. En el primero de ellos, el misoprostol se aplicó en dosis de 800 µg de 3 a 5 días después de una inyección intramuscular de methotrexate en dosis de 50 mg/m². En el segundo de esos estudios, las mujeres recibieron los 800 µg de misoprostol 7 días después de la ingestión oral de una dosis única de 800 miligramos de methotrexate. En el tercer y último estudio, las mujeres fueron previamente tratadas, al azar, con 25 miligramos o 50 miligramos de methotrexate por vía oral previa inserción vaginal de 800 µg del misoprostol 7 días más tarde. De estos 3 estudios se tomó solamente la frecuencia de reacciones adversas al misoprostol después de la aplicación de la primera dosis de 800 µg de misoprostol. Se utilizó la información sobre las frecuencias de reacciones adversas reportadas por 300 mujeres que recibieron dosis de 1000 µg de misoprostol para abortar. Las variables evaluadas fueron las reacciones adversas referidas por las pacientes en los diferentes ensayos clínicos y su asociación con las características de ellas y con la edad gestacional. Las reacciones adversas estudiadas fueron: náuseas, vómitos, diarreas, fiebre (temperatura >38^oc), cefalea, escalofríos, rubor facial, enrojecimiento y rash cutáneo. No se tomó en cuenta el sangramiento vaginal ni el dolor pélvico ya que estos eran eventos esperados cuando se produce el aborto. La fuente de estos datos fueron las Historias Clínicas confeccionadas al efecto y archivadas en la consulta de Planificación Familiar del Hospital Gineco-Obstétrico "Eusebio Hernández".

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Uno de los aspectos controversiales del presente estudio es el hecho de haber unido la información de 9 ensayos clínicos que fueron llevados a cabo en momentos diferentes y que se pudiera considerar como una limitación al evaluar la uniformidad del universo en que se basa este trabajo. Las pacientes fueron captadas para los distintos estudios, con la misma droga, en un periodo de 4 años y en todos ellos la finalidad fue lograr un aborto farmacológico. Solamente se tomó la información sobre las características generales de las mujeres y sobre las reacciones adversas que se presentaron posteriores a la administración por vía vaginal, de la primera dosis de 800 µg de misoprostol. Además, en todos los ensayos clínicos mencionados, los criterios de inclusión siempre fueron los mismos, lo que contribuyó a homogeneizar el universo de pacientes incluidos en esta investigación. De esta manera se consiguió uniformar la información de todos los ensayos en cuanto al aspecto estudiado: las reacciones adversas que provoca el misoprostol después de la administración vaginal de una dosis de 800 µg (Tabla No. 1).

La edad fue la característica de las mujeres que mostró una asociación uniforme con la ocurrencia de náuseas, vómitos diarreas y mareos. Hubo mayor incidencia de esos efectos en las pacientes más jóvenes, tal y como muestra el análisis de la varianza realizado, o sea, a menor edad, mayor frecuencia de estos efectos (Tabla No. 2).

Marji Gold y Denise¹⁶ coinciden en que el efecto colateral más frecuente con el uso del misoprostol vaginal es la contracción dolorosa muscular, seguido del escalofrío y hacen una comparación entre el aborto quirúrgico y varias pautas de tratamiento combinado (misoprostol+ mifepristone y misoprostol + methotrexate) y en todas ellas fueron estos los síntomas que predominaron.

Esto pudo estar influenciado por el tamaño del universo estudiado, pues es conocido que, al aumentar el tamaño de la muestra, se puede detectar significación estadística aunque no necesariamente ésta tenga alguna relevancia clínica, como se supone ocurrió en este caso ya que las magnitudes en las diferencias de los promedios según grupos de edades no son importantes, ya que la mayor diferencia fue de 2.9 años y la menor de 1 año.

De manera similar, los resultados de los análisis univariados mostraron, de forma consistente también, una relación directa con la gravidez, la paridad y los abortos previos (Tabla No. 3).

