

Centro de Planificación Familiar aprobado por la "Consellería de Sanitati Consum", Generalitat Valenciana, para la terminación del embarazo "Mediterrania Médica, Valencia, España.

Hospital Docente Ginecoobstétrico "Eusebio Hernández" (Maternidad Obrera), Ciudad de La Habana, Cuba

MISOPROSTOL VAGINAL PARA EL ABORTO DEL SEGUNDO TRIMESTRE TEMPRANO

J.Ll. Carbonell,¹ L. Varela,² A. Velazco,³ R. Tanda⁴ y C. Sánchez⁴

RESUMEN: Se trata de demostrar la efectividad y seguridad del misoprostol sin la necesidad del curetaje sistemático posexpulsión, en abortos del segundo trimestre temprano, es decir, en gestaciones entre 13 y 15 semanas. Un grupo de 151 mujeres con gestaciones desde 85 hasta 105 días, recibieron 800 µg de misoprostol vaginal cada 24 horas hasta un máximo de 3 dosis, sin la realización de curetaje sistemático preventivo. Las variables evaluadas incluyen aborto exitoso (aborto completo sin requerir curetaje sistemático preventivo, efectos secundarios, tiempos medios de expulsión y de sangramiento vaginal). El aborto completo ocurrió en 121/151 (80 %, 95 % IC 73, 87) mujeres. El decrecimiento de la hemoglobina fue estadísticamente significativo ($p=0,0001$) pero sin relevancia clínica: 11,8 mg/dL (DS 0,9) antes del tratamiento y 11,4 mg/dL (DS 1.0) después. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de éxito para ninguna de las características de las mujeres. El sangrado vaginal duró 6 ± 3 días, las manchas 6 ± 3 , y el sangrado total 12 ± 5 días (mediana 11 días, rango 1-29 días). Se indica que el tiempo medio de expulsión en el 80 % de los casos, el hecho de que no se requirió curetaje sistemático posaborto, la pérdida clínicamente insignificante de hemoglobina y la tasa de éxito obtenida, muestran que el misoprostol vaginal puede ser una alternativa para interrumpir gestaciones entre 13 y 15 semanas.

Descriptores DeCS: MISOPROSTOL/farmacología; ABORTO INDUCIDO; PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO; SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO; ADMINISTRACIÓN INTRAVAGINAL.

La conveniencia de encontrar un método abortifaciente seguro y efectivo para mujeres que no quieren continuar un embarazo no deseado es aún una imperiosa ne-

¹ Especialista en Planificación familiar. Clínica Mediterrania Médica.

² Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia. Jefe Servicio de Planificación familiar.

³ Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Asistente. Director Hospital Docente Ginecoobstétrico "Eusebio Hernández".

⁴ Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia. Servicio de Planificación familiar. Hospital Docente Ginecoobstétrico "Eusebio Hernández".

cesidad. Se ha estimado que en el mundo ocurren cada día de 300 a 500 muertes maternas debidas a abortos inseguros.¹ La escasez de ginecólogos y el acceso limitado a un aborto seguro en la gran mayoría de los países de bajos ingresos hacen de tal necesidad una urgencia sanitaria.

En general, las prostaglandinas han demostrado ser un método válido para la terminación de embarazos.

El misoprostol es un análogo sintético de la PGE₁, comercializado en 72 países para la prevención y tratamiento de la úlcera gastroduodenal. Esta prostaglandina tiene mayores ventajas que las comercializadas actualmente: 1) no necesita refrigeración 2) no tiene acción broncoconstrictiva, sino más bien broncodilatadora;² 3) es de bajo costo; 4) el acceso a la droga es fácil; y 5) es fácil de usar.

Usando mifepristone sólo (RU 486), se obtuvo aproximadamente el 80 % de aborto completo, pero cuando se combinó con pequeñas dosis de misoprostol oral las tasas de éxito³ se elevaron hasta 97 %.

Desafortunadamente, el mifepristone está disponible solamente en 4 países: Francia, China, Reino Unido y Suecia.

