



UNIVERSIDAD  
CIENCIAS MÉDICAS  
HOLGUÍN

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**"MARIANA GRAJALES COELLO"**  
**HOLGUÍN**

Uso del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia Hospital Vladimir Ilich Lenin  
2020

**Autora:** Dra Yanet Córdova Escobar

**Tutora:** Dra. María del Socorro Téllez Córdova

**Asesora:** Dra. Tatiana Ochoa Roca

Trabajo para optar por el título de Especialista en Farmacología

**Fecha de Inicio:** 3/04/2019

**Fecha de Terminación:** 30/04/2021



UNIVERSIDAD  
CIENCIAS MÉDICAS  
HOLGUÍN

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**"MARIANA GRAJALES COELLO"**  
**HOLGUÍN**

Uso del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia Hospital Vladimir Ilich Lenin  
2020

**Autora:** Dra. Yanet Córdova Escobar

Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral

Master en Atención Integral a la Mujer

Profesor Asistente

**Tutora:** Dra. María del Socorro Téllez Córdova

Especialista de Primer Grado en Ginecobstetricia

Master en Atención Integral a la Mujer

Profesor Auxiliar

**Asesora:** Dra. Tatiana Ochoa Roca

Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral

Master en Atención Integral a la Mujer

Profesor auxiliar e Investigador agregada

Trabajo para optar por el título de Especialista en Farmacología

**Fecha de Inicio:** 3/04/2019

**Fecha de Terminación:** 30/04/2021

## PENSAMIENTO

*Medicina sólo hay una, y es efectiva cuando tiene una evidencia científica detrás que la respalde*

## **DEDICATORIA**

A mi madre por su apoyo incondicional, cariño y comprensión a lo largo de toda mi vida.

A mi esposo por siempre estar presente y brindarme el tiempo necesario de todos estos años para realizarme profesionalmente.

A mis hijos Diego y Diago, por no poder brindarle todo el tiempo que ellos necesitan y ser el motor impulsor de cada una de las metas en mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi tutora y asesora, por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento, así como, tener la firmeza del mundo para guiarme durante todo el desarrollo de esta tesis y profesión,

A mis profesores, por su orientación, disponibilidad, paciencia y entrega en el día a día.

# RESUMEN

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio descriptivo transversal, de utilización de medicamentos del tipo indicación - prescripción con elementos de esquema terapéutico y de consecuencias prácticas, para conocer la efectividad del Misoprostol, durante el periodo enero a junio del 2020 en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Docente Vladimir Ilich Lenin.

El universo estuvo constituido por 386 pacientes, a las cuales se les prescribió Misoprostol tabletas vaginales 0,2 mg para aborto farmacológico, en dosis desde 0.8 mg a 2.4 mg, en el servicio de Ginecobstetricia, en el periodo de tiempo señalado, de las cuales se seleccionó una muestra de 373, por muestreo no probabilístico por conveniencia. Los datos se recolectaron de las Historias Clínicas Individuales y se vigiló el medicamento en uso, sin modificar la práctica clínica habitual y se empleó en el procesamiento de la información, la Estadística Descriptiva.

La edad más frecuente de las gestantes estudiadas fue de 16 a 29 años, con un tiempo de gestación entre 8 y 8,6 semanas y la dosis total prescrita más frecuente fue de 8 tabletas (1.6 mg). La expulsión total del producto de la concepción ocurrió en 364 pacientes, y solo en 9 se requirió utilización de técnicas mecánicas. Las reacciones adversas al Misoprostol más observadas fueron leves y en el sistema digestivo, dentro de ellas las náuseas y los vómitos. El efecto terapéutico suficiente de Misoprostol, se logró en 323 gestantes con una dosis de 8 tabletas (1.6 mg). Se alcanzó una efectividad terapéutica del 98 por ciento.

**Palabras claves:** Aborto farmacológico, Misoprostol, efectividad

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos .....	6
Marco Teórico .....	7
Diseño Metodológico .....	21
Análisis Y Discusión De Los Resultados .....	26
Conclusiones.....	39
Recomendaciones.....	40
Anexos .....	50



# **INTRODUCCIÓN**

## **INTRODUCCIÓN**

El aborto, Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la expulsión o extracción uterina de un embrión o de un feto de menos de 500 gramos, lo que corresponde con una edad gestacional de 20 a 22 semanas. El aborto presenta diferentes clasificaciones, según el tiempo de gestación, se denomina aborto temprano al que ocurre antes de la decimosegunda semana de gestación y aborto tardío al que se presenta entre las 12 y las 20 semanas de gestación. El 80-85% de los abortos espontáneos pertenecen al primer grupo.<sup>1</sup>

El aborto realizado en condiciones de riesgo, representa un grave problema de salud pública en los países en desarrollo. Para el sistema de salud las pacientes que cursan con abortos representan una emergencia médica y, en muchos casos es una condición de riesgo que pone en peligro la vida de las mismas. Afecta particularmente a las mujeres que, por su condición socioeconómica, tienen dificultad de acceder a una atención médica calificada.<sup>2</sup>

Aproximadamente 47 000 muertes relacionadas con el embarazo son provocadas por complicaciones de un aborto inseguro a nivel mundial. Además, se estima que 5 millones de mujeres sufren incapacidades como resultado de las complicaciones de un aborto.<sup>3</sup>

Es por ese motivo que la Federación Latinoamérica de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FLASOG) propuso la extensión del método del aborto farmacológico con Misoprostol a todos los países del continente. Fruto de esa sugerencia se inició en Cuba la inducción del aborto con Misoprostol hasta las 12 semanas, en todas las provincias. Actualmente en Cuba el volumen de abortos voluntarios resulta elevado y el propósito principal de las políticas de planificación familiar se basa en minimizar esta práctica todo cuanto sea posible. El procedimiento es riesgoso y, por ende, deviene todavía una de las causas frecuentes de morbilidad y mortalidad, tanto materna como perinatal.<sup>4</sup>

Desde el año 2012 se recogen antecedentes de fallo terapéutico al Misoprostol (tabletas 200 mcg) en las provincias Holguín, Las Tunas y varios hospitales de Ciudad de la Habana entre ellos: 10 de Octubre, Eusebio Hernández, y González Coro.

En el 2014, la Autoridad Reguladora realiza una vigilancia activa a este medicamento en dos hospitales ginecobstétricos de La Habana que mostró un 17 % de pacientes donde el efecto fue insuficiente y requirieron técnicas mecánicas para terminar el tratamiento. En el 2015 se realiza el registro de la presentación del producto Misoprostol tabletas vaginales 0,2 mg y comienza la importación del producto para su uso en la asistencia médica en ese mismo año. Especialidad farmacéutica que se considera nueva por contar con menos de cinco años de registrado y comercializado en el mercado cubano, y de reciente incorporación al Cuadro Básico de Medicamentos.

#### Problema de Investigación:

El Misoprostol es una especialidad farmacéutica nueva y de reciente incorporación al Cuadro Básico de Medicamentos. Se desconoce que comportamiento tiene el efecto terapéutico del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Docente Vladimir Ilich Lenin, en el período de enero a junio del 2020.

#### Antecedentes Históricos:

La práctica del aborto era ya conocida muchos siglos antes de nuestra era. En los pueblos primitivos, el jefe de la familia podía vender e incluso matar a sus hijos, aún antes de nacer. En la Grecia Antigua, *Platón* manifiesta que el aborto debería prescribirse en caso de incesto o cuando los padres fueran personas de edad; en tanto *Aristóteles* y otros filósofos, lo recomendaban como fórmula para limitar las dimensiones de la familia. La represión al aborto comienza en Roma, cuando aparecen sustancias nocivas a la salud de las mujeres sometidas a esos métodos.<sup>5</sup>

La punibilidad o no del aborto ha tenido en la historia de la humanidad diversos criterios, que van desde la plena libertad, hasta las concepciones cristianas que irrumpen con una nueva valoración de la vida y dan calificación de homicidio al aborto provocado.<sup>5</sup>

En 1916, el anteproyecto federal suizo señala en su artículo 112: "El aborto practicado por un médico titulado con el consentimiento de la embarazada, no es punible". También aparecen la doctrina eugenésica y la doctrina feminista. La primera está basada en la idea de prever enfermedades hereditarias, así como en la

planificación familiar, y la segunda dice que corresponde a la mujer el derecho de decidir tener hijos o no.<sup>5</sup>

La legislación soviética en 1920 declara no sancionable al aborto atendido por un médico y en un hospital, "...ya que la represión de esta operación no conduce a ningún resultado positivo y se convierte en un acto secreto, por lo cual las mujeres se hacen víctimas de los abortadores que actúan por su cuenta y a menudo sin idoneidad científica, que hacen de la operación secreta su oficio".<sup>5</sup>

En Cuba, la ley más antigua sobre el aborto es el código penal de 1870, que fue promulgado en mayo de 1879 y se mantuvo vigente hasta 1936, cuando fue publicado el Código de Defensa Social, que se mantuvo hasta 1959 y que señalaba que el aborto, intencionalmente provocado, pero amparado por una causa establecida legalmente, sería considerado lícito. Durante los primeros años después de 1959, no se realizaban abortos debido principalmente al éxodo de médicos especializados, y a que aumentó de forma vertiginosa el número de embarazos que exigían al máximo las capacidades médicas existentes. Además, no se tenía un concepto claro de la necesidad y la importancia de la planificación familiar como derecho individual de la población. Como consecuencia, se observó que la cifra de mortalidad materna por aborto ilegal y debido a maniobras auto infringidas aumentaban considerablemente, al mismo tiempo que bajaban las demás causas de mortalidad. Hubo que tomar medidas efectivas para garantizar que la mujer hiciera uso del derecho humano elemental de decidir sobre el número de hijos que deseaba tener. Se decidió crear en 1965 las condiciones necesarias de institucionalización del aborto por el Sistema Nacional de Salud.<sup>5</sup>

#### Situación Actual:

El aborto, o sea, la expulsión del producto de la concepción cuando todavía no es capaz de sobrevivir fuera del seno materno, es tan antiguo como la propia humanidad, y ha sido permanente objeto de estudio desde diferentes puntos de vista. El 98% de los abortos a nivel mundial se producen en países en vías de desarrollo. La cantidad total de abortos ha aumentado; alrededor de 22 millones de se calcularon en 2015 en todo el mundo, si bien la tasa global no se ha modificado

desde el año 2000, a pesar de los impresionantes avances en el uso de anticonceptivos.<sup>6</sup>

La cifra de abortos en el mundo, según la OMS, es de aproximadamente 20 de cada 100 embarazos (considerando aborto espontáneo e inducido), en países sudamericanos las cifras son altas.<sup>7</sup>

La Organización Mundial de la Salud estima, que, a escala mundial, 1 de cada 8 muertes maternas se debe a complicaciones relacionadas con el aborto, y esto evidencia la gran importancia que tiene esta práctica, como un problema de Salud.<sup>8</sup>

Hasta el año 2003, se tenía como tratamiento de elección la evacuación quirúrgica, teniendo una tasa de éxito del 98%. Sin embargo, ésta se ha asociado a una alta tasa de morbilidad y costos elevados, dados por las complicaciones que puedan presentar como son la infección y el riesgo de infertilidad, por lo que algunos estudios sugieren que el manejo expectante o farmacológico podría ser el más apropiado.<sup>9,10</sup>

En años recientes, surgió el manejo médico con el uso del Misoprostol, evitando los riesgos previamente mencionados, lográndose una tasa de éxito aproximada del 86%, sin diferencia respecto a la tasa de infección.<sup>11</sup>

El uso del Misoprostol para el aborto autoinducido fue documentado por primera vez en Brasil, donde empezó a comercializarse en 1986, las investigaciones realizadas en este país han documentado una asociación entre el uso del Misoprostol y la disminución de las complicaciones de abortos inseguros. En 1991, el gobierno limitó la disponibilidad del medicamento y a partir de esa medida las tasas de morbilidad y mortalidad maternas relacionadas con el aborto han vuelto a aumentar.<sup>12</sup>