Es decir, que en las mujeres que se interrumpían su primera gestación, (con Paridad 0 y ningún aborto previo), fueron mayores las frecuencias de náuseas, vómitos, diarreas y mareos. Este hecho apoya los resultados encontrados en el análisis de la variable edad, pues, de manera general, se supone que a menor edad de la mujer menores deben ser los antecedentes de gestaciones, paridad y abortos. Aquí cabe también la consideración hecha sobre el tamaño del grupo estudiado donde algunas de estas diferencias estadísticas significativas pudieron estar dadas por el número de pacientes estudiadas.

Sin embargo, es importante aclarar que cuando no se detectan asociaciones estadísticas significativas usando muestras grandes, es muy probable la no existencia de estas.

Los resultados de los análisis estadísticos llevados a cabo en el presente estudio obligan a realizar ciertas consideraciones:

a) a pesar del gran tamaño del universo estudiado (2073 pacientes) solamente se encontró asociación estadística significativa de manera consistente entre las características generales de las mujeres y la ocurrencia de náuseas, vómitos diarreas y mareos. b) para el resto de los efectos adversos que se estudiaron no ocurrió así, aunque los escalofríos estuvieron presentes en más de la mitad de las pacientes que usaron misoprostol para abortar y c) las incidencias de enrojecimiento y rash cutáneo, que pueden indicar la presencia de una reacción tóxica, sólo estuvieron presentes ambas en el 0.9% del total de pacientes y en todos los estudios mencionado se reportó que desaparecieron espontáneamente entre 1 y 3 horas después de la aplicación del misoprostol.⁽⁸⁻¹⁶⁾

Cuando se realizó el análisis factorial simple en el que se incluyó a la edad y la edad gestacional como covariables y como factores a los antecedente de gravidez, paridad y abortos previos resultó que solamente la paridad estuvo directamente relacionada significativamente con la ocurrencia de náuseas y vómitos y la edad gestacional con las diarreas. En el caso de la paridad, resultó que en las mujeres que no tenían ningún parto anterior fueron mayores, de manera significativa, las náuseas y los vómitos (Tabla No. 4).

Será que la “experiencia obstétrica” del organismo propia del organismo femenino ¿pudo ser una condicionante favorable para que hubiera menor frecuencia de náuseas y vómitos cuando se usó el misoprostol vaginal para el aborto farmacológico? O ¿demuestra que los receptores del misoprostol son diferentes antes y después del parto?

Los resultados del análisis factorial corroboraron lo obtenido con los estudios univariados con respecto a la ocurrencia de diarreas y la edad gestacional a la que se llevó a cabo el aborto farmacológico.

La ocurrencia de diarreas fue muy significativamente mayor cuando la edad gestacional fue menor o igual que 9 semanas y fue el efecto adverso que con más frecuencia se presentó, lo que era lógico esperar ya que la mayoría de las pacientes de los ensayos clínicos en que se basa el presente trabajo tenían edades gestacionales de hasta 63 días de amenorrea.

Se debe tener en cuenta que las náuseas, los vómitos y los mareos son bastante frecuentes durante las primeras etapas del embarazo y en ocasiones resulta difícil decir si ellos se deben a los efectos del misoprostol o por el embarazo mismo o por la combinación de ambas circunstancias. El predominio de los síntomas gastrointestinales es coincidente en la mayoría de los autores.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ Esto ha motivado que actualmente hay estudios que propugnan el uso de PG tipo I2 que no inducen diarreas o cambios de la estructura isométrica activa del misoprostol que atenúen estos efectos.⁽¹⁹⁾ El efecto de la edad de las pacientes no resultó significativo en el análisis factorial a pesar de que en el análisis de varianza mostró una relación muy fuerte con la ocurrencia de náuseas, vómitos, diarrea y mareos. Esto pudo estar ocasionado por el hecho de que en dicho análisis se incluyeron otras variables como la gravidez, la paridad y los abortos anteriores que, al estar ellos directamente relacionados con la edad de la mujer, hayan “sustraído” o “mermado” el efecto encontrado cuando se estudió la relación entre la ocurrencia

de eventos adversos y la edad de las pacientes. Lo más probable es que dichas diferencias sólo pueden ser detectadas cuando se estudia un gran número de pacientes como ocurre, entre otras, en los estudios de farmacovigilancia de una droga después de su comercialización.