El misoprostol solo, aplicado vaginalmente en dosis de 800 µg ha demostrado una eficacia superior al 90 % para la terminación de embarazos hasta 9 semanas de gestación.^{4,5} También nosotros hemos corroborado^{6,7} los resultados obtenidos por *Creinin* y otros con tasas de éxito superiores al 90 % cuando se aplicó el misoprostol después de una dosis de 50 mg/m² de methotrexate intramuscular⁸ o 50 mg de methotrexate oral.⁹

Fletcher y otros¹⁰ han demostrado que el misoprostol es un agente madurador del cérvix uterino en el embarazo a término. También se ha demostrado que el misoprostol es capaz de dilatar el cérvix antes de la aspiración por *vaccuum*.^{11,12} En abortos entre

10 y 12 semanas de gestación, el misoprostol también mostró el 87 % de tasa de éxito.¹³

Bugalho y otros¹⁴ obtuvieron una tasa de éxito de 76 % para abortos del segundo trimestre sin realizar curetaje sistemático preventivo posaborto.

El objetivo del estudio fue demostrar la eficacia y seguridad del misoprostol, sin la necesidad de recurrir al curetaje sistemático preventivo posaborto, en el aborto temprano del segundo trimestre, es decir, entre 13 y 15 semanas de gestación.

Métodos

Los sujetos del estudio fueron un total de 151 mujeres saludables que deseaban terminar con su embarazo, y decidieron participar en este estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética y Estudios Clínicos del Hospital Docente Ginecoobstétrico "Eusebio Hernández" (Maternidad Obrera), Ciudad Habana, dentro del acuerdo de colaboración científica firmado con la Clínica Mediterranea Médica de Valencia, España.

Todas las mujeres cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) ≥ 18 años de edad, 2) edad gestacional entre 85 y 105 días, 3) perfil psicosociológico adecuado, 4) fácil acceso al teléfono, 5) vivir a menos de 30 km de Ciudad Habana, 6) permiso voluntario para aborto quirúrgico si el médico lo indicaba, 7) acceso venoso adecuado, 8) abstenerse de relaciones sexuales y alcohol en los primeros 14 días del estudio y cumplir con el esquema de visitas. Criterios de exclusión: 1) hemoglobina <10,0 mg/dL; 2) tensión arterial ≥ 160/90 mg Hg; 3) pobre estado general de salud por cualquier causa; 4) sangramiento uterino previo; 5) infección genital activa; 6) intolerancia o alergia conocida al misoprostol.

Todas las mujeres fueron informadas de la naturaleza del estudio, riesgos, benefi-

cios, esquema de visitas y se les advirtió que en caso del fallo del método, se realizaría aborto quirúrgico. En la primera visita, después de recibir la adecuada y correspondiente información, se sometió a la paciente a un examen clínico, recibió una orden para análisis sanguíneo y se le administró un cuestionario psicológico previo. En la segunda visita, después que la paciente entregó el consentimiento informado debidamente firmado y el cuestionario psicológico previo correctamente llenado, se leyeron los resultados de los análisis de sangre y se llenó la historia clínica del caso y se entregó la orden de ingreso al hospital que establecía el día y hora de entrada.

Se realizó ultrasonido vaginal con un Kranzbühler Sonoscope 20 y la edad gestacional fue estimada por el diámetro biparietal.¹⁵ Una muestra de sangre se obtuvo para determinar hemoglobina, grupo sanguíneo y factor Rh. Si el factor Rh fue negativo, se indicó 50 µg de inmunoglobulina Rh intramuscular. Se decidió realizar el estudio con la paciente ingresada para asegurar en lo posible su seguridad debido a la edad gestacional.

Protocolo de la droga

A todas las mujeres se les administró una primera dosis de 800 µg de misoprostol (4 tabletas de 200 µg) por vía vaginal. Si el aborto no ocurrió en las primeras 24 horas, se administró una segunda dosis de 800 µg de misoprostol. Si no ocurrió el aborto con la segunda dosis, se administró una tercera y última dosis de 800 µg en 24 horas, e.g., dos días después de la primera dosis. Éstas fueron consideradas las dosis principales. En todos los casos en que el feto estaba presente se administró una dosis principal de 800 µg de misoprostol hasta un máximo de 3 dosis principales. Todas las mu-

jes con aborto completo o incompleto recibieron una dosis adicional de 600 µg de misoprostol cada 12 horas hasta completar 2 dosis. La paciente, a su juicio, podía solicitar una inyección de paracetamol si la necesitaba para alivio del dolor.