Sin embargo, desde el lanzamiento del Misoprostol en la República Dominicana en 1986, los informes indican que las complicaciones graves relacionadas con el aborto han disminuido en un 75%.<sup>12</sup>

En Cuba, el tratamiento con Misoprostol para el aborto farmacológico, esta protocolizado a nivel nacional por el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI), desde octubre de 2012, reflejado en las Guías metodológicas para la instrumentación de todos los tipos de terminación voluntaria del embarazo. Se realiza ambulatorio en instituciones de salud, debidamente certificadas y con personal previamente capacitado para ello. El protocolo de uso fue confeccionado a partir de información

obtenida en publicaciones científicas internacionales e información publicada por la OMS. Se reporta que pudiera ocurrir entre un 4 a 5% de fallo terapéutico.<sup>13-14</sup>

Actualmente en Cuba el volumen de abortos voluntarios resulta elevado y el propósito principal de las políticas de planificación familiar se basa en minimizar esta práctica todo cuanto sea posible. El procedimiento es riesgoso y, por ende, deviene todavía una de las causas frecuentes de morbilidad y mortalidad, tanto materna como perinatal. Al finalizar el año 2019 en nuestro país se registran un total de 73 661 abortos inducidos.<sup>14</sup>

Nuestra provincia no escapa de esta problemática pese al trabajo intencionado y constante en las consultas de riesgo preconcepcional y la variedad de métodos anticonceptivos con que se cuenta en la actualidad, durante el 2019 en Holguín se realizaron un total de 2 775 abortos inducidos.<sup>14</sup>

#### Novedad Científica:

La novedad radica precisamente en el hecho de evaluar el efecto terapéutico del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Docente Vladimir I. Lenin, para de esta forma mejorar la calidad de la atención con un uso racional y óptimo del mismo.

#### **Principales resultados científicos, económicos y/o sociales a obtener:**

- La investigación contribuyó a mejorar la calidad de la prescripción del Misoprostol, al hacer un uso racional y óptimo del medicamento.
- Publicación de artículos científicos.
- Participación en eventos científicos.
- Tesis para optar por el Título de Especialista de 1er Grado en Farmacología.

# OBJETIVOS

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Evaluar la efectividad del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Docente Vladimir Ilich Lenin, en el período de enero a junio del 2020.

### **Específicos:**

1. Describir el comportamiento de las gestantes estudiadas según las variables de dimensión biológica seleccionadas.
2. Caracterizar las reacciones adversas al Misoprostol.
3. Relacionar la dosis y la suficiencia terapéutica del Misoprostol.



# MARCO TEÓRICO

## MARCO TEÓRICO

### Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

Según la OMS, los estudios de utilización de medicamentos (EUM) estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad. Es decir, son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora y evaluar los logros de esas intervenciones. Tienen carácter interdisciplinario, con tareas específicas para médicos, farmacéuticos, salubristas, economistas, informáticos y otros profesionales.<sup>15</sup>

Los estudios de utilización de medicamentos forman parte de una disciplina conocida como farmacoepidemiología. Tienen como objetivo la mejora de la terapéutica farmacológica en el ámbito asistencial, residiendo su interés en cuatro puntos: determinar el coste de las necesidades farmacéuticas de la comunidad, analizar las posibles áreas de prescripción innecesaria, descubrir cualquier aumento de la morbilidad iatrogénica y formar una base sólida y fundada que permita supervisar la práctica de los profesionales de la atención de salud.<sup>16</sup>

Aunque no existe un criterio único para la clasificación de los EUM, en general se basan en los siguientes aspectos:

1. Se valoran aspectos cuantitativos o cualitativos
2. Se describe la prevalencia de uso o se orientan a determinados problemas.
3. Ámbito de estudio: consumo, hábitos de prescripción, cumplimiento de la prescripción, oferta...
4. Los hábitos de prescripción pueden estudiarse desde distintas perspectivas: prescripción-indicación, indicación-prescripción, factores asociados a la prescripción y consecuencias prácticas de la misma.<sup>17</sup>

Aplicando los criterios descritos, los EUM se pueden clasificar en:

- Estudios de consumo
- Estudios de prescripción-indicación
- Estudios de indicación prescripción
- Estudios de pauta terapéutica
- Estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización

- Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización
- Estudios de intervención.

En general, las clasificaciones no agrupan los EUM en función de la metodología empleada para realizar el estudio (en función del diseño epidemiológico) sino de las distintas características de las variables principales del estudio. Así, un determinado EUM puede pertenecer, dentro de una misma clasificación, a más de un tipo de estudio al analizar varios tipos de variables, no existiendo un único criterio de clasificación en los EUM.

#### Estudios de Prescripción-Indicación y de Indicación-Prescripción

Estos estudios permiten profundizar en un potencial problema detectado y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos. En ellos se parte de una patología o indicación (indicación-prescripción) y se identifican las prescripciones asociadas a la misma, o bien se parte de un fármaco o grupo de fármacos (prescripción-indicación) y se analizan las indicaciones para las que son utilizados.

Los diseños pueden ser:

- Retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas o de las historias farmacoterapéuticas obtenidas de los registros informatizados en un sistema de dosis unitaria.
- Transversal o de prevalencia, en muestras de pacientes que, en un momento dado, reciban un fármaco o presenten una patología.
- Prospectivo, mediante el seguimiento de una cohorte de pacientes con una patología determinada o la detección en tiempo real de todas las prescripciones de un determinado medicamento. Este diseño permite, a la vez, el análisis de otros factores relacionados con el uso de los medicamentos (por ejemplo, la evaluación del cumplimiento por parte de los pacientes), pero permite también, sobre todo, la realización de intervenciones que aumenten la calidad de la utilización de los medicamentos antes de que ésta se produzca (por ejemplo, sugerencias sobre la selección o la posología del fármaco, y evaluación del impacto de las mismas).

Los objetivos de estos estudios pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como la evaluación del cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes, a la

detección de errores de medicación, en todas sus vertientes, o a la detección de problemas relacionados con la medicación en un contexto de atención farmacéutica. En general, para que los estudios de utilización de medicamentos consigan su objetivo último, que no es más que mejorar la calidad de la farmacoterapia, además de que tengan un diseño adecuado, es fundamental que posean determinadas características:

- Que formen parte de programas que tengan una continuidad en el tiempo, lo que va a permitir evaluar la evolución de las tendencias de uso y el impacto de las actuaciones que se pongan en marcha como consecuencia de las actuaciones realizadas. De poco sirven los estudios puntuales llevados a cabo en un momento determinado.
- Que en el diseño y realización de los estudios participen los propios implicados, especialmente los médicos prescriptores o sus organizaciones científicas representativas, ya que esto les dará credibilidad a los resultados y legitimidad a las actuaciones y programas de mejora que se establezcan. De hecho, la propia realización del estudio orientado a un problema específico puede ser una eficaz estrategia de intervención.
- Que se establezca un sistema de retroalimentación de la información generada, de manera que los resultados obtenidos lleguen a los propios médicos, alcanzándola mayor difusión posible, lo que, en sí mismo, constituirá una estrategia de mejora de la calidad en el uso de los medicamentos.

Los recursos que una sociedad puede destinar a sanidad en general, o a los medicamentos en particular, no son ilimitados. Este hecho obliga a valorar el gasto que pueden generar las distintas estrategias sanitarias, incluyendo los medicamentos, como una variable importante.<sup>18</sup>

Los EUM son necesarios por las necesidades sanitarias que tiene la población y por las estrategias sanitarias que debemos plantear para darles respuesta. Por todo ello es necesario información descriptiva suficiente de la realidad que nos permita hacer una valoración cualitativa y priorizar así las áreas de intervención. Todo ello ayudará a mejorar las estrategias de trabajo en Uso Racional del Medicamento.

Además, el desarrollo constante de nuevos fármacos, así como las aportaciones de nuevos conocimientos sobre terapéutica y la creciente demanda de asistencia de calidad favorecen el desarrollo constante de los EUM.

## **Misoprostol**

### **Historia**

El Misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, que desde que salió al mercado en 1985, ha sido aprobado en más de 85 países. En Portugal, el Misoprostol se comercializa en las farmacias previa presentación de una fórmula médica bajo el nombre Cytotec o Arthrotec.

Las prostaglandinas se comenzaron a usar en ginecología y obstetricia desde 1968. La primera prostaglandina clínicamente usada ha sido la F2  $\alpha$  (actualmente en desuso). En la década de los 70 se incorporó el uso de la PGE2. A mediados de los 80 el Misoprostol (un metil-análogo de la PGE1) se comenzó a usar en ginecología y obstetricia luego de ser aprobado por la FDA para el tratamiento de la dispepsia.<sup>13,14</sup>

En 1992 la PGE2 (dinoprostone) fue aprobada por la FDA para su uso en la maduración cervical. Actualmente el Misoprostol es uno de los principales medicamentos utilizados para: la provocación del aborto, la maduración del cuello uterino, la inducción del parto. Aunque el Misoprostol no está aprobado para estos tratamientos en muchos países.

Es un medicamento de uso común por los ginecoobstetras latinoamericanos. El uso extenso de este fármaco se debe a: su bajo Costo (100 veces menor a otras PG), su termoestabilidad, su efectividad para provocar contracciones uterinas y su menor riesgo de efectos colaterales.

La primera prostaglandina utilizada clínicamente para fines ginecológicos y obstétricos fue la F2 $\alpha$ , en 1968. Su uso fue abandonado debido a los efectos colaterales, sobretodo náuseas, vómitos y diarrea. En la década del 70, se hicieron varios estudios con la misma finalidad utilizando la PGE2, por distintas vías de administración y dosis, mostrando su efectividad en la inducción a la actividad uterina. Desde entonces, y durante las dos últimas décadas la PGE2, fue el fármaco

de elección, sobre todo para la preparación del cuello e inducción del trabajo de parto en situaciones con cuello inmaduro, en los países desarrollados.<sup>19-20</sup>

Para reducir los inconvenientes de las aplicaciones repetidas de la prostaglandina E2 en el canal cervical, también se desarrolló un pesario de silicona para uso intravaginal contenido 10mg de dinoprostone, que libera 0,3 mg/hora del medicamento hasta 12 horas, cuando es insertado en el fondo de saco vaginal posterior, Esta presentación permite su remoción cuando es deseado o en los casos de hiperestimulación uterina. Wagner M. Eventos adversos después de la inducción del parto con Misoprostol. Durante los últimos 20 años, se ha intensificado la investigación sobre el uso del Misoprostol en salud reproductiva por sus eficaces propiedades uterotónicas y maduración cervical. En la actualidad, aunque se ha registrado pocos productos de Misoprostol para indicaciones de salud reproductivas, se le acepta y utiliza ampliamente como tratamiento de maduración cervical, inducción del aborto en el primer y segundo trimestre de embarazo, prevención de tratamiento de hemorragia post parto y aborto incompleto.<sup>21</sup>

### **Propiedades fisicoquímicas**

#### **Misoprostol**

Líquido incoloro o amarillo, higroscópico. Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol y acetonitrilo, se debe conservar en envases herméticos.<sup>21</sup>

**Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>

Estabilidad: Sensible a la temperatura, por eso el producto terminado debe almacenarse a temperatura menor a 25°C, lugar fresco y a una humedad menor de 75%, ya que la molécula es higroscópica.<sup>22</sup>

### **Propiedades farmacológicas**

El Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1, estas prostaglandinas son generalmente utilizadas tratar la úlcera gastroduodenal benigna, así como la producida por el uso de AINES.<sup>23</sup>

En el caso del medicamento objeto de estudio, puede emplearse para la maduración cervical para interrumpir el embarazo, aunque también es usado para inducir el parto y como tratamiento de la hemorragia posparto.<sup>24</sup>

### **Propiedades farmacodinámicas**

El Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1. En este medicamento, la duración de su efecto dura más y resiste mejor el efecto del primer paso que las prostaglandinas de síntesis natural. Induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente dilatador de vasos sanguíneos y como ligero broncodilatador sobre la fibra muscular lisa bronquial.