El análisis de las frecuencias de reacciones adversas del misoprostol después de un pre-tratamiento con methotrexate hasta 7 días antes de la administración de la prostaglandina⁽²⁰⁾ no mostró resultados, a nuestro juicio, verdaderamente interesantes. El hecho de que en el grupo tratado con methotrexate previamente hubiera menos diarreas y cefalea y más escalofríos, mareos y calor, de manera significativa, probablemente estuvo dado por el gran tamaño de los grupos comparados y por las diferencias entre los criterios de inclusión empleados para captar a las pacientes. Las pacientes que fueron pre tratadas con methotrexate tuvieron criterios de inclusión más estrictos que las que sólo fueron tratadas con misoprostol. Sin embargo, merece mención aparte la muy significativa mayor presencia de calor en el grupo pretratado con methotrexate, que fue más que el doble que en las que fueron tratadas con misoprostol solamente aunque para esto no se posee ninguna explicación plausible hasta el momento (Tabla No. 5). Cuando se comparan dosis de 800 µg⁽⁸⁻¹⁶⁾ vs 1000 µg⁽¹⁷⁾ de misoprostol vaginal excepto las diarreas que tuvieron significación estadística a favor de las dosis de 800 µg y los vómitos y la cefalea que no mostraron diferencias cuando se aumentó la dosis, el resto de los síntomas (70%) aumentaron en frecuencia de aparición (Tabla No. 6).

Para concluir todo indica que la dosis de misoprostol para abortar más efectiva hasta el presente es 800 µg por vía vaginal,⁽⁸⁻¹⁶⁾ ya que ha mostrado una efectividad promedio alta (90%) con una frecuencia relativamente aceptable de efectos secundarios que según lo reportado son leves y transitorios desapareciendo de 1 a 3 horas después de su administración. Como los investigadores llegaron a la conclusión de que esa era la dosis más eficaz no ha podido ser precisado por ahora. Dosis menores han mostrado mucha menor eficacia y algo menor frecuencia de efectos secundarios⁽²¹⁾ y dosis mayores mostraron algo mayor eficacia y muy significativamente mayor frecuencia de efectos secundarios.⁽¹⁷⁾ No se han efectuado estudios dirigidos directamente a la finalidad de determinar la dosis óptima del misoprostol por vía vaginal, que tenga una alta efectividad con baja incidencia de reacciones adversas, así como evitar el tratamiento concomitante para las reacciones adversas, que lo encarecen y aumentan la posibilidad de reacciones tóxicas u otras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carbonell JLI, Varela L, Velazco A, Tanda R, Sánchez C. Misoprostol vaginal para el aborto del segundo trimestre temprano. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2000; 26(1):28-35.
2. Casagrandi DC, Chio Naranjo I, Pouymiró Beltrán MT, Carbonell JL, Sánchez C. 25 µg de misoprostol vaginal para la maduración del cérvix e inducción del trabajo de parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en Internet]* 2004 [citado 5 Mar 2009]; 30(1):[aprox. 6 p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin03104.htm
3. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto [Base de datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus, número 3; 2008 [citado 5 Mar 2009] [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB000941-ES.htm>
4. Carbonell LJ, Varela L, Velazco A, Fernández C, Noa E. Ensayo clínico con misoprostol vaginal en abortos de 10 a 12 semanas [página en Internet]. 2006 [citado 5 Mar 2009] [aprox. 12 pantallas]. Disponible en: http://www.sec.es/area_cientifica/ponencias_comunicaciones_c
5. Domínguez C, Perucca Páez C, Barrera E, Passalacqua A, Kirschbaum K, Díaz V. Inducción del parto en embarazos de alto riesgo obstétrico: misoprostol vaginal versus ocitocina. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2000; 65(4):262-8.
6. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 Oct; 112(4):801-12.
7. Rodríguez Cárdenas A, Velasco Boza A. Uso de 600 µg de misoprostol para inducir el aborto temprano Hospital Docente Ginecoobstétrico "América Arias" [serie en Internet] 2003 [citado 5 Mar 2009]; 29(1):[aprox. 6 p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_1_03/gin08103.htm