Las mujeres fueron examinadas cada 24 horas después de la administración de cada dosis de misoprostol. Las pacientes fueron evaluadas 7 y 14 días después del aborto por medio de ultrasonografía vaginal, evaluación clínica de la cantidad de sangramiento vaginal en ese momento, grado de dolor o malestar pélvico. En la visita del día 14 se realizaron *tests* sanguíneos.

Métodos de administración

La técnica de administración del misoprostol fue la siguiente: con la paciente en posición obstétrica en la cama, con una cuña debajo de las nalgas, el médico, después de un lavado vaginal con solución salina al 0,9 % y cuidadoso secado, introducía por medio de pinzas, las tabletas de misoprostol, previamente humedecidas con 2-3 gotas de solución salina. Las tabletas se colocaron en el siguiente orden: una tableta en el fórnix lateral derecho, otra en el fórnix lateral izquierdo, otra en el fondo y la última intracervical. Las pacientes permanecían acostadas durante 3 horas.

Se definió como éxito a la evacuación no quirúrgica de los productos de la concepción que incluyó: a) aborto completo, i.e., la salida del feto y la placenta y b) aborto incompleto con restos que fueron expulsados con las dosis adicionales de misoprostol, resultando en aborto completo. Se consideró que había "restos" cuando después que se expulsara el feto, la ecografía no mostró la imagen de una cavidad uterina absolutamente vacía, es decir, una línea

endometrial más o menos reforzada, sino una imagen de contornos irregulares con zonas eonegativas y ecopositivas que corresponde a coágulos sanguíneos y residuos. Esta imagen puede ocupar diferentes partes del fondo de la cavidad uterina y ocasionalmente puede encontrarse cerca u ocupando el canal cervical. El fallo se definió como la necesidad de recurrir al aborto quirúrgico. La clasificación de Winikoff se utilizó para la descripción de los fallos.¹⁶ Se aplicó un cuestionario psicológico posestudio para evaluar los aspectos de aceptabilidad del método.

El tamaño de la muestra se calculó para estimar el efecto esperado del método (80 %) en la población de estudio, con una precisión deseada del 6,5 %. Se asumió un efecto de diseño igual a 1 en una prueba de 2 colas con nivel de significación igual a 0,05. Para esto se obtuvo un tamaño de muestra de 146 pacientes.¹⁷ El cálculo se realizó utilizando el sistema EPIINFO 6.0.

Los resultados se brindan en porcentajes e intervalos de confianza al 95 % para porcentajes; promedios y desviaciones estándar. La chi cuadrado de Pearson y la prueba de Fisher se planearon para evaluar la independencia entre las variables y los resultados obtenidos (éxito/fracaso) para investigar la influencia de las características de las mujeres sobre las tasas de éxito/fallo. Se empleó el *test t* para muestras pareadas para la comparación de la hemoglobina antes y después de la aplicación del misoprostol. En todos los casos $p < 0,05$ fue considerado significativo. Se creó una base de datos para guardar la información y ésta fue procesada con el SPSS 6.0 sobre Windows 95.

Resultados

El estudio comenzó en enero de 1997 y terminó en noviembre del mismo año. Las características de las mujeres se presentan en la tabla 1. Seis pacientes salieron del es-

tudio, ninguna de ellas ingresó en el hospital y por consiguiente no recibieron ningún misoprostol y no se incluyeron en el análisis. Treinta mujeres (20 %) tenían antecedentes de crisis asmáticas.

TABLA 1. Características de las pacientes

| Edad (años) | 25.3 (SD 6,7), rango 18 42 |
|--------------------------|----------------------------|
| Raza | |
| Blanca | 73 (48 %) |
| Negra | 50 (33 %) |
| Mestiza | 28 (19 %) |
| Escolaridad | |
| Universitaria | 43 (28 %) |
| Técnica | 61 (40 %) |
| Estudiante | 20 (13 %) |
| Otra | 27 (19 %) |
| Condición marital | |
| Soltera | 93 (62 %) |
| Casada | 52 (34 %) |
| Divorciada | 6 (4%) |
| Paridad | |
| 0 | 76 (50 %) |
| 1 | 47 (31 %) |
| 2 | 22 (15 %) |
| 3 | 6 (4 %) |
| Aborto | |
| 0 | 65 (43 %) |
| 1 | 50 (33 %) |
| 2 | 26 (17 %) |
| ≥ 3 | 10 (7 %) |
| Gravidez | |
| 1 | 40 (27 %) |
| 2 | 34 (22 %) |
| 3 | 34 (22 %) |
| ≥ 4 | 43 (29 %) |
| Cesáreas | |
| No | 140 (93 %) |
| Sí | 11 (7 %) |
| Gestación (días) | |
| 85-91 | 26 (17 %) |
| 92-98 | 57 (38 %) |
| 99-105 | 68 (45%) |