Actúa sobre las células parietales gástricas inhibiendo la secreción de ácido, es decir, tiene acción sobre el tracto gastrointestinal, disminuyendo la producción de pepsina, estimulando la secreción duodenal de bicarbonato y aumentando la producción gástrica de moco. Las prostaglandinas que tienen un papel más relevante en ginecología y obstetricia son las pertenecientes a los grupos E y F.

Al contrario de lo que ocurre con la oxitocina, cuyos receptores miometriales requieren fenómenos de inducción que sólo ocurren tardíamente en la gestación, los receptores de las prostaglandinas están presentes en todo el tejido miometrial tanto fuera de la gestación como en cualquier momento cronológico de la misma y esta circunstancia permite su uso a lo largo de todo el embarazo e incluso fuera de él. Mediante cambios en la estructura molecular que permiten bloquear su rápido metabolismo, se consiguen modificaciones significativas en su duración de acción, consiguiendo una elevada eficacia con concentraciones bajas y una disminución de los efectos adversos indeseables.

El Misoprostol, al igual que otras prostaglandinas, produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino, disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua. Por otro lado, y de forma consecutiva, en caso de embarazo el Misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino.

Estas propiedades del Misoprostol permiten su utilización en la maduración cervical previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina, en la inducción del parto, en la prevención o tratamiento de la hemorragia posparto o en la interrupción del embarazo, bien solo o en

combinación con otros fármacos abortivos. Por otro lado, al aumentar el flujo renal, el Misoprostol mejora la función renal en los pacientes con trasplantes renales, compensando la vasoconstricción renal producida por la ciclosporina u otros inmunosupresores.<sup>25</sup>

## **Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

La biodisponibilidad del Misoprostol por vía vaginal, es tres veces mayor que por vía oral. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del Misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el 5 de 7 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.

Pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal de moderada a grave, deben ajustar las dosis de Misoprostol ya que los valores de Cmax y AUC pueden llegar a ser casi el doble que en pacientes sanos. Por otro lado, existen estudios que aluden al hecho de que el pH vaginal puede modificar la farmacocinética del Misoprostol, cuando éste se administra por esta vía, ya que puede influir en el grado de absorción del mismo, aunque los resultados no son concluyentes.

### **Distribución**

El ácido de Misoprostol, principal metabolito activo del Misoprostol, se une fuertemente a proteínas plasmáticas, con valores en torno al 80-90%. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración plasmática de Misoprostol o de sus metabolitos, cuando se administra a dosis terapéuticas. Esto hace que su administración no se vea afectada con la edad del paciente o con la administración concomitante de otros fármacos que se unan fuertemente a proteínas plasmáticas.<sup>26</sup>

### **Metabolismo o Biotransformación**

Una vez absorbido, el Misoprostol sufre un metabolismo hepático intenso y casi completo, dando lugar a metabolitos como su derivado desacetilado, que es el responsable de su actividad. Dicho metabolito ácido sufre un metabolismo adicional mediado por los sistemas oxidativos de los ácidos grasos y una posterior reducción



del grupo cetona genera compuestos carentes de actividad. El Misoprostol no induce ni inhibe el sistema enzimático oxidativo del citocromo P450, por lo que no produce interacciones con medicamentos como Teofilina, Warfarina, benzodiazepinas y otros medicamentos que utilizan esta misma vía de metabolismo.<sup>26</sup>

### **Eliminación**

El Misoprostol se elimina fundamentalmente por metabolismo, y posterior excreción en orina (73%), apareciendo en ésta en forma de metabolitos fundamentalmente, con menos del 1% en forma inalterada. Se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente por eliminación biliar.<sup>26</sup>

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

El Misoprostol, a dosis elevadas, produce un incremento de anomalías congénitas en ratas y conejos, incluyendo anomalías en las extremidades superiores e inferiores y en el sistema nervioso central, siendo el periodo de mayor sensibilidad entre el primer y segundo mes de embarazo. Se ha observado que el Misoprostol presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos y cualquier dosis que produzca un incremento sostenido del tono uterino puede poner en peligro el embrión o feto. En animales, los efectos tóxicos agudos de Misoprostol son similares a los descritos para otras prostaglandinas: relajación del músculo liso, dificultad respiratoria y depresión del sistema nervioso central.<sup>26</sup>

### **Datos clínicos**

#### **Indicaciones terapéuticas**

- Prevención de la ulceración gástrica en pacientes tratados con AINES.
- Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales no producidas por AINES.
- Prevención del rechazo en pacientes con trasplante de riñón tratados Con Ciclosporina y Prednisona.
- Terminación del embarazo.
- Dilatación cervical en la inducción de un parto.
- Inducción del parto en el caso de muerte fetal en el tercer trimestre.

## **Técnicas y Posología**

Terminación del embarazo.

Durante el primer trimestre de embarazo

1. Previo lavado de la vagina con agua hervida, una hora antes, se colocan 2 tabletas de 0.2 mg en el fondo vaginal derecho y 2 tabletas en fondo vaginal izquierdo. La paciente debe permanecer acostada en decúbito supino durante 2 horas, después de colocadas las mismas.
2. Se repetirá las tabletas de Misoprostol (4) a las 8 horas.
3. La expulsión del producto debe producirse en 24 a 48 horas contando a partir de la primera dosis.
4. Seguimiento a las 12 horas de haberse colocado las últimas 4 tabletas para realizar valoración clínica y realización de Ultrasonografía preferentemente vaginal.
5. Si se confirma la expulsión, seguimiento en Consulta de Planificación Familiar.
6. Si no ha expulsado, se colocarán 4 tabletas y se cita a consulta en 24 horas para realizar valoración clínica y realización de Ultrasonografía preferentemente vaginal.
7. Si no expulsa o dudas de expulsión ingreso hospitalario para realizar evacuación inmediata de cavidad uterina.<sup>27</sup>

## **Otros esquemas y combinaciones de uso internacional.**

**Durante el primer trimestre de embarazo**

**Administración intravaginal:**

**Mujeres adultas:** Se han utilizado dosis de 800 µg de Misoprostol intravaginal a los 5-7. Siete días después de la administración del Misoprostol, en caso de evidencia de saco gestacional, se recomienda que las pacientes reciban una segunda dosis. Este tratamiento ocasionó un 86% de éxito en los abortos médicos después de una o dos dosis de Misoprostol.<sup>27</sup>

**En combinación con la Mifepristona oral:**

**Administración oral:**

**Mujeres adultas:** el tratamiento aprobado consiste en una dosis única de 600 mg de Mifepristona por vía oral, luego de esto, a las 48 horas, a menos de que se confirme el final del embarazo, una dosis de 400 µg de Misoprostol por vía oral, en forma de una dosis única.

Con este régimen se han alcanzado entre el 71 y el 92% de interrupciones del embarazo, dependiendo de la semana en la que se provocó el aborto.

**Otras alternativas:**

- ✓ 800 µg de Misoprostol vaginal cada 24 horas, con un máximo de 2 dosis; esta pauta tiene una eficacia del 80% al 89%.<sup>28</sup>
- ✓ 600 µg de Misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 2 dosis; eficacia del 83%.<sup>29</sup>
- ✓ 400 µg de Misoprostol vaginal cada 48 horas, con un máximo de 3 dosis; eficacia de esta pauta del 83%.<sup>30</sup>
- ✓ 400 µg de Misoprostol oral cada 4 horas, hasta 3 dosis; con una eficacia del 51%.<sup>31</sup>
- ✓ 800 µg de Misoprostol vaginal cada 3 horas, con un máximo de 3 dosis; con una eficacia del 86%.<sup>32</sup>
- ✓ 600 µg de Misoprostol sublingual cada 3 horas, máximo 2 dosis; con una eficacia del 86%.<sup>33</sup>

**Contraindicaciones y precauciones**

Este fármaco produce contracciones uterinas, desplazamientos del feto y otros problemas durante el embarazo, que pueden provocar abortos y la hospitalización de la paciente. Si una paciente quedara embarazada durante un tratamiento con Misoprostol, el fármaco debe ser inmediatamente retirado. También son posibles efectos teratogénicos.

El Misoprostol también se utiliza para facilitar el parto, sin embargo, no se debe utilizar en caso de estrés fetal, ruptura de placenta, placenta previa o hemorragias vaginales de origen desconocido. Tampoco se debe emplear en casos de partos múltiples o en presentaciones anormales del feto. Durante el parto, se deben monitorizar los signos vitales de la madre y del feto, así como la intensidad y

frecuencia de las contracciones. Se debe prestar especial atención por si aparecieran signos de estrés fetal o de hiperestimulación uterina.

La utilización del Misoprostol en mujeres que hayan experimentado cesáreas o cirugía uterina está contraindicada debido al riesgo de una rotura de útero. También hay posibilidad de reacciones adversas durante el uso del Misoprostol en mujeres embarazadas, incluyendo la muerte de la madre o del feto. Además, pueden producirse embolismos del líquido amniótico, hemorragias vaginales, retención de placenta, shock, bradicardia fetal y dolor pélvico.

Por otra parte, se desconocen los efectos del Misoprostol sobre el desarrollo y crecimiento del neonato cuando se ha utilizado el Misoprostol para la dilatación cervical durante el parto. Igualmente, se desconoce si el Misoprostol o su metabolito activo se excretan en la leche materna, por lo que se recomienda evitar la lactancia debido al riesgo potencial de inducción de diarrea en el neonato.

En los pacientes con insuficiencia renal la semivida de eliminación del Misoprostol está aumentada, si bien no parecen ser necesarios ajustes en las dosis. Sin embargo, en casos de intolerancia, puede ser necesaria una reducción de la dosis.

### **Interacciones**

La administración de antiácidos que contengan magnesio puede disminuir la diarrea inducida por el Misoprostol. Entonces, en caso de ser necesario un antiácido durante un tratamiento con Misoprostol, se debe administrar uno que no contenga magnesio para que no interaccione con el Misoprostol y no aumenten los síntomas.

Según los datos obtenidos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios existe el riesgo de una hipertonía uterina si se administran concomitantemente Oxitocina y Misoprostol, por lo que se recomienda discontinuar la administración de Oxitocina hasta después de la última dosis de Misoprostol.<sup>28</sup>

Acenocumarol: Se ha observado una posible inhibición del efecto anticoagulante, cuando se utiliza concomitantemente con Misoprostol.

Antiácidos: Los antiácidos con magnesio podrían aumentar la frecuencia e intensidad de las diarreas asociadas al Misoprostol.

AINES: En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (Fenilbutazona, Naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (Diclofenaco, Indometacina).

Laxantes: La administración de laxantes junto con Misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.<sup>33</sup>

### **Reacciones adversas**

La gravedad de las reacciones se clasifica en cuatro categorías: Letales o fatales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente. Graves: La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización. (ej. tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico). Moderadas: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente, (distonía aguda, hepatitis colestásica). Leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización. (náuseas, diarrea) La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración y de la intensidad de la reacción.

#### *Efectos sobre la madre:*

Los efectos adversos del Misoprostol son, en general, una prolongación de la acción farmacológica.

Las reacciones adversas más graves que pueden presentarse son: Hipersensibilidad al fármaco, rotura uterina y paro cardíaco.