8. Huaman Paucar CA, Caracela Nuñez CL. Eficacia del misoprostol en aborto frustrado y gestación no evolutiva en el hospital nacional edgardo rebagliati martins es salud lima enero 1998-1999 [página en Internet]. 2005 [citado 5 Mar 2009] [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bibvirtual/Tesis/Salud/Huaman_P_C
9. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Métodos médicos para el aborto en el primer trimestre [página en Internet]. 2006 [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab002855.html>
10. Caliskan E, Dilbaz S, Doger E, Ozeren, S. Comparación Aleatorizada de 3 Protocolos de Misoprostol para la Inducción del Aborto a las 13-20 Semanas de Gestación [página en Internet]. 2007 [citado 6 Feb 2009] [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/ginecoweb301.htm>
11. Artuz MA, Humberto Restrepo MD. El aborto inducido. Una visión histórica de su manejo [página en Internet]. 2008 [citado 6 Feb 2009] [aprox. 11 pantallas]. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol33No2/cm33n2a4.htm>
12. Rojas Quintana P, Ayo Naranjo P, Fernández AJ, Sotolongo Castro I, Hernández Cabrera J, Najarro A. Efectividad del misoprostol para el aborto en el primer trimestre del embarazo en adolescentes [página en Internet] 2000 [citado 4 Ene 2009] [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: http://dialnet.unirioja.es/servlet/fichero_articulo?codigo=2
13. Jain JK, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol combined with loperamide and acetaminophen prophylaxis. *Contraception*. 2001; 63(4): 217-21.
14. Ain JK, Dutton C, Harwood BI. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod*. 2002; 17(6):1477-82.
15. Ain JK, Meckstroth KR, Mishell DR. Early pregnancy termination with intravaginally administered sodium chloride solution-moistened misoprostol tablets: historical comparison with mifepristone and oral misoprostol. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181(6):1386-91.
16. Expert meeting on misoprostol sponsored by Reproductive Health Technologies Project and Gynuity Health Projects. Consensus statement: instructions for use abortion induction with misoprostol (cytotec) in pregnancies up to 9 Weeks LMP. Ginebra: OMS; 2003.
17. Carbonell JL, Varela L, Velazco A. The use of misoprostol for abortion at < or = 9 weeks gestation. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997; 2(3):181-5.
18. Ngai SW, Tang YS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod*. 2000; 15:1159-62.
19. Carbonell JL, Rodríguez J, Aragón S. Vaginal misoprostol 1000 mcg for early abortion. *Contraception*. 2001; 63(3):131-6.
20. Say L, Kulier R, Gulmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy [Base de Datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus Database Syst Rev. 2002 [citado 5 Mar 2009]; (4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.update-oftware.com/abstractsES/AB000941-ES.htm>
21. Goldberg AB, Carusi DA, Meckstrith KR. Misoprostol in Gynecology. *Curr Womens Health Rep*. 2003; 3(6):475-83.

ANEXOS

Tabla No. 1. Efectos secundarios del misoprostol vaginal (800 µg)

Efectos secundarios	1 dosis de 800 µg n=2073
Escalofríos	1070 (51,6%)
Diarrea	933 (45,0%)
Vómitos	520 (25,1%)
Náuseas	492 (23,7%)
Fiebre	444 (21,4%)
Mareos	266 (12,8%)
Cefalea	255 (12,3%)
Calor	151 (7,3%)
Enrojecimiento	19 (0,9%)
Rash cutáneo	19 (0,9%)

Fuente: Historia clínica

Tabla No. 2. Resultados del análisis de varianza para la edad y la ocurrencia de los efectos adversos