Los resultados por edad gestacional se presentan en la tabla 2. No se obtuvo diferencias significativas para las tasas de éxito entre los grupos de edad gestacional ($p = 0,8$). Con la primera dosis de 800 µg, la tasa de éxito fue 101 casos (67 %; 95 % IC 59,74 %), con la segunda dosis 18 mujeres abortaron (12 %; 95 % IC 7,18 %), y con la tercera dosis 2 casos abortaron (1 %; 95 % IC 0,5 %). En total, 121 casos (80 %; 95 %

IC 73,87 %) abortaron completamente y 30 casos (20 %; 95 % IC 14,27 %) requirieron aborto quirúrgico.

De los 121 casos clasificados como

TABLA 2. Resultados por edad gestacional y número de dosis de misoprostol

| Resultados | Edad gestacional (semanas) | | | Total |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------|-----------|------------|
| | 13 | 14 | 15 | |
| Aborto después 1 ^{ra} dosis | 17 | 36 | 48 | 101 |
| | 66 % | 63 % | 71 % | 69 |
| Aborto después 2 ^{da} dosis | 4 | 9 | 5 | 18 |
| | 15 % | 16 % | 7 % | 12 % |
| Aborto después 3 ^{ra} dosis | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 0 | 2 % | 1 % | 1 % |
| Total de éxitos | 21 | 46 | 54 | 121 |
| | 81 % | 81 % | 79 % | 80 % |
| Fallos | 5 | 11 | 14 | 30 |
| | 19 % | 19 % | 21 % | 20 % |
| Total | 26 | 57 | 68 | 151 |

éxitos, 103 casos (85 %; 95 % IC 77,91 %) no tenían restos y 18 casos (15 %; 95 % IC 9,23 %) tenían restos, i.e. fueron abortos incompletos.

Los efectos secundarios fueron los siguientes: náuseas 23 %; vómitos 22 %; diarrea 32 %; mareos 11 %; dolor de cabeza 20 %; fiebre 32 %; escalofríos 59 %; rash 1 %; y dolor pélvico 95 %. Todos estos signos y síntomas, excepto el dolor, fueron de baja intensidad y corta duración, desapareciendo en menos de 1 hora. El 25 % de los casos tuvieron dolor menor o igual al de una menstruación; 72 % tuvo dolor más fuerte que un dolor menstrual y 5 casos no refirieron dolor. Sólo el 25 % de las mujeres solicitaron paracetamol para aliviar el dolor. Ningún caso necesitó otros analgésicos y la incidencia e intensidad del dolor no varió en relación con la edad gestacional.

La hemoglobina media antes del tratamiento fue 11,8 mg/dL (DS 0,9) y después

del tratamiento 11,4 mg/dL (DS 1,0); estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) según el *t-test* para muestras pareadas con 150 grados de libertad. Ninguna paciente tuvo una pérdida clínicamente importante de hemoglobina.

El análisis univariado preliminar no encontró ninguna variable asociada significativamente con las tasas de éxito.

El promedio de inicio del dolor fuerte fue $5,0 \pm 3,1$ horas (mediana 4 horas, rango 1-12 horas) después de la administración del misoprostol; el sangrado comenzó $6,8 \pm 3$ horas (mediana 7 horas, rango 3-12 horas) después del misoprostol. El tiempo medio de expulsión para las pacientes que abortaron después de la primera dosis fue de $9,1 \pm 4,2$ horas (mediana 8 horas, rango 3-21,5 horas). El sangrado vaginal duró 6 ± 3 días, las manchas 6 ± 3 , y el tiempo total de sangrado fue de 12 ± 5 días (mediana 11 días, rango 1-29 días). No se obtuvo asociación estadísticamente significativa con las tasas de éxito para el tiempo medio de inicio de las contracciones, ni para el tiempo medio de inicio del sangramiento, ni para el tiempo medio de expulsión con ninguna de las características de los sujetos.

