

**Mononitrato de isosorbide para la maduración del cuello uterino en pacientes con
aborto diferido**



República Bolivariana de Venezuela
MPP para la Educación Universitaria, Ciencia y Tecnología
Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud
Dirección de Postgrado
Postgrado de Ginecología y Obstetricia
Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara"
Puerto Cabello. Estado Carabobo

**Mononitrato de isosorbide para la maduración del cuello uterino en pacientes
con aborto diferido**

AUTOR: JOSÉ DAVID ROMERO HERNÁNDEZ
TUTOR CLÍNICO: PROF. NEWTON PALMIRO LAMEDA MÁRQUEZ
TUTOR METODOLÓGICO: PROF. LUIS ALEXIS DÍAZ

PUERTO CABELLO, 07 OCTUBRE DE 2019



República Bolivariana de Venezuela
MPP para la Educación Universitaria, Ciencia y Tecnología
Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de La Salud
Dirección de Postgrado
Postgrado de Ginecología y Obstetricia
Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara"
Puerto Cabello. Estado Carabobo

**Mononitrato de isosorbide para la maduración del cuello uterino en pacientes
con aborto diferido**

AUTOR: JOSÉ DAVID ROMERO HERNÁNDEZ
TUTOR CLÍNICO: PROF. NEWTON PALMIRO LAMEDA MÁRQUEZ
TUTOR METODOLÓGICO: PROF. LUIS ALEXIS DÍAZ

Trabajo Especial de Grado que se presenta ante la
Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias
de la Salud de la Universidad de Carabobo para
optar al Título de Especialista en Ginecología y
Obstetricia

PUERTO CABELLO, 07 OCTUBRE 2019



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

USO DEL MONONITRATO DE ISOSORBIDE PARA LA MADURACIÓN DEL CUELLO UTERINO EN PACIENTES CON ABORTO DIFERIDO.

Presentado para optar al grado de **Especialista en Obstetricia y Ginecología** por el (la) aspirante:

ROMERO H., JOSE D

C.I. V - 19760466

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a):
Newton Lamedá Márquez C.I. 3786478, decidimos que el mismo está **APROBADO**

Acta que se expide en valencia, en fecha: **11/12/2019**

Prof. Newton Lamedá Márquez (Pdte)

C.I. 3786478

Fecha 11-12-2019

Prof. Carmen Medina

C.I. 16204734

Fecha 11-12-2019

Prof. Luis Díaz

C.I. 11116211

Fecha 11-12-2019

TG:

Agradecimientos

A tí mi amado DIOS, por tu inmensa misericordia, por estar conmigo en cada paso, en cada decisión. ¡GRACIAS!, Por enseñarme que tus planes siempre serán mejores que los míos y que la fé mueve montañas, abre caminos y cumple propósitos.

ÍNDICE GENERAL

	Página
Resumen.....	7
Abstract.....	8
Introducción.....	9
Materiales y métodos.....	13
Resultados.....	15
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Recomendaciones.....	27
Referencias.....	28

Mononitrato de isosorbide para la maduración del cuello uterino en pacientes con aborto diferido

Autor: José David Romero Hernández

Tutor clínico: Newton Palmiro Lamedá Márquez

Tutor metodológico: Luis Alexis Díaz

Fecha: 6 de octubre de 2019

RESUMEN

La administración vaginal de donantes de óxido nítrico ha demostrado ser eficaz para la maduración del cuello uterino en pacientes con abortos diferidos con pocos efectos colaterales. **Objetivo general:** evaluar la eficacia del mononitrato de isosorbide para la maduración del cuello uterino en pacientes ingresadas con abortos diferidos en sala de partos del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” durante el periodo mayo-agosto 2019. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio con diseño cuasiexperimental, prospectivo, observacional y longitudinal. La muestra de tipo no probabilística intencionales tuvo conformada por 21 mujeres. La técnica fue la observación, y el instrumento una ficha de registro. **Resultados:** el grupo etario más frecuente fue el de 20 a 34 años: 15 pacientes (71,4%), la mayoría de las pacientes tenían dos embarazos: 7 (33,3%), la edad gestacional más frecuente fue la de 6 a 9 semanas: 11 pacientes (52,4 %), teniendo como mediana 9 semanas, el diagnóstico de ingreso más frecuente fueron feto muerto retenido: 9pacientes (42,9%), 19 pacientes (90,5%) tenían el cuello uterino posterior largo firme cerrado antes de la primera dosis y signos vitales dentro de los límites normales. Después de aplicar la tercera dosis se logró la maduración del cuello uterino en 12 pacientes (57,1%), y nueve de las restantes tenían algún tipo de modificación en el cuello uterino. Como efecto adverso más frecuente se encontró la cefalea en 19 pacientes (90,5%). **Conclusiones:** El mononitrato de isosorbide fue eficaz en poco más de la mitad de la muestra para madurar el cuello uterino en pacientes con abortos diferidos.