Efecto adverso	P	Ocurrió la reacción adversa	No ocurrió la reacción adversa
Náuseas	0,0002	IC 22,9 - 24.1	IC 24,4 – 25,1
Vómito s	0,00001	IC 21,9 - 22.9	IC 24,8 – 25,5
Diarrea	0,0006	IC 23,5 - 24.3	IC 24,5 – 25,3
Mareos	0,00001	IC 22,1 - 23.6	IC 24,4 – 25,0

IC = Intervalo de Confianza al 95% para los promedios de edades. Fuente: Historia clínica

Tabla No. 3. Resultados de los analisis univariados sobre la asociación de las características de las pacientes y la ocurrencia de efectos adversos en los que se encontró significación estadística

Efecto adverso	Gravidez	Paridad	Abortos	Edad gestacional
Náuseas	$0,4 \times 10^{-6}$	$0,7 \times 10^{-8}$	$0,8 \times 10^{-5}$	N. S.
Vómitos	$0,9 \times 10^{-20}$	$0,7 \times 10^{-20}$	$0,3 \times 10^{-12}$	N. S.
Diarrea	$0,5 \times 10^{-4}$	$0,5 \times 10^{-6}$	N. S.	$0,9 \times 10^{-26}$
Mareos	$0,2 \times 10^{-3}$	$0,4 \times 10^{-2}$	$0,1 \times 10^{-4}$	N. S

N. S. = No significativo

Fuente: Historia clínica

Tabla No. 4. Resultados del análisis factorial simple sobre la asociación de las características de las pacientes y la ocurrencia de efectos adversos en los que se encontró significación estadística

Efecto adverso	Gravidez	Paridad	Abortos	Edad	Edad gestacional
Náuseas	0.338	0.026	0.912	0.311	0.803
Vómitos	0.151	0.006	0.398	0.551	0.110
Diarreas	0.715	0.078	0.923	0.182	0.0001
Mareos	0.094	0.353	0.498	0.071	0.054

Fuente: Historia clínica

Tabla No. 5. Efectos secundarios del misoprostol después de la administración del methotrexate

Efectos secundarios	1 dosis de 800 µg n=2073	1 dosis de 800 µg después del methotrexate n=876	p
Escalofríos	1070 (51,6%)	517 (60,0%)	0,0004
Diarrea	933 (45,0%)	359 (41,0%)	0,0200
Vómitos	520 (25,1%)	210 (24,0%)	0,2613
Náuseas	492 (23,7%)	211 (24,1%)	0,4185
Fiebre	444 (21,4%)	202 (23,0%)	0,1624
Mareos	266 (12,8%)	140 (16,0%)	0,0116
Cefalea	255 (12,3%)	69 (7,9%)	0,0002
Calor	151 (7,3%)	148 (16,9%)	0,1 x 10 ⁻¹⁴
Enrojecimiento	19 (0,9%)	7 (0,8%)	0,3776
Rash cutáneo	19 (0,9%)	7 (0,8%)	0,3776

Fuente: Historia clínica

Tabla No. 6. Efectos secundarios de una dosis de 800 µg de misoprostol comparados con los de una dosis de 1000 µg con tratamiento sintomático previo

Efectos secundarios	1 dosis de 800 µg n=2073	1 dosis de 1000 µg n=300	p
Escalofríos	1070 (51,6%)	207 (69,0%)	0,8 x 10 ⁻⁸
Diarrea	933 (45,0%)	68 (22,7%)	0,1 x 10 ⁻¹²
Vómitos	520 (25,1%)	73 (24,3%)	0,3894
Náuseas	492 (23,7%)	107 (35,7%)	0,4 x 10 ⁻⁵
Fiebre	444 (21,4%)	87 (29,0%)	0,1 x 10 ⁻²
Mareos	266 (12,8%)	94 (91,3%)	0,3 x 10 ⁻¹⁶
Cefalea	255 (12,3%)	42 (14,0%)	0,2029
Calor	151 (7,3%)	52 (17,3%)	0,3 x 10 ⁻⁸
Enrojecimiento	19 (0,9%)	13 (4,3%)	0,8 x 10 ⁻⁷
Rash cutáneo	19 (0,9%)	18 (6,0%)	0,5 x 10 ⁻¹⁰

Fuente: Historia clínica