Los principales resultados del cuestionario psicológico posaborto son los siguientes: 92 % de las mujeres consideraron el método como *bueno o muy bueno*; 83 % refirió que lo usarían nuevamente en el futuro en caso de otro embarazo no deseado y 93 % lo recomendaría a una amiga.

La descripción de los 30 casos que fueron fallos es como sigue: 10 casos debido a fallo del método, todos tenían actividad cardíaca positiva después de la tercera dosis; 1 caso debido a la decisión de la mujer de abandonar el estudio; 19 casos debidos a la decisión del médico: 9 de ellos debidos a que el médico consideró que el sangramiento era excesivo; 7 casos debido

a infección con restos intrauterinos, y 3 porque los restos no fueron expulsados con las dosis adicionales de misoprostol.

Discusión

Este estudio mostró que el misoprostol podría ser tomado en cuenta para la terminación de embarazos entre 13 y 15 semanas de gestación. La tasa de aborto completo de 80 %, i.e., el paso simultáneo del feto y la placenta, es muy similar a la obtenida por *Bugalho*¹⁴ en su último trabajo. El hecho de que en el 80 % de nuestros casos no fuera necesario realizar ningún procedimiento quirúrgico o manual para la evacuación del útero incrementa la aceptabilidad del método y disminuye sensiblemente los costos de la realización tradicional de una terminación del embarazo en estas edades gestacionales.

La tasa de aborto completo obtenida en este estudio es casi el doble que la obtenida por *Jain y Mishell*,¹⁸ probablemente debido al hecho de que ellos emplearon dosis menores que las que nosotros usamos en el estudio. Pudiera ser posible que, cuando se administran dosis de 800 µg de misoprostol vaginal, la concentración sérica de la droga en la circulación locoregional de la pelvis es mucho mayor, provocando contracciones uterinas más fuertes y numerosas, que cuando se aplican dosis menores como es el caso de otros que utilizan dosis de 200 µg de misoprostol vaginal.¹⁸

Por otra parte, esto parece contradictorio con el hecho de que sólo fueron necesarias pequeñas dosis de 100 µg de misoprostol para la inducción del trabajo de parto en gestaciones a término.¹⁰ Posiblemente hay un mecanismo que incrementa la sensibilidad a las prostaglandinas cuando la edad gestacional es mayor como ocurre con la oxitocina.

Con respecto a los efectos secundarios del misoprostol, éstos fueron similares a los valores obtenidos en nuestros otros estudios^{4,5} sobre terminación de embarazos del primer trimestre. Se pudiera decir lo mismo con respecto a la intensidad y duración de ellos. Al compararlos con las frecuencias de efectos secundarios obtenidas en estudios que emplean prostaglandinas, nuestras tasas de efectos secundarios fueron menores. Las tasas de efectos secundarios obtenidas aquí fueron muy similares a las obtenidas por *Bugalho* y otros.¹⁴

Con relación al tiempo medio de expulsión, i.e., el tiempo transcurrido entre la inserción vaginal de las tabletas hasta la salida del feto y la placenta, el nuestro es sensiblemente menor que el obtenido por otros.^{14,18} El tiempo medio de sangrado vaginal fue similar al obtenido por nosotros en un estudio previo¹³ sobre la terminación de embarazos del primer trimestre, siempre menor que 500 mL de pérdida hemática, a pesar de la mayor edad gestacional; este dato fue indirectamente evaluado por los *tests* de hemoglobina realizados 14 días después que ocurriera el aborto.

Se aplicó un cuestionario que evaluó los aspectos psicológicos de la aceptación del método después de completado el estudio. Contrariamente a lo que habíamos supuesto previamente, el hecho de que las mujeres observaran la salida del feto y la placenta no tuvo ningún efecto psicológico negativo sobre ellas, según se obtuvo de ese cuestionario. Además, obtuvimos un alto grado de aceptabilidad para el método, aunque creemos que esto pudiera variar ampliamente de una cultura a otra, quizás debido a factores culturales. Debe señalarse que los porcentajes de mujeres con opinión positiva del método fueron mayores que las tasas de éxito obtenidas.

La baja incidencia de efectos secundarios y la casi nula presencia de reacciones

secundarias importantes al misoprostol, su termoestabilidad, su disponibilidad actual en 72 países, su eficacia como abortifaciente y su bajo costo hacen que el misoprostol sea un método muy útil para terminar gestaciones entre 13 y 15 semanas, principalmente en países en desarrollo, donde las posibilidades de obtener un aborto seguro son muy bajas.