#### **Las reacciones adversas más frecuentes son:**

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

#### **Los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma ocasional:**

- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos psiquiátricos: síncope, neurosis.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, confusión, somnolencia, cefalea, temblores, ansiedad.
- Trastornos oculares: trastornos en la visión y conjuntivitis.

- Trastornos cardíacos: hipertensión, hipotensión, arritmia cardíaca.
- Trastornos vasculares: flebitis, edema, tromboembolismo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, bronquitis, neumonía, epistaxis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción exantemática, dermatitis, alopecia.
- Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres y agarrotamientos musculares, dolor de espalda.
- Trastornos renales y urinarios: Se han descrito casos de poliuria y hematuria.
- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración) con o sin bradicardia fetal, rotura uterina, rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por líquido amniótico, hemorragia vaginal.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: en raras ocasiones aparece dismenorrea y hemorragia vaginal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hipertermia transitoria, escalofríos.

#### *Efectos sobre el feto*

Alteración del ritmo cardíaco fetal, acidosis fetal (pH de la arteria umbilical por debajo de 7,15, sepsis fetal intrauterina, sufrimiento fetal, síndrome de aspiración de meconio, sufrimiento neonatal (valoración de Apgar bajo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### **Sobredosis**

La sobredosificación con Misoprostol puede manifestarse con contracciones uterinas hipertónicas (con riesgo de muerte fetal intrauterina), hipertermia, taquipnea, hipotensión, convulsiones con escalofríos, agitación y emesis. Si la actividad uterina o los efectos secundarios alcanzan una intensidad excesiva, se reducirá la dosis o se suspenderá la administración.

En el caso de sobredosificación masiva, el tratamiento de apoyo será sintomático. No existe antídoto específico.<sup>34,35</sup>

Una actividad importante que se insertó en el Sistema Nacional de Salud cubano fue la introducción de la Farmacoepidemiología y la creación del Centro para el Desarrollo de la misma con una red nacional. En 1991, se elaboró y publicó el primer Programa Nacional de Medicamentos. En Cuba, se encamina esfuerzos para lograr el uso racional de los medicamentos. Se crearon los Comités Farmacoterapéuticos en diferentes niveles de atención para evaluar el impacto del uso de los medicamentos, diseño e implementación de protocolos terapéuticos.

# **DISEÑO METODOLÓGICO**



## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Contexto y clasificación del estudio**

Se realizó un estudio descriptivo transversal, de utilización de medicamentos del tipo indicación - prescripción con elementos de esquema terapéutico y de consecuencias prácticas, para evaluar la efectividad del Misoprostol, durante el periodo enero a junio del 2020 en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Docente Vladimir Ilich Lenin.

### **Universo y Muestra**

El universo (386) estuvo constituido por todas las pacientes a las cuales se les prescribió Misoprostol tabletas vaginales 0,2 mg para aborto farmacológico, en el servicio de Ginecobstetricia, en el periodo de tiempo señalado, después de aplicar los criterios de:

#### **Criterios de inclusión:**

1. Mujeres con edad hasta 42 años.
2. Edad gestacional hasta 12 semanas de amenorrea contadas a partir del 1er día de la última menstruación.
3. Fácil acceso al centro hospitalario, (salvo que se garantice el ingreso hospitalario con este fin).
4. Autorización por parte de la paciente, para la realización del aborto quirúrgico si falló el método medicamentoso. (Anexo 2)

#### **Criterios de exclusión:**

1. Antecedentes de cicatrices uterinas, tumoraciones o malformaciones congénitas.
2. Hipersensibilidad al fármaco.

Muestra (n): La selección de la muestra se realizó por el método de muestreo no probabilístico intencional quedando la misma constituida por 373 pacientes.

### **Operacionalización de las variables**

Variable Dependiente: Suficiencia terapéutica.

Variables Independientes:

Edad: variable cuantitativa discreta, los datos se recogieron por la edad en años cumplidos según el carnet de identidad.

Escala:

Menor de 16 años.

De 16 a 29 años.

De 30 a 42 años.

Tiempo de gestación: variable cuantitativa continua, los datos se obtuvieron por el tiempo de gestación según Historia Clínica Individual.

Escala:

De 6 a 6,6 Semanas

De 7 a 7,6 Semanas

De 8 a 8,6 Semanas

De 9 a 9,6 Semanas

De 10 a 10,6 Semanas

De 11 a 11,6 Semanas

De 12 a 12,6 Semanas

Dosis total prescrita: variable cuantitativa discreta, los datos se recogieron por la cantidad de medicamento prescrita, según Historia Clínica Individual.

Escala

4 tabletas (0.8 mg)

8 tabletas (1.6 mg)

12 tabletas (2.4 mg)

Expulsión del producto de la concepción: variable cualitativa ordinal los datos se obtuvieron por el Efecto farmacológico deseado con el uso del medicamento, según Historia Clínica Individual.

Escala

Expulsión total o completa.

Expulsión parcial o incompleta.

No expulsión.

Evacuación por técnicas mecánicas: variable cualitativa nominal dicotómica, los datos se obtuvieron según la necesidad de tratamiento alternativo cuando ocurre falla del tratamiento farmacológico, según Historia Clínica Individual.

Escala

**Si:** cuando no ocurrió la expulsión o fue parcial y fue necesario el ingreso hospitalario y uso de técnicas mecánicas.

**No:** No se cumple lo anterior

Efecto terapéutico: variable cualitativa ordinal, los datos se obtuvieron según el efecto esperado del medicamento para la indicación que ha sido aprobado, reflejado en la Historia Clínica Individual.

Escala

**Suficiente:** Si el resultado de la administración del producto es la expulsión total o completa en las primeras 24 – 48 horas de administrada la primera dosis y no hubo necesidad de evacuación por técnicas mecánicas.

**Parcialmente suficiente:** cuando necesitó para la expulsión una dosis total de 12 tabletas, sin técnicas mecánicas.

**Insuficiente:** Si no se cumple lo anterior.

Tipo de RAM: variable cualitativa nominal politómica, los datos se obtuvieron por los efectos indeseables documentados en HC y/o durante el interrogatorio. Según Diccionario de RAM de la OMS 2010.

Escala: Diarreas, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, sangramiento vaginal anormal, rash, cefalea, mareos, hipotensión.

Sistema afectado por la RAM: cualitativa nominal, conjunto de órganos afectados por la reacción adversa

Escala: Gastrointestinal, Cardiovascular, SNC, Genitourinario.

Severidad: variable cualitativa ordinal los datos se obtuvieron por los efectos indeseables documentados en las Historias Clínicas Individuales y se clasificaron según normas y procedimientos de la Farmacovigilancia cubana.

Escala:

Leve

Moderada

Grave

Mortal

Frecuencia: variable cualitativa ordinal variable cualitativa ordinal los datos se obtuvieron por los efectos indeseables documentados en las Historias Clínicas Individuales y se clasificaron según el Formulario Nacional de Medicamentos.

Escala:

Frecuentes

Ocasionales

Raras

No descritas

## **Métodos**

### Métodos Empíricos:

Análisis Documental: Para la recogida de la información teórica, búsqueda y definición de rasgos esenciales que permitieron realizar la valoración de los resultados y compararlos con diferentes fuentes bibliográficas.

Observación: Con la revisión de las Historias Clínicas de las gestantes de estudio en el año 2020 (Anexo 3).

### Métodos Teóricos:

Histórico- Lógico: Para el análisis de la literatura y documentación especializada, con el objetivo de examinar los antecedentes históricos que han caracterizado al objeto de estudio hasta la actualidad, Se empleó para el estudio los antecedentes el uso del Misoprostol.

Análisis y Síntesis: Para el procesamiento de la información teórica y empírica, que permitió la caracterización del objeto de investigación, la determinación de los fundamentos teóricos, metodológicos y la elaboración de las conclusiones.

## **Técnicas y Procedimientos**

Los datos se recolectaron de las Historias Clínicas Individuales y se vigiló el medicamento en uso, sin modificar la práctica clínica habitual, se precisó el número de pacientes tratadas, el lote y fabricante del medicamento vigilado.

Se procedió al análisis de los documentos que rigen la prescripción de medicamentos establecidos por el Sistema Nacional de Salud, como el Programa

Nacional de Medicamentos, el Formulario Nacional de Medicamentos 2016, Cuadro Básico de Medicamentos 2018. Se consultaron los protocolos de tratamiento de uso de Misoprostol del MINSAP 2012 y de asociaciones internacionales.

Se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel versión 2013, para dar cumplimiento a los objetivos se empleó en el procesamiento de la información, la Estadística Descriptiva a través de frecuencias absolutas y porcentos para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se calcularán las medidas de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desviación estándar).

Para dar cumplimiento al objetivo 3, se relacionaron las dosis y la suficiencia terapéutica del Misoprostol, y se consideró efectivo todo el tratamiento que con independencia de la dosis provocara el aborto sin necesidad de técnicas mecánicas. Se efectuó la triangulación de la información obtenida mediante la aplicación de los métodos empíricos, los métodos teóricos y el procesamiento estadístico, lo que nos permitió el análisis de los resultados y arribar a conclusiones.

### **Consideraciones éticas**

El Hospital Docente Vladimir Ilich Lenin cuenta con un protocolo propio de uso del Misoprostol acorde a la metodología establecida por el Programa Materno Infantil del MINSAP. Las pacientes llenaron un consentimiento informado antes de iniciar el proceder.

La presente investigación se realizó teniendo presente los principios de la Declaración de Helsinki y la aprobación del Comité de Ética de la investigación de la institución, así como del Consejo Científico de la misma (Anexo 1). Se garantizó el respeto a las personas, es decir su autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de las pacientes y la no difusión de los datos personales presentes en la base de datos. Durante todo el estudio estuvo presente la obligación de maximizar los beneficios del estudio y de minimizar los posibles daños.

**ANÁLISIS  
Y  
DISCUSIÓN  
DE LOS RESULTADOS**

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

**Cuadro1: Pacientes según edad. Servicio de Ginecobstetricia. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

Grupos de Edades	Número	Por ciento
Menor de 16 años	30	8,04
De 16 a 29 años	283	75,87
De 30 a 42 años	60	16,08
<b>Total</b>	<b>373</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Historias Clínicas.

El cuadro 1 muestra la distribución de las pacientes según edad, de 373 pacientes el 75.87% (283) se encontraban entre los 16 y 30 años de edad que representaron el mayor número de casos y solo 30 casos en las adolescentes menores de 16 años (8,04%), las edades de las pacientes muestran un promedio de 23,51 años y se alejan de este promedio, aproximadamente, en 6,72 años.

Los resultados de este estudio en cuanto a la edad más frecuente, coinciden con estudios nacionales e internacionales, siendo el grupo de 16 a 30 años, el que mayor uso hace del Misoprostol para provocar el aborto.