Palabras clave: mononitrato de isosorbide, maduración, cuello uterino, pacientes, aborto diferido.

Isosorbide mononitrate for maturation of the uterine cervix in patients with deferred abortion

Author: José David Romero Hernández
Clinical Tutor: Newton Palmiro Lamedá Márquez
Methodological tutor: Luis Alexis Díaz
Date: October 6, 2019

ABSTRACT

It has been shown that vaginal administration of nitric oxide donors such as have demonstrated efficacy to be taken into account in maturation of the cervix in deferred abortions and have been associated with a profile of tolerable effects. **Objective:** to evaluate the effectiveness of the use of isosorbide mononitrate for maturation of the cervix in patients admitted with deferred abortions in the delivery room of the Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara" during the period May 15, 2019 to August 15, 2019. **Materials and Methods:** A comparative, experimental and longitudinal study was conducted. The sample was non-probabilistic, represented by 21 women. **Results:** Of the 21 patients admitted to the delivery room area with delayed abortion diagnoses 19 had vaginal touch before the first application of 20 mg of isosorbide mononitrate the long firm back neck closed representing 90.5% with vital signs within normal limits. After the application of the third dose of isosorbide mononitrate maturation of the cervix was achieved in 12 patients of which 2 expelled the product of pregnancy and another one the second dose showed a mature neck that represents 57.1% of the sample but however, 100% modifications of the cervix were achieved but they were not enough to define them as a mature neck. Only one case of hypotension occurred and it was evident in 19/21 patients (90.5%) headache. **Conclusions:** Isosorbide mononitrate is effective as a cervical ripener in women with deferred abortions, so it can be used as a drug for this purpose.

Keywords: Maturation of the uterine cervix, nitric oxide donors, deferred abortions, isosorbide mononitrate.

INTRODUCCIÓN

El aborto es un problema de salud pública a nivel mundial toda vez que es prevenible e impacta la salud de las mujeres, los costos, y a todo el sistema de salud. Es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad principalmente en los países donde el aborto no es legal y por lo tanto su práctica puede ameritar sanciones penales (1).

Entre 2012 y 2014, las tasas de aborto han disminuido significativamente en los países más desarrollados del mundo, de 46 a 27 interrupciones de embarazo anuales por cada 1.000 mujeres en edad fértil (de 15 a 44 años). Sin embargo, en las regiones más pobres, las cifras apenas han sufrido variación, de 39 a 37 por cada 1.000 mujeres en edad fértil. Así lo expone un análisis basado en los datos de 184 países y realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Guttmacher(2). En América Latina durante el quinquenio 2010–2014, se estima que ocurrieron 6,5 millones de abortos inducidos por año, cifra superior a los 4,4 millones ocurridos por año en el quinquenio 1990–1994. El número anual más alto ocurrió en América del Sur, con 4,6 millones en el año 2010(3).

La OMS definió al aborto como la expulsión o extracción del producto de la gestación de un embrión o feto de menos de 500 gramos de peso, que se alcanza a las 22 semanas de gestación (4). Sin embargo, en la presente investigación asumimos el concepto de aborto diferido, es decir, cuando el producto de la concepción sin signos vitales se encuentra dentro de la cavidad uterina y el cuello está cerrado. Las principales causas de abortos son las anomalías cromosómicas. Al menos el 50% de las pérdidas se deben a esta causa, pudiendo ser la frecuencia incluso mayor. Entre ellas las trisomías 13, 18 y 21, monosomía X y polisomías de los cromosomas sexuales (5).