Es necesario realizar estudios para determinar la vía más apropiada de administración del misoprostol así como establecer la dosis mínima eficiente.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la colaboración de Iris Villa y Miguel Errasti.

SUMMARY: In this paper, the authors try to prove the effectiveness and safety of misoprostol without the systematic curettage after expulsion in early second trimester abortions, that is, in gestations between 13 and 15 weeks. A group of 151 women with gestations from 85 to 105 days received 800mg of vaginal misoprostol every 24 hours up to a maximum of 3 doses without preventive systematic curettage. The evaluated variables include successful abortion (complete abortion with no need of preventive systematic curettage, side effects, mean times of expulsion and vaginal bleeding). Complete abortion occurred in 121/151 (80 %, 95 % CI 73.87) women. Haemoglobin reduction was statistically significant ($p=0.0001$) but had no clinical relevance: 11.8 mg/dL (DS 0.9) before treatment and 11.4 mg/dL (DS 1.0) later. No statistically significant differences were found between the rates of success for any of the women's characteristics. Vaginal bleeding lasted 6 + 3 days, stains 6 + 3 and total bleeding 12 + 5 days (mean 11 days, range 1, 29 days). It is stressed that the mean time of expulsion in 80 % of the cases, the fact that no postabortion systematic curettage was necessary, the clinically significant loss of haemoglobin and the success rate obtained showed that vaginal misoprostol may be an alternative to interrupt gestations between the 13 th and the 15 th week.

Subject headings: **MISOPROSTOL/pharmacology; ABORTION, INDUCED; PREGNANCY TRIMESTER, FIRST; PREGNANCY TRIMESTER, SECOND; ADMINISTRATION, INTRAVAGINAL.**

Referencias bibliográficas

1. Royston E, Armstrong S. Preventing maternal deaths. Geneva: WHO, 1989.
2. Marcisz C, Jonderko G, Gina R, Szkliniarz J. Effects of misoprostol, a synthetic equivalent of prostaglandin E_1 on bronchodilation in bronchial spasm. *Polsky Tygodnik Lekarski* 1992;47:733-4.
3. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993;328:1509-13.
4. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Fernández C. The use of misoprostol for termination of early pregnancy. *Contraception* 1997; 55:165-8.
5. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Fernández C, Sánchez C. The use of misoprostol for abortion at 9 weeks' gestation. *Eur J Rep Health Care* 1997;2:181-5.
6. Carbonell JLL, Velazco A, Varela L, Cabezas E, Fernández C, Sánchez C. Misoprostol 3, 4 or 5 days after methotrexate for early abortion. A randomized trial. *Contraception* 1997; 56:169-74.
7. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Sanchez C. Oral methotrexate and vaginal misoprostol. *Contraception* 1998;57:83-8.
8. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L, et al. Methotrexate and misoprostol for early

- abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. *Contraception* 1996;53:321-7.
9. Creinin MD, Vittinghoff E, Schaff, Klaisle C, Darney PD, Dean C. Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;90:611-6.
 10. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:641-4.
 11. Ngai SK, AU Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. *Contraception* 1995;51:347-50.
 12. Ngai SK, Tang OI, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. *Hum Reprod* 1995;10:1220-2.
 13. Carbonell JLL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Tanda R, Sánchez C. Vaginal misoprostol for late first trimester abortion. *Contraception* 1998;57:329-33.
 14. Bugalho A, Bique C, Pereira C, Granja AC, Bergstrom S. Uterine evacuation by vaginal misoprostol after second trimester pregnancy interruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:270-3.
 15. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:47-54.
 16. Winikoff B, Ellertson C, Clark S. Analysis of failure in medical abortion. *Contraception* 1996;54:323-7.
 17. Donner A. Approaches to sample size estimations in the design of clinical trials. *Stat Med* 1984;3:199-214.
 18. Jain JK, Mishell DR. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:173-7.

Recibido: 28 de diciembre de 1999. Aprobado: 12 de enero del 2000
 Dr. *Josep Lluís Carbonell Esteve*. Clínica Mediterrania Médica; c/ Maestro Sosa, 22 baix; Valencia 46007, España.