América del Norte el aborto presenta el 57% dentro de las edades de 20 – 29 años. En comparación entre estos continentes se observa la proporción fue en edades de 30 a 39% con mayor porcentaje en Europa especialmente en Europa Sur con el 40% y Europa Este con el 37 en mujeres con 30 años.<sup>36</sup>

En un estudio para evaluar la aceptabilidad de las mujeres, la eficacia y los efectos secundarios de la administración oral y vaginal de Misoprostol para facilitar la aspiración en el primer trimestre, reportó que el promedio de edad de las mujeres incluidas en la investigación fue de 28,18 años.<sup>37</sup>

En otro estudio efectuado en Uganda, la edad promedio de las pacientes incluidas en el mismo para evaluar la aceptabilidad de las mujeres al diagnóstico y tratamiento del

aborto incompleto con Misoprostol por parteras, en comparación con los médicos fue de 26 años.<sup>38</sup>

Estudios realizados en la provincia Holguín, muestran que los rangos de edades más frecuentes fueron entre 20 y 29 años (64,5 %), los cuales coinciden con nuestro trabajo.<sup>39</sup>

**Cuadro 2 Pacientes según tiempo de gestación. Servicio de Ginecobstetricia. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

<b>Tiempo de Gestación en Semanas</b>	<b>Número</b>	<b>Porciento</b>
De 6 a 6,6	21	5,63
De 7 a 7,6	27	7,24
De 8 a 8,6	217	58,18
De 9 a 9,6	63	16,89
De 10 a 10,6	20	5,36
De 11 a 11,6	23	6,17
De 12 a 12,6	2	0,54
<b>Total</b>	<b>373</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias Clínicas

En el cuadro 2 se observa la distribución de las pacientes según edad gestacional, con la que acudieron al servicio, de un total de 373 féminas, el 58,18% (217), tenían entre 8 y 8,6 semanas de gestación, lo que representó el mayor número de pacientes, y sólo 2 pacientes (0.54%), acudieron al servicio con 12 semanas cumplidas. Acudieron al servicio 63 pacientes con una edad gestacional entre 9 y 9,6 semanas (16,89%), en el resto de las edades gestacionales se muestra un comportamiento similar el promedio de tiempo de gestación en las pacientes fue de 8,6 semanas y se alejan aproximadamente 1,1 semanas de este promedio.

Con respecto a la edad gestacional en la población estudiada la misma presenta una media de 8,6 semanas. Estos datos concuerdan con los registrados en los



principales estudios sobre el tratamiento del aborto precoz, ya que la mayor parte de ellos, al igual que el nuestro, establecen como límite para ofrecer tratamiento médico una edad gestacional menor de 12 semanas y también porque la mayoría de los abortos espontáneos precoces suceden antes de las 12 semanas.<sup>40</sup>

Un estudio realizado en Honduras en 2019, mostró que la a cantidad de mujeres con abortos menores de 8 semanas de gestación fueron 64.52%, y de 8 a 12 semanas fue 35.48% Lo cual difiere con nuestro estudio donde el mayor número de pacientes, presentaba 8 semanas o más.<sup>41</sup>

En otros estudios realizados en Cuba, con pacientes que acuden voluntariamente a la interrupción del embarazo se encontró que el promedio de edad del grupo fue 23,6 años (DS, 6,6), rango 18-42 años. Estos datos coinciden con lo informado por varios autores nacionales e internacionales. Sangran en Rohtak, India informó edad media de 26,5 años datos que coinciden con nuestros resultados.

Buitrago Aguilera, 2008, Holguín, Cuba, encontró en su estudio que la edad gestacional media fue de 8.6 semanas ( $\pm 6$  días), con predominio de las gestantes entre 8 y 10 semanas (674 casos), dato que coincide con el tiempo de gestación que con mayor frecuencia tiene las mujeres que concurren al servicio de aborto de la Maternidad Provincial estudiadas en el presente trabajo.<sup>42</sup>

En estudio similar realizado en nuestro país en la provincia de Cienfuegos, la edad gestacional promedio fue de 8 semanas, la cual coincide con nuestro estudio.<sup>43</sup>

Estos resultados parecen estar relacionados con el mecanismo de acción de esta prostaglandina, ya que ocurre una apertura de los canales de calcio en los miocitos uterinos acompañado de cambios bioquímicos en la sustancia de colágeno de cuello que facilitan su dilatación en virtud de las contracciones uterinas. Esta acción es más efectiva en la medida que se incrementa la edad gestacional.

**Cuadro 3 Distribución de las pacientes según expulsión del producto de la concepción, y necesidad de evacuación por técnicas mecánicas. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

Expulsión del Producto de la Concepción	Técnicas Mecánicas				Total	
	Si		No		Número	Porciento
	Número	Porciento	Número	Porciento		
Total	0	0,00	364	97,59	<b>364</b>	<b>97,59</b>
Parcial	0	0,00	0	0,00	<b>0</b>	<b>0,00</b>
No expulsión	9	2,41	0	0,00	<b>9</b>	<b>2,41</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>2,41</b>	<b>364</b>	<b>97,59</b>	<b>373</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Historias Clínicas

En el cuadro 3, se analizó la expulsión del producto de la concepción, y la necesidad de evacuación por técnicas mecánicas, 364 pacientes tuvieron una expulsión total del producto de la concepción para un 97,59% y por supuesto no necesitaron de técnicas mecánicas para lograr la expulsión. En cambio 9 pacientes necesitaron técnicas mecánicas (2,41%), por no ocurrir la expulsión, para un índice de 2,48, o sea por cada 100 pacientes que se le administró Misoprostol aproximadamente 2 requirieron de técnicas mecánicas, por no ocurrir la expulsión.

El presente estudio coincide con la mayoría de la literatura revisada, nacional e internacional, donde hay mayor número de expulsiones y menor necesidad de utilizar técnicas mecánicas para lograr la expulsión del producto de la concepción, Soto Pino, en su tesis doctoral (Salamanca, España), 2017, encontró que la tasa global de legrados por fracaso de tratamiento médico fue del 19%, y en el 81 % no fue necesario utilizar ese método invasivo.<sup>44</sup>

Ambusaidi y Zutshi (2015) en Muscat - Omán, efectuaron un estudio incluyendo un total de 290 mujeres y se reportó evacuación quirúrgica adicional 38,62 %.<sup>45</sup>

Un trabajo similar en la provincia Holguín arrojó que del total de pacientes a las que se aplicó Misoprostol, solo a 2 que representaban el 6.5 % fue necesario evacuar a través de técnicas mecánicas.<sup>46</sup>

En un estudio en Honduras en el año 2020. Martínez y colaboradores, encontraron un fallo terapéutico en 12 pacientes para un 7,74%, en las cuales hubo que realizar evacuación a través de técnicas mecánicas.<sup>47</sup>

Existen dos métodos para el aborto: el aborto quirúrgico y el aborto con medicamentos. El aborto con medicamentos es el uso de las tabletas de Misoprostol, que puede combinarse con Mifepristona. Lo cual ha permitido un menor número de legrados.

Además de su empleo por profesionales de la salud, el aborto con medicamentos puede ser autoadministrado por la paciente, esto es, sin supervisión directa del equipo de salud, con consejería y un listado acerca de qué esperar que le permitan la autoevaluación, tal como lo ha marcado la OMS basándose en la evidencia actualizada recientemente.<sup>48</sup>

A partir de 1980 y de manera creciente, miles de mujeres, en contextos legalmente restrictivos, de desdén o maltrato médico y hostilidad social, usan el Misoprostol para autoinducirse abortos en reemplazo de métodos que en ocasiones ponían en riesgo su vida (Jelinska & Yanow, 2018).<sup>49</sup>

Las evidencias acumuladas en los últimos veinte años confirman los efectos positivos que tiene la amplia disponibilidad del Misoprostol para la interrupción del embarazo: reduce la frecuencia de las internaciones, disminuye la gravedad de las complicaciones por aborto y ha reducido también la mortalidad postaborto. (Singh y Maddow, 2016; Briozzo et al., 2016; Ganatra et al., 2017).<sup>50-52</sup>

Según la OMS (2019). El uso de medicamentos para abortar constituye una revolución tecnológica, cambió radicalmente la práctica en el mundo, no ha sido asociado a resultados negativos en la salud a largo plazo, redujo la mortalidad materna por aborto inseguro y ha mejorado enormemente el acceso a la interrupción del embarazo pues su uso ambulatorio resulta seguro, efectivo y aceptable hasta por lo menos las 12 semanas.<sup>53</sup>

Además, muchas mujeres y profesionales de la salud prefieren este método frente al quirúrgico (Ipas, 2019).<sup>54</sup>

**Cuadro 4 Reacciones adversas generadas por el uso del Misoprostol y principales sistemas afectados. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

Sistema	SNC		Cardiovascular		Digestivo		Genitourinario	
	No	%	No	%	No	%	No	%
<b>Principales Síntomas y Signos</b>								
Cefalea	28	18,54	--	--	--	--	--	--
Mareos	9	5,96	--	--	--	--	--	--
Hipotensión	--	--	2	1,32	--	--	--	--
Diarreas	--	--	--	--	14	9,27	--	--
Dolor Abdominal	--	--	--	--	4	2,65	--	--
Dispepsias	--	--	--	--	2	1,32	--	--
Flatulencia	--	--	--	--	8	5,30	--	--
Náuseas	--	--	--	--	56	37,09	--	--
Vómitos	--	--	--	--	26	17,22	--	--
Contractilidad Uterina aumentada	--	--	--	--	--	--	1	0,66
Sangrado Vaginal Anormal	--	--	--	--	--	--	1	0,66
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>24,50</b>	<b>2</b>	<b>1,32</b>	<b>110</b>	<b>72,85</b>	<b>2</b>	<b>1,32</b>

Fuente: Historias Clínicas

El cuadro 4 muestra las principales reacciones adversas generadas por el uso del Misoprostol y los principales sistemas de la economía afectados, de un total de 151 reacciones adversas 110 (72,85%) se presentaron en el sistema digestivo, donde las más frecuentes fueron las náuseas (37,09%) en 56 pacientes y los vómitos en 26 pacientes(17,22%),en orden de frecuencia las reacciones relacionadas con el sistema nervioso central (SNC), afectaron 37 pacientes (24,5%),de las cuales 26 se manifestaron por cefalea, las reacciones con manifestaciones cardiovasculares y genitourinarias sólo se presentaron en 2 pacientes respectivamente.

El Misoprostol ocasiona múltiples reacciones adversas descritas en las diferentes bibliografías revisadas, descritas en el Marco Teórico del presente estudio.

Razón por la que en menor o mayor medida son analizadas en los estudios que se realizan tras la utilización de este fármaco.

Por otro lado, dentro de los trastornos gastrointestinales ocasionados por el uso del medicamento, se puede encontrar la diarrea y las flatulencias, son frecuentes esto ocurre debido a que el Misoprostol como antiulceroso actúa en las células parietales del estómago, estas células normalmente al ser estimuladas secretan HCl, pero la PGE1 se une a sus receptores, disminuye la producción del ácido gástrico, dentro del estómago se encuentran algunas enzimas como la pepsina, esta enzima necesita de un pH de 1-5 para realizar su función adecuadamente (hidrolizar proteínas de los alimentos), al disminuir la secreción de ácido se comienza a hacer una digestión incompleta de los alimentos, estos alimentos pasarán entonces al intestino, y allí los nutrientes serán absorbidos, las prostaglandinas también actúan como mediadores importantes en el proceso de la inflamación, cuando las células internas del colon se inflaman no puede absorber todo el líquido, ocasionando que las heces permanezcan más sueltas, causando así la diarrea.<sup>55-58</sup>

También se pueden presentar episodios de vómito y náuseas, dentro de la fisiología de la emesis, se encuentra que está constituido por dos fases, en la primera fase se provocan las náuseas ya que disminuye la motilidad gástrica y se produce una fuerte contracción retrógrada que hace que se devuelva el contenido gastrointestinal y en la segunda fase aparece el vómito debido a que se producen unas contracciones simultáneas de los músculos, todo este proceso ocurre por la acción del centro del vómito (CTZ), este centro se ve estimulado por algunos mediadores químicos como las prostaglandinas, generando una cascada de respuestas que provocarían ese síntoma.<sup>59</sup>

Soto Pino, en su tesis doctoral (Salamanca, España), 2017, dentro de los efectos secundarios del tratamiento médico (se dispone de este dato en 168 pacientes) por orden de frecuencia se objetivó el dolor (59%) y en menor proporción náuseas (32%) y fiebre (1%) que requirió tratamiento antibiótico ambulatorio profiláctico. Estudio que coincide con el nuestro en cuanto a la presencia de náuseas, no así en lo descrito en cuanto a dolor que en nuestro estudio solo describen 4 pacientes que se aquejaron de dolor, y ninguna refirió fiebre.