Dentro de los tipos de abortos está el aborto diferido el cual se define como la falta de expulsión de los productos de la concepción, a pesar de haberse producido la muerte del embrión o feto, habitualmente sin signos clínicos de aborto (metrorragia, dolor). La

amplia utilización de la ecografía obstétrica ha supuesto que este diagnóstico se establezca con mucha mayor precocidad (6). El diagnóstico del aborto diferido se realiza mediante la presencia de un saco gestacional con una longitud mayor de 10 mm en una ecografía transvaginal, o de 35 mm de diámetro mayor en una ecografía abdominal, sin embrión en su interior o con embrión o feto pero sin actividad cardíaca. Se ha descrito una baja de la velocidad del flujo (Doppler) en el saco vitelino y en el espacio intervelloso como diagnóstico precoz de aborto diferido (7).

El manejo de las pacientes con aborto diferido consiste siempre en la evacuación del contenido de la cavidad uterina, lo cual puede realizarse de manera expectante esperando que la evacuación se produzca espontáneamente sin administrar ningún medicamento; a través de la evacuación quirúrgica instrumental facilitada al dilatar el cérvix mediante el uso de dinitrato y mononitrato de isosorbide y, finalmente, la evacuación mediante la administración de medicamento como el misoprostol. En cuanto a los riesgos que conlleva un aborto diferido están la coagulación intravascular diseminada y la infección (8). Hubo una época en que la evacuación instrumental iba precedida de la dilatación del cuello uterino mediante la colocación transcervical de los tallos de laminaria.

A nivel mundial, el fármaco más utilizado es el misoprostol. En Venezuela se acepta el uso de misoprostol en dosis de 800 microgramos vía transvaginal en pacientes con abortos diferidos menores de 13 semanas de gestación; otra forma es administrar misoprostol 400 microgramos vía oral 1 a 3 horas antes del legrado uterino. Con ambas formas se logra permeabilizar el cuello uterino y se evita la dilatación forzada, reduciendo el dolor y las complicaciones, siendo éstas las pautas establecidas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud venezolano (8).

En los últimos años el uso de fármacos donadores de óxido nítrico (Dinitrato de isosorbide y Mononitrato de Isosorbide) reportados como facilitadores de la maduración cervical ha adquirido gran importancia. Estos fármacos tienen como mecanismo de acción el incremento del estado proinflamatorio e inducir la producción de prostaglandinas F2a (9).

Según algunos estudios, las alternativas para la maduración del cuello uterino son los nitratos orgánicos: dinitrato de isosorbide y mononitrato de Isosorbide. Siendo el mononitrato de isosorbide el metabolito activo del dinitrato de isosorbide. Los trabajos iniciales en relación a estos medicamentos se efectuaron en el área de cardiología en el cual los investigadores encontraron que el efecto farmacológico se debe a la relajación del músculo liso vascular con la consiguiente vasodilatación periférica, particularmente en el compartimento venoso. Desde el punto de vista químico, el mononitrato de isosorbide alcanza directamente el músculo liso vascular, donde se convierte en óxido nítrico (9).

Recientemente se ha sugerido la participación del óxido nítrico en la maduración cervical durante el trabajo de parto. El óxido nítrico (NO) es sintetizado de la L-arginina por la sintetasa del óxido nítrico, el cual es un poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Los cambios que se presentan durante la maduración cervical se caracterizan por disminución de la concentración de colágeno consecutiva a la síntesis incrementada de enzimas que degradan el tejido conectivo como las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) producida por fibroblastos estromales. Ya que el óxido nítrico induce la síntesis de metaloproteinasas, éste puede ser el mecanismo para la degradación de colágeno durante el proceso de maduración del cuello uterino y por otro lado el NO es un potente agonista de la apoptosis y ésta también ha sido implicada en el proceso de maduración cervical (10).

El primer estudio donde se utilizó donadores de óxido nítrico fue en el Reino Unido en el año 1997, donde Thomson y Cols (11) mediante un ensayo controlado aleatorio utilizaron donantes de óxido nítrico para inducir la maduración del cuello uterino en humanos. Los autores concluyeron que la maduración del cuello uterino puede lograrse con los donadores de óxido nítrico al igual que lo hace el gemeprost, análogo de prostaglandina.