Otro estudio similar se realizó en México (Rentería 2017) el cual no coincide con el nuestro pues el mayor número de reacciones adversas descritas son: dolor, fiebre y náusea. Galarza en Ecuador, plantea en su tesis que posterior al uso de Misoprostol, 89 pacientes no presentaron efectos adversos, 15 pacientes presentaron mareo y 6 pacientes presentaron cefalea.<sup>60, 61</sup>

Lo cual coincide con los resultados de esta investigación, en la cual se describen 37 reacciones adversas del SNC, y de ellas cefalea (28) y mareos (9).

**Cuadro 5 Severidad de las reacciones adversas al Misoprostol. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

Severidad	Número	Porciento
Mortal	0	0,00
Grave	0	0,00
Moderada	53	35,10
Leve	98	64,90
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Historias Clínicas.

El cuadro 5 muestra la severidad de las reacciones adversa al Misoprostol, 98 pacientes presentaron reacciones leves para un 64,90%, y 35,10% reacciones moderadas (53 pacientes). No ocurrieron reacciones mortales, ni graves.

En la totalidad de la bibliografía revisada se encontró que no existió reporte de reacciones adversas consideradas graves y mortales. Lo cual coincide con el estudio realizado. Los resultados de Jiménez Auria, Guayaquil, Ecuador, 2018, reporta una incidencia de efectos secundarios moderados en un 18 % que se controlaron fácilmente con fármacos antieméticos y antidiarreicos. El efecto secundario más notable asociado con el Misoprostol ha sido la diarrea, que es una respuesta natural de los músculos lisos intestinales al aumento del nivel de PG, y generalmente es leve y autolimitada, que se resuelve en pocos días a pesar del tratamiento continuado.<sup>62</sup>

Otros estudios refuerzan estos resultados, donde la tasa de complicaciones es baja Sääv I (3%), Kapp N(5%) e Hinostroza M (6%) Y el mayor número de reacciones adversas son leves o moderadas.<sup>63, 64</sup>

**Cuadro 6 Reacciones adversas al Misoprostol según frecuencia. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

Frecuencia	Número	Por ciento
Raras	2	1,32
Ocasionales	39	25,83
Frecuentes	110	72,85
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias Clínicas.

El cuadro 6 muestra las reacciones adversas al Misoprostol, según frecuencia en las pacientes estudiadas, de 151 reacciones adversas documentadas, 110 resultaron ser frecuentes para un 72,85 % y el 25,83% ocasionales.

Los efectos secundarios comunes incluyen diarrea y dolor abdominal. Los efectos secundarios menos comunes incluyen dolor de cabeza, cólicos menstruales, náuseas y flatulencias, escalofríos, escalofríos y fiebre, todos los cuales son dosis-dependientes. Es interesante observar que antes de su uso en mujeres embarazadas, los escalofríos y la fiebre no eran efectos secundarios frecuentes

Las advertencias de los paquetes son muy claras de que las mujeres embarazadas no deben tomar Misoprostol, mientras que las mujeres que no están embarazadas deben usar anticonceptivos mientras toman Misoprostol. Se les debe advertir que el Misoprostol podría causar aborto (a menudo incompleto), parto prematuro o defectos de nacimiento si se administra a mujeres embarazadas. El Misoprostol también debe evitarse en las madres lactantes debido a la preocupación por causar diarrea en el bebé. Se han informado anomalías congénitas asociadas con la muerte fetal después del uso sin éxito del Misoprostol como abortivo, pero no se ha demostrado el mecanismo teratogénicos del medicamento. Varios informes asocian el uso de Misoprostol durante el primer trimestre del embarazo con defectos del cráneo,

parálisis de pares craneales, malformaciones faciales y defectos en las extremidades. El Misoprostol aparece como un medicamento de la categoría X del embarazo.<sup>65</sup>

Múltiples estudios nacionales e internacionales coinciden con nuestro estudio, donde las reacciones adversas más descritas, son las que se consideran frecuentes: trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

En estudio realizado entre los años 1985 al 2019 se presentaron 19610 casos de reacciones adversas reportadas al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS por el uso de Misoprostol, dentro de los descriptores analizados se encontró que los trastornos generales y gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia.<sup>66</sup>

Cris Ramos, en investigación realizada en Veracruz, México, 2017, coincide con nuestro trabajo donde se describe en cuanto a frecuencia el mayor número de reacciones como frecuentes con un 98.4%.<sup>67</sup>

La investigación de Dehbashi, Moosazadeh y Afshari (2016) reportó las reacciones adversas como frecuentes en su mayoría, lo cual coincide con el presente trabajo. En cambio, esto difirió con los resultados obtenidos por Paguay Carrasco, 2019, en Guayaquil, Ecuador, el cual describe en su estudio como más frecuentes las consideradas ocasionales (metrorragia, y fiebre), por la literatura.<sup>68, 69</sup>



**Cuadro 7 Comportamiento de la dosis total administrada y efecto terapéutico. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**

Dosis Total Prescrita	Efecto Terapéutico			Total
	Insuficiente	Parcialmente Suficiente	Suficiente	
4 tabletas (0.8 mg)	0	0	40	<b>40</b>
8 tabletas (1.6 mg)	0	0	323	<b>323</b>
12 tabletas (2.4 mg)	9	1	0	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>363</b>	<b>373</b>

Fuente: Historias Clínicas.

El cuadro 7 muestra la relación entre la dosis total administrada y el efecto terapéutico, fue necesaria una dosis total de 8 tabletas en 323 pacientes (86,60%) y en todas fue suficiente, se le administró una dosis total de 4 tabletas(0.8mg) a 40 pacientes y resultó suficiente en su totalidad. El análisis de estos datos permite establecer una proporción de efectividad terapéutica de 0,98 por cada 100 mujeres tratadas con independencia de la dosis prescrita, se decir que, de cada 100 mujeres, aproximadamente en el 98 por ciento se produce el aborto, sin requerimiento de técnicas mecánicas

Al analizar estudios similares a nivel nacional e internacional, son múltiples los protocolos de actuación, los nacionales coinciden con el presentado en el actual trabajo pues es el protocolo vigente de actuación en nuestro país desde el año 2012, pero a nivel internacional existen disimiles los cuales en su mayoría con el uso del Misoprostol por vía vaginal coinciden con nuestros resultados.

Estudio realizado en Honduras, 2020, muestra una efectividad del 40% con la primera dosis, seguido de 37.42 % con una segunda dosis y un 22.58 % con la tercera dosis. Lo cual difiere con nuestro estudio en el cual el mayor porcentaje estuvo representado con un total de 323 pacientes, las cuales necesitaron 8 tabletas (1.6 mg), para la expulsión del producto de la concepción.<sup>70</sup>

Sepúlveda y colaboradores, Perú, 2019, para evaluar la eficacia del Misoprostol, al emplear el esquema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2017 para el abordaje de abortos de primer trimestre, cuyo protocolo indica el uso de Misoprostol 800 mcg cada 3 horas, alcanzó una eficacia del 98.6 %. Lo cual coincide con el presente estudio.<sup>71</sup>

Serrano y Concepción en Holguín, Cuba, 2014, en estudio realizado con las dosis recomendadas por el MINSAP, lograron un éxito de expulsión total en el 93.5 %, y un fracaso solo en 2 pacientes lo que representó un 6.5 %, lo cual coincide con los resultados del presente estudio.<sup>72</sup>

Bravo Torres y colaboradores, Santa Clara, Cuba, 2014, realizaron estudio a adolescentes que acudieron a realizar aborto inducido, de ellas hubo un fallo terapéutico del 10.78 %, Cuba, superior al encontrado en nuestro estudio.<sup>73</sup>

En el Manual de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) para el empleo del Misoprostol en Obstetricia y Ginecología, se plantea que, en general, la tasa de éxito definida como aborto completo en la que no requiere de otra maniobra es de alrededor del 90 %, tanto en el primer, como en el segundo trimestre del embarazo, en dependencia del tiempo de espera para obtener el efecto, ejemplo, la tasa de abortos en las primeras 24 h es superior al 80 %, aumenta, al menos hasta 72 h después de la administración del Misoprostol.<sup>74</sup>

Estudios hechos en distintas regiones de España argumentan que el Misoprostol tiene una alta efectividad en las primeras semanas del embarazo pues con menos de siete semanas de gestación la tasa de éxitos es elevada, encontrándose que al aplicar una primer dosis de 800 mcg, de Misoprostol vía vaginal, y se cita a los 7 días para valorar si hubo o no expulsión del producto de la concepción, si expulsó se da alta, sino se realiza legrado y si la paciente autoriza se colocan 800 mcg más de Misoprostol vaginal, se alcanzó con la primera dosis una efectividad de 71.3 %, y en

la segunda una efectividad del 62.5 %, lo cual no coincide con nuestros resultados. Además, el costo monetario del medicamento es relativamente bajo y los reingresos hospitalarios por restos ovulares en cavidad uterina infrecuentes. Cada vez es más frecuente que los abortos en el primer trimestre se provoquen mediante el uso de fármacos en lugar de practicar métodos quirúrgicos. Evitando así la aparición de complicaciones frecuentes.<sup>75-77</sup>

Es necesario incrementar y mejorar los conocimientos técnicos y legales acerca del aborto, sobre todo entre Especialistas en Ginecología y Obstetricia, que son en quienes recae la responsabilidad de cumplir con lo que señala la ley, acorde con las recomendaciones internacionales y el ejercicio de los derechos reproductivos de la mujer. El régimen de Misoprostol tiene una eficacia global de 85%.<sup>78</sup>

En cuanto a su seguridad las complicaciones del aborto con Misoprostol pueden alcanzar el 5% si se contabilizan las consultas a guardia durante las primeras 6 semanas posteriores al uso, pero la complicación severa es solamente 0,3% aprox. (Upadhyay et al., 2015).<sup>79</sup>

La baja tasa de complicaciones y el uso de la medicación en forma ambulatoria con altas tasas de éxito supone menores costos con relación al aborto quirúrgico. A (CLACAI, 2017; Fundación Soberanía Sanitaria, 2019).<sup>80</sup>

# **CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

La edad más frecuente de las gestantes estudiadas fue de 16 a 29 años, con un tiempo de gestación entre 8 y 8,6 semanas y la dosis total prescrita más frecuente fue de 8 tabletas (1.6 mg).

La expulsión total del producto de la concepción ocurrió en 364 pacientes, y solo en 9 se requirió utilización de técnicas mecánicas.

Las reacciones adversas al Misoprostol más frecuentes fueron leves, en el sistema digestivo y dentro de ellas las náuseas y los vómitos.

El efecto terapéutico suficiente de Misoprostol, se logró en 323 gestantes con una dosis de 8 tabletas (1.6 mg).

Se alcanzó una efectividad terapéutica del 98 por ciento.

# **RECOMENDACIONES**

## **RECOMENDACIONES**

Por la importancia desde el punto de vista práctico que ha demostrado esta investigación recomendamos su replicación con otros diseños metodológicos.

# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez E, Godoy D, Quiroz D, Quiroz D, Tovar C, Romero A, Brito N. Aspectos clínico-epidemiológicos del aborto en un hospital de Upata. Estado Bolívar Venezuela. Rev Biomed. 2016; 27(1).
2. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo, incompleto, diferido y recurrente. Dirección Nacional de Normatización, 1ª edición, Ecuador: 2013 1;1 -41.
3. Menéndez-Vázquez JF. El manejo del aborto espontáneo y de sus complicaciones. Gac Med Mex 2013; 139 (1): S47-S53.
4. Batista Rojas O, Álvarez González Z. Breves consideraciones históricas, jurídicas y actuales acerca del aborto y la regulación menstrual. MEDISAN [Internet]. 2011 Ago [citado 15 Feb 2018];15(8):1180-84. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v15n8/san19811>.
5. Mayo Abad Digna. Algunos aspectos histórico-sociales del aborto. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2002 Ago [citado 2020 Dic 07] ; 28( 2 ). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2002000200012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2002000200012&lng=es).
6. Organización Mundial de la Salud. Aborto sin riesgo: guía técnica y de políticas para sistemas de salud. 2ª edición. Uruguay: 2012;1:1 -184. 4. The Royal Women's Hospital. Treatment for miscarriage. (Fact Sheet) Australia, 2011;1:1 -3. World Health Organization. Clinical practice handbook for safe abortion. Switzerland: 2014;1:1 -72.
7. Tesis-Uso del Misoprostol en adolescentes con aborto incompleto <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/32221/1/CD%201737-%20HUALPA%20GALARZA%20ALISON%20BELEN.pdf>.
8. Absorption kinetics of Misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol, 2002; 90:88-92
9. Black KI, de Vries BS, Moses F, Pelosi M, Cong A, Ludlow J. The impact of introducing medical management on conservative and surgical management for early pregnancy miscarriage. AustNew Zeal J Obstet Gynaecol. febrero de 2017.

10. El aborto en Colombia un problema social, de salud pública y de salud de las mujeres.; Disponible en: [https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/wpccontent/Sites/Subportal del Ciudadano/Salud/Secciones/Programas y Proyectos/Documentos/2013/Salud Sexual y Reproductiva/El Aborto en Colombia.pdf](https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/wpccontent/Sites/Subportal%20del%20Ciudadano/Salud/Secciones/Programas%20y%20Proyectos/Documentos/2013/Salud%20Sexual%20y%20Reproductiva/El%20Aborto%20en%20Colombia.pdf)
11. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. BJOG. 2006;113:879–89).
12. International women's Health Coalition. Aborto con Misoprostol Autoadministrado: Una Guía para las Mujeres. [Online].; 2016 [cited 2019 Agosto 23. Available from: <https://iwhc.org/resources/aborto-con-Misoprostol-autoadministrado-una-guia-paramujeres/>
13. CECMED. Vigilancia activa de la efectividad y seguridad del Misoprostol en instituciones seleccionadas. Cuba, 2017
14. B Constantén Sonia, Alomá IA, Sánchez Sordo E, López Nistal LM, Martínez Morales MA, et al. Anuario Estadístico de Salud 2019. Edición 2020. La Habana: MINSAP; 2020; 193 p. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/> .
15. Figueiras A, Caamaño F, Gestal Otero JJ. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. Gac Sanit. 2000; 14 (3): 7-19.
16. Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. Medifam 2002. 12(1): 7-12.
17. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento 2ª edición. Masson-Salvat Medicina. Barcelona 1993. b) Alvarez Luna F. Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: Concepto y Metodología. Segim Farmacoter. 2004; 3(3): 129-136
18. Altimiras J, Duque A, Pastor E. Pharmacoepidemiological approach to improve drug therapy: Use of ranitidine in prophylaxis of gastroduodenal damage. Proceedings of European Meeting on Pharmacoepidemiology. Verona: European Society of Clinical Pharmacy, 1992.

19. Organización Mundial de la Salud. The WHO Reproductive Health Library. [Online].; 2016 [cited 2019 Septiembre 12. Available from: <https://extranet.who.int/rhl/es/topics/preconception-pregnancy-childbirth-andpostpartum-care/induction-labour/oral-Misoprostol-induction-labour>.
20. International women's Health Coalition. Aborto con Misoprostol Autoadministrado: Una Guía para las Mujeres. [Online].; 2016 [cited 2019 Agosto 23. Available from: <https://iwhc.org/resources/aborto-con-Misoprostol-autoadministrado-una-guia-paramujeres/>.
21. Wagner M. Eventos adversos después de la inducción del parto con Misoprostol. Midwifery Today Magazine. 2004 Octubre; 71.
22. Farias FRRyJM. La fiebre. Revista de la Facultad de Medicina (México). 2014 Agosto; 57(4).
23. Zambrano FHMyCP. Reporte de caso y revisión de la literatura: hiperpirexia como efecto secundario posterior a la administración de Misoprostol por vía sublingual en el manejo de la hemorragia posparto. Revista Colombiana de Anestesiología. 2013 Marzo; 47(3).
24. L. G. Zabala GMyJPM. Uso de Misoprostol en la inducción de trabajo de parto en paciente primigesta con embarazo a termino. Revista de Sanidad Militar Mexico. 2003 Octubre; 57(6): p. 362-366.
25. America Society of Health-Sistem Pharmacists. AHFS Drug Information 2013. In. Estados Unidos: America Hospital Formulary Service; 2013. p. 2981 -2986.
26. Belén Segovia NRPR. PEPSINA. Universidad de Alcalá, Departamento de Biología de Sistemas; 2018.
27. MINSAP. Protocolo de uso del Misoprostol. 2012.
28. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol. 2018 Apr;99(4):563-6.
29. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. Obstet Gynecol. 2017 May;89(5 Pt 1):768-72.
30. McCreath WA KJ, Martin JR, et al. . The efficacy of a 600 µg Misoprostol regimen for the evacuation of missed abortions. J Obstet Gynecol. 2018; 97: p. 67-1.

31. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho. Vaginal Misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod.* 2018 Jul;16(7):1493-6.
32. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using Misoprostol. *Fertil Steril.* 2019 Jun;71(6):1054- 9.
33. Alfaro D. Actualización de la Fisiología Gástrica. *Medicina Legal de Costa Rica.* 2010 Septiembre; 27(2).
34. Misoprostol. Formulario Nacional de medicamentos. MINSAP 2014.
35. CECMED. Resumen de las características del producto (Misoprostol).Cuba,2018.
36. Rivero, MJ, Pintado SV. Frecuencia y factores de riesgo de aborto en mujeres de 20 a 40 años en el Hospital Mariana de Jesus durante el periodo de enero y febrero del 2017. TESIS pregrado. Guayaquil, Ecuador: Universidad Catolica de Santiago de Guayaquil.
37. Dey, M. (2013). Oral Misoprostol is an effective and acceptable alternative to vaginal administration for cervical priming before first trimester pregnancy termination. *Medical journal, Armed Forces India,* 69, 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.07.014>.
- 38.Cleland, K., Creinin, M. D., Nucatola, D., Nshom, M. y Trussell, J. (2015). Significant Adverse Events and Outcomes After Medical Abortion. *Obstetrics 74 and gynecology*, 121, 166–171.
- 39.Misoprostol en la inducción del aborto temprano. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v18n4/ccm10414.pdf>
- 40.Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin ObstWilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N Engl J Med.* 1999 Jun 10;340(23):1796-9.et *Gynaecol.* 2000 Oct;14(5):839-54.
41. Martinez-Rodas OR, Gonzales G, Carrasco D, Parodi K. Eficacia del Misoprostol como tratamiento en abortos menores a 12 semanas en un Hospital Materno Infantil de Honduras, 2019. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal.* 2020; 5(1): 11 - 17.

42. Buitrago Aguilera A. Misoprostol para el aborto en el primer trimestre. Hospital "V. I .Lenin". Octubre 2008 – Mayo 2009. Tesis. Disponible en .Universidad de Ciencias Médicas de Holguín;2009.
43. Rodríguez Montenegro. Práctica del Misoprostol como método abortivo en el primer trimestre del embarazo en adolescentes. Cienfuegos.2014.Rev. 16 de abril. Volumen 54,257:2015.
- 44.Alonso-Sandoica E, Jara-Rascón J, Martínez-Salamanca JI, Hernández-Fernández C. Validez diagnóstica del tacto rectal en la era del antígeno específico de la próstata. Aten Primaria. 2006;37(1):9–14.
45. Ambusaidi, Q. y Zutshi, A. (2015). Effectiveness of Misoprostol for Induction of First-Trimester Miscarriages: Experience at a single tertiary care centre in Oman. Sultan Qaboos University medical journal, 15, e534-8. <https://doi.org/10.18295/squmj.2015.15.04.016>
46. Misoprostol en la inducción del aborto temprano. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v18n4/ccm10414.pdf>,
47. Martínez-Rodas OR, Gonzalez G, Carrasco D, Parodi K. Eficacia del Misoprostol como tratamiento en abortos menores a 12 semanas en un Hospital Materno Infantil de Honduras, 2019. Revista Internacional de Salud Materno Fetal. 2020; 5(1): 11 - 17.
- 48.Organización Mundial de Salud (OMS). (2018a). Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization. Disponible en:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278968>
49. Jelinska, K. & Yanow, S. (2018). Putting abortion pills into women's hands: realizing the full potential of medical abortion. Contraception, 97(2), pp. 86-89.1498
50. Singh, S. & Maddow-Zimet, I. (2016). Facility-based treatment for medical complications resulting from unsafe pregnancy termination in the developing world, 2012: a review of evidence from 26 countries. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 123(9).
- 51.Briozzo, L., Ponce de León, R. G., Tomasso, G. & Faúndes, A. (2016). Overall and abortion-related maternal mortality rates in Uruguay over the past 25 years and

their association with policies and actions aimed at protecting women's rights. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 34(1), Agosto 2016, pp. 20-S23.

52. Ganatra B, Gerdtz C, Rossier C, Johnson Jr, B Tunçalp, et- al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2017: estimates from a Bayesian hierarchical model. The Lancet, 390(10110), pp. 2372-2381.

53. Organización Mundial de Salud. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278968/9789241550406-eng.lpas>. (2019). Actualizaciones clínicas en salud reproductiva. Disponible en: <https://ipas.azureedge.net/les/CURHS19-April-ActualizacionesClinicasSaludReproductiva.pdf>.

54. Actualizaciones clínicas en salud reproductiva. Disponible en: <https://ipas.azureedge.net/les/CURHS19-April-ActualizacionesClinicasSaludReproductiva.pdf>.

55. L. G. Zabala GMyJPM. Uso de Misoprostol en la inducción de trabajo de parto en paciente primigesta con embarazo a termino. Revista de Sanidad Militar Mexico. 2003 Octubre; 57(6): p. 362-366.

56. Belén Segovia NRPR. PEPSINA. Universidad de Alcalá, Departamento de Biología de Sistemas; 2018) (Alfaro DRyA. Actualización de la Fisiología Gástrica. Medicina Legal de Costa Rica. 2010 Septiembre; 27(2).

57. R. Bordez . El proceso inflamatorio. Universidad de Granada, Departamento de Enfermería y Fisioterapia; 2010.

58. Confederación ACCU. [Online] ; 2019 [cited 2019 Septiembre 27. Available from: <https://www.accuesp.com/hablemos-de-diarrea>).

59. B. Mulen . Bases fisiológicas y tratamiento de la emesis inducida por radiaciones. Revista Cubana de Medicina. 2002 Octubre; 41(5).

60. Rentería Ramírez M A. Eficacia del Misoprostol como tratamiento médico del aborto incompleto (Tesis). Disponible en:

<http://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/7104/47118T.pdf?sequence=1&isAllowed>.