En el mismo sentido en Austria el año 2005 Eppel y Cols, compararon el uso del mononitrato de isosorbide (MNI) además de gemeprost en comparación con gemeprost solo en abortos en el segundo trimestre. Los autores llegaron a la conclusión de que la

combinación del MNI y gemeprost es efectiva para el aborto en el segundo trimestre, pero se asocia con más cefalea en comparación con el gemeprost solo (14).

En la misma línea David y Chen, en el año 2005 en Berlín, realizaron un estudio en el que compararon mononitrato de isosorbide y misoprostol para la maduración cervical de mujeres con embarazo en el primer trimestre y abortos diferidos. Los resultados demostraron que la aplicación transvaginal de mononitrato de isosorbide en mujeres con abortos diferidos es tan efectiva como la aplicación transvaginal de misoprostol (15). Por el contrario, en el año 2007 en Suecia Radulovic, Norström y Ekerhovd compararon el misoprostol con el mononitrato de isosorbide, encontrando que el misoprostol indujo una maduración cervical más rápida que el mononitrato de isosorbide. Los efectos secundarios asociados al uso del misoprostol fueron dolor abdominal, náuseas, y sangrado vaginal, mientras que en el grupo de mononitrato de isosorbide fue la cefalea (16)

En la India, por su parte, Duhany Cols en el año 2011, llevaron una investigación en la cual compararon el mononitrato de isosorbide y misoprostol para la maduración cervical en la interrupción del embarazo entre 8 y 12 semanas. Concluyeron que ambos medicamentos son efectivos para madurar el cuello uterino, sin embargo, el misoprostol fue más efectivo y causa menos pérdida de sangre (17), por su parte, el mononitrato de isosorbide se asoció con mayor presencia de cefalea, efecto que puede estar asociado a la vasodilatación que produce el MNI.

Otra investigación llevada en el año 2013 por Mousiolis y Cols, en Grecia (18), realizaron un estudio conformado por mujeres con abortos diferidos. La muestra fue dividida en dos grupos: grupo A, en el que se combinaron el mononitrato de isosorbide con misoprostol por vía transvaginal. Al grupo B, se le administró misoprostol sólo por vía transvaginal, concluyeron que en el grupo A la maduración del cuello uterino se logró más rápidamente (en 12,4 horas en comparación con 20,4 horas) (18).

En otro estudio realizado por Guerrero y Garay en México (2016), evaluaron la eficacia del tratamiento con mononitrato de isosorbide en comparación con misoprostol vía vaginal en la maduración cervical para la evacuación uterina en pacientes con pérdida

gestacional temprana. Concluyeron que el mononitrato de isosorbide tiene la misma efectividad que el misoprostol en la maduración cervical en mujeres con pérdida gestacional(20).

En Venezuela, Hidalgo M y Cols en el 2010, compararon los efectos del mononitrato de isosorbide *versus* el misoprostol en la maduración cervical en pacientes con embarazos interrumpidos durante el primer trimestre. Las pacientes fueron asignadas al azar para recibir 40mg de mononitrato de isosorbide (grupo A) o 200µg de misoprostol (grupo B) por vía vaginal y concluyen que el mononitrato de isosorbide tiene efectos similares al misoprostol en la maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre, pero la frecuencia de cefalea fue significativamente mayor en el grupo A (21).

En base a lo anteriormente expuesto, el uso de mononitrato de isosorbide se puede convertir en una alternativa eficaz y atractiva a tomar en cuenta al momento de pensar en el manejo de mujeres con abortos diferidos, sustituyendo el misoprostol debido a que el mismo no se encuentra con facilidad en las farmacias de Venezuela y a su alto costo.