61. Hualpa A. Uso de Misoprostol en Adolescentes con Aborto Incompleto Atendidas en el Hospital Provincial Martín Icaza desde Enero a Diciembre de 2016. Vol. 6, Вестник Росздравнадзора. 2017. 6–39 p.
62. Shirley A, Jiménez M, Gabriel T, Letamendi L. Eficacia del uso del Misoprostol previo al legrado uterino en abortos diferido e incompleto en pacientes de 15-35 años de edad. (Tesis). Universidad de Guayaquil. 2018.
63. Kapp N, L. P. (Feb de 2013). Cervical preparation for first trimester surgical abortion. Cochrane Database Syst Rev, 2(1), CD007207.
64. Sääv I. (Jun 2015). Sublingual versus vaginal Misoprostol for cervical dilatation 1 or 3 h prior to surgical abortion: a double-blinded RCT. Hum Reprod, 30(6), 1314-22.
65. Allen R, O. B. (2013). Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. Rev Obstet Gynecol, 2(3), 159-168.
66. Reacciones adversas con Misoprostol reportada al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS 1985-2019. (Tesis)  
[https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/2873/1/PROYECTO%20DE%20GRADO%20%20febrero%202020\\_.pdf](https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/2873/1/PROYECTO%20DE%20GRADO%20%20febrero%202020_.pdf).
67. Ramos Sánchez WC. "Misoprostol vía vaginal 800 mcg versus 600mcg en el aborto diferido o anembriónico del primer trimestre " (Tesis). Veracruz , Marzo de 2017. 2017;
68. Dehbashi, Z., Moosazadeh, M. y Afshari, M. (2016). Comparison between sublingual and vaginal route of Misoprostol in management of first trimester miscarriage missing. Materia socio-medica, 28, 271 –273.  
<https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.271-273>,
69. Eficacia y seguridad del Misoprostol intravaginal, dosis total 1600 -. 2400 microgramos para manejo del aborto retenido"  
<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/39079/1/CD%20165%20PAGUAY%20CARRASCO%20LUIS%20GEOVANNY.pdf>

70. Martínez-Rodas OR, Gonzales G, Carrasco D, Parodi K. Eficacia del Misoprostol como tratamiento en abortos menores a 12 semanas en un Hospital Materno Infantil de Honduras, 2019. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*. 2020; 7(2): 15 - 21.
71. Sepúlveda Rivera CM, Miranda Araujo O, Mora Galván JA, Ruiz Beltrán AM, González Vázquez DA, León Domínguez JA. Effectiveness of the FIGO protocol for medical management of first trimester abortion. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2019;65(3):305-307. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2186>.
72. Serrano Angulo A, Concepción Feria L. Misoprostol en la inducción del aborto temprano. *Correo Científico Médico*. 2014;18(4):700–8.
73. Díaz Y, Torres B. Comportamiento de la interrupción precoz y voluntaria de la gestación en adolescentes. 2020;14(2):161–71.
74. Távara Orozco L, Chávez Alvarado S. Regulación del uso obstétrico del Misoprostol en los países de América Latina y El Caribe. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2013[citado 24 abr 2013]; 59(2) Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S230451322013000200002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S230451322013000200002&script=sci_arttext)
75. García Baños LG, Alonso Sicilia M, Concepción Pérez M. Misoprostol en dos formas de administración para la dilatación cervical en el aborto instrumentado. *Rev Cienc Méd Habana [Internet]*. 2013 Sep [citado 5 Ago 2019]; 19(2):183-191. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/578/html>
76. Varona Sánchez JA, Borrego López JA, Formoso Martín LE, Martínez Martínez-Pinillo Á. Misoprostol en la interrupción temprana del embarazo en pacientes adolescentes. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]*. 2010 Mar [citado 23 Sep 2019];36(1):97-108. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2010000100012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2010000100012)
77. Montoya-Romero JJ, Schiavon R, Troncoso E, Díaz-Olavarrieta C, Karver T. Aborto inducido en México: qué piensan y hacen los ginecoobstetras. *Ginecol Obstet Mex [Internet]*. 2015 Ene [citado 15 Feb 2018];83:23-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom151d.pdf>



- 78.Ipas. (2019). Actualizaciones clínicas en salud reproductiva. Disponible en: <https://ipas.azureedge.net/les/CURHS19-April-ActualizacionesClinicasSaludReproductiva.pdf>
- 79.Upadhyay, U. D., Desai, S., Zlidar, V., Weitz, T. A., Grossman, D., Anderson, P. & Taylor, D. (2015). Incidence of emergency department visits and complications after abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 125(1), pp. 175-183.
- 80.Fundación Soberanía Sanitaria. (2019). Salud de las mujeres: egresos hospitalarios y acceso a Misoprostol. Disponible en: <http://soberania-sanitaria.org.ar/wp/salud-de-las-mujeresegresos-hospitalarios-y-acceso-a-Misoprostol/>

# **ANEXOS**

## ANEXO 1

### Aval del Comité de Ética de las investigaciones en salud:

Los miembros del Comité de Ética de las Investigaciones del Hospital Docente Vladimir Ilich Lenin de Holguín, han revisado el proyecto de investigación titulado Uso del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia, Hospital Vladimir Ilich Lenin. Año 2020.

Autora: Dra. Yanet Córdova Escobar.

Se acuerda aprobar la ejecución de este proyecto, considerando que:

- El proyecto cumple con la bibliografía actualizada que ayuda a la delimitación y definición del problema motivo de estudio, así como el nivel de actualización del tema.
- El protocolo hace referencia en las consideraciones éticas que cumple, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en la **Declaración de Helsinki** y siguen su evaluación metodológica.
- Los investigadores involucrados en el proyecto poseen la competencia científica e información relevante.
- Se autoriza a trabajar con las historias clínicas de los pacientes estudiados y la información que se utilizará de estos pacientes facilitará el desarrollo de la investigación.

Fecha de expedición del aval:

---

Presidente del Comité de Ética

## ANEXO 2

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_participo voluntariamente en la investigación acerca del Uso del Misoprostol en el servicio de Ginecobstetricia. Estoy dispuesta a participar en el cuestionario requerido en la investigación y permito el uso de la información por parte de los investigadores, sabiendo que toda la información recogida se mantendrá reservada y es confidencial.

Autorizo la utilización de mis datos en publicaciones y con otros fines investigativos siempre y cuando resulten beneficiosos para el desarrollo de la ciencia y se mantenga sin revelar mi identidad. Afirmo y confirmo que mi participación es completamente voluntaria, también se me dará la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento de la investigación si así lo deseara sin repercusión en la atención médica. He realizado todas las preguntas que consideré necesarias acerca de la investigación, y en caso de que desee aportar algún dato nuevo o recibir más información sobre el estudio, conozco que puedo dirigirme a: Dra. Yanet Córdova Escobar.

Estoy conforme con todo lo expuesto y para que así conste firmo a continuación expresando mi consentimiento:

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_Firma\_\_\_\_\_

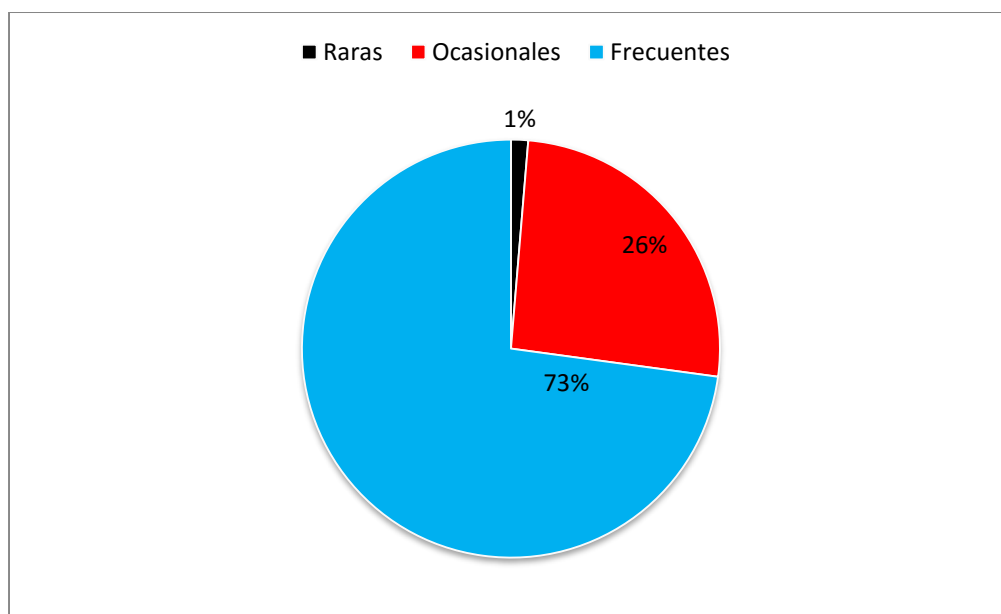
### ANEXO 3

#### Modelo de vaciamiento de datos:

<b>Edad:</b>	<b>No</b>	<b>Tiempo de gestación</b>	<b>No</b>
Menor de 16 años		De 6 a 6,6 Semanas	
De 16 a 29 años		De 7 a 7,6 Semanas	
De 30 a 42 años		De 8 a 8,6 Semanas	
<b>Dosis Total Prescripta</b>	<b>No</b>	De 9 a 9,6 Semanas	
4 tabletas		De 10 a 10,6 Semanas	
8 tabletas		De 11 a 11,6 Semanas	
12 tabletas		De 12 a 12,6 Semanas	
<b>Expulsión del Producto de la Concepción</b>	<b>No</b>	<b>Efecto Terapéutico</b>	<b>No</b>
Expulsión total o completa.		Suficiente	
Expulsión parcial o incompleta		Parcialmente Suficiente	
No expulsión.		Insuficiente	
<b>Evacuación por Técnicas Mecánicas</b>	<b>No</b>	<b>RAM Sistema afectado</b>	<b>No</b>
Si		Gastrointestinal	
No		Genitourinario	
<b>RAM Tipo</b>	<b>No</b>	Cardiovascular	
Diarreas		SNC	
Dolor abdominal		<b>RAM Severidad</b>	<b>No</b>
Dispepsia		Leve	
Flatulencia		Moderada	
Naúseas		Grave	
Vómitos		Mortal	
Sangramiento Vaginal Anormal		<b>RAM Frecuencia</b>	<b>No</b>
Rash		Frecuentes	
Cefalea		Ocasionales	
Mareos		Raras	
Hipotensión		No descritas	

#### Anexo 4

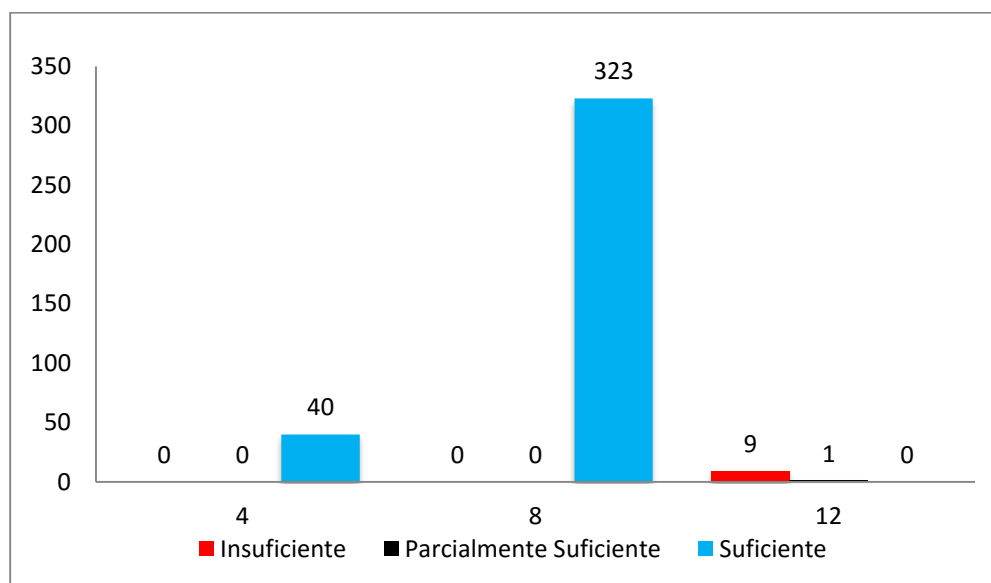
**Gráfico 2 Reacciones adversas al Misoprostol según frecuencia. Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**



Fuente: Cuadro 6

Anexo 5

**Gráfico 3 Comportamiento de la dosis total administrada y efecto terapéutico.  
Hospital Vladimir Ilich Lenin.2020.**



Fuente: Cuadro 7