El objetivo general de la investigación fue evaluar la eficacia del mononitrato de isosorbide para la maduración del cuello uterino en pacientes ingresadas con abortos diferidos en sala de partos del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” durante el periodo mayo-agosto 2019. Para lograrlo se determinó el grupo etario, paridad, edad gestacional y diagnóstico de ingreso de las pacientes con abortos diferidos, se describió las características anatómicas del cuello uterino pre y posterior a la administración del mononitrato de isosorbide en cada dosis establecida. Asimismo, se determinó los cambios hemodinámicos en cuanto a presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria durante el tiempo en que se administró el medicamento y, finalmente, se identificó los efectos adversos presentados en las pacientes tratadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio con diseño cuasiexperimental, prospectivo, observacional y longitudinal. La población estuvo conformada por 21 mujeres con diagnóstico de aborto diferido ingresadas en sala de parto del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” del estado Carabobo en el lapso del 15 de mayo al 15 de agosto 2019. La muestra, por ser pequeña estuvo representada por las mismas 21 mujeres, lo cual la caracteriza como no probabilística intencional. Se incluyeron pacientes cuyo único problema era el aborto diferido, que no fueran alérgicas al mononitrato de isosorbide, con patologías donde estuviese contraindicado su uso y que dieron su consentimiento para participar en el estudio...

En cuanto a las técnicas de recolección de datos se utilizó la observación y el interrogatorio. Los datos fueron obtenidos a través de una ficha de registro, para definir las características del cuello uterino antes de la aplicación de cada dosis de 20 mg cada 8 horas de mononitrato de isosorbide, y al culminar el estudio. Además, se determinaron los signos vitales antes de iniciar la administración de la primera dosis y luego cada 2 horas hasta culminar el estudio.

Los datos se almacenaron en un archivo de *Microsoft Excel* 2010 y se procesaron con el paquete estadístico PAST 3.17 (*software libre*). Los resultados se presentan en cuadros de distribución de frecuencias absolutas y relativas, así como en gráficos de barras simples. Se probó el ajuste de la edad a la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se le describe con la media y desviación típica, valores mínimo y máximo. Las semanas de gestación se describen con la mediana, valores mínimo, máximo, percentiles 25 y 75. Se realizaron comparaciones de proporciones con la prueba Z y comparaciones de medianas de los parámetros hemodinámicos en los distintos momentos de medición con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (KW), asumiendo un nivel de significancia de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 21 pacientes con abortos diferidos. El grupo etario más frecuente fue el de 20 a 34 años: 15 pacientes (71,4%) con predominio estadísticamente significativo (Tabla 1: $Z = 2,47$; $P = 0,006$); la edad cronológica tuvo un promedio de 25 años, desviación típica de 6,91 años, mínima de 17 y máxima de 42 años. La mayoría de las pacientes tenían dosembrazos: 7 (33,3%) o eran primigestas 6 (28,6 %). Desde el punto de vista de la resolución de los embarazos: 9 pacientes (42,9 %) no habían parido y a 8 (38,1%) le habían realizado cesárea. La edad gestacional más frecuente fue la de 6 a 9 semanas: 11 pacientes (52,4 %), teniendo como mediana 9 semanas, el percentil 25 se ubicó en 7 semanas, el percentil 75 fue 15,5 semanas, la edad gestacional mínima fue 6 semanas y la máxima 21 semanas. Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron feto muerto retenido 9 pacientes (42,9 %), embrión muerto retenido 6 pacientes (28,6 %) y gestación anembrionada 4 pacientes (19 %), una paciente tuvo una mola completa (4,8 %) y otra una mola incompleta con igual porcentaje (Tabla 1).

Respecto a las características anatómicas del cuello uterino antes de la primera dosis de mononitrato de isosorbide, 19 pacientes (90,5 %) presentaba al examen ginecológico el cuello posterior, largo, firme y cerrado, con predominio estadísticamente significativo (Tabla 2: $Z = 4,94$; $P = 0,00$). Cuando se evaluó el efecto de haber administrado la primera dosis (segundo tacto) de 20 miligramos del mononitrato de isosorbide, el hallazgo más frecuente al tacto fue el de cuello posterior largo, blando, permeable en orificio cervical externo en 10 pacientes, lo que representa 47,6 % de la muestra y 1 paciente expulsa producto de la gestación (4,8%) (Tabla 2).

Posterior a la segunda dosis (tercer tacto) en 13 de las pacientes (61,9 %) se evidenció el cuello posterior, blando, permeable en orificio cervical externo y 2 pacientes (9,5 %) tenían el cuello maduro de la cual 1 expulsa producto de la gestación (4,8%). Al culminar el estudio, (cuarto tacto) la evaluación de las pacientes reveló que 12 pacientes (57,1 %) tenían el cuello maduro (Tabla 3).

En el gráfico 1 se puede apreciar la comparación de las proporciones de cuello maduro logradas posterior a la segunda dosis de 20 mg de mononitrato de isosorbide 2 pacientes de 21 (9,5%) y al culminar el estudio 12pacientes de 21 (57,1%), siendo esta última proporción significativamente mayor desde el punto de vista estadístico (Gráfico 1: $Z = 2,39$; $P = 0,008$).

La Tabla 4 resume las características anatómicas del cuello uterino en los cuatro momentos de medición de las mismas.

Entre las pacientes en las que se logró la maduración cervical con el mononitrato de isosorbide, la mediana de la edad gestacional fue 12,5 semanas y en las que no se logró la maduración la mediana de la edad gestacional fue 8 semanas, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5 y Gráfico 2: $U = 34,00$; $P = 0,31$).

Al realizar la comparación de medianas de los parámetros hemodinámicos según los momentos de su medición (después de la primera dosis, después de la segunda dosis y al final del estudio) con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (KW), se evidenció que la frecuencia cardíaca no descendió significativamente (Tabla 6 y Gráfico 3: $\chi^2 = 8,79$; $P = 0,01$), manteniéndose estables las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, así como las de frecuencia respiratoria (KW: $P > 0,05$).

En 19 pacientes (90,5 %) se presentó como efecto adverso la cefalea, con predominio estadísticamente significativo (Tabla 7: $Z = 4,94$; $P = 0,00$). En dos pacientes (9,5%) ocurrió la expulsión del producto, con relevancia estadísticamente significativa del 90,5 % (19) en las que no ocurrió dicho evento (Tabla 7: $Z = 4,94$; $P = 0,00$)

Tabla 1

Distribución de pacientes con abortos diferidos según edad, paridad, edad gestacional y diagnóstico de ingreso. Sala de partos Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”. Estado Carabobo, periodo junio-agosto de 2019

Grupos etarios (años)	Frecuencia	Porcentaje
17 a 19	3	14,3
20 a 34	15	71,4*
35 a 42	3	14,3
Gestas		
1	6	28,6
2	7	33,3
3	4	19,0
4	3	14,3
5	1	4,8
Paras		
0	9	42,9
1	6	28,6
2	4	19,0
3	2	9,5
Cesáreas		
0	13	61,9
1	7	33,3
2	1	4,8
Edad gestacional (semanas)		
6 a 9	11	54,4
10 a 15	5	23,8
16 a 22	5	23,8
Diagnóstico de ingreso		
Feto muerto retenido	9	42,9
Embrión muerto retenido	6	28,6
Gestación anembrionada	4	19,0
Mola completa	1	4,8
Mola incompleta	1	4,8
Total	21	100,0

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

*Estadísticamente significativo

Tabla 2

Características anatómicas del cuello uterino antes y después de la primera dosis de 20 mg de mononitrato de isosorbide para la maduración cervical en pacientes con abortos diferidos ingresadas en sala de parto. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”. Estado Carabobo, periodo junio-agosto 2019

Antes del mononitrato de isosorbide	Frecuencia	Porcentaje
Cuello posterior largo firme cerrado	19	90,5*
Cuello posterior largo blando permeable en orificio cervical externo	2	9,5
Posterior a primera dosis		
Cuello posterior largo blando permeable en orificio cervical externo	10	47,6
Cuello posterior largo blando cerrado	7	33,3
Cuello posterior largo firme cerrado	3	14,3
Expulsa producto de la gestación	1	4,8
Total	21	100,0

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

* Z = 4,94; P = 0,00

Tabla 3

Características anatómicas del cuello uterino posterior a la segunda dosis de 20 mg de mononitrato de isosorbide para la maduración cervical y al culminar el estudio, en pacientes con abortos diferidos ingresadas en sala de parto. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Estado Carabobo, periodo junio -agosto 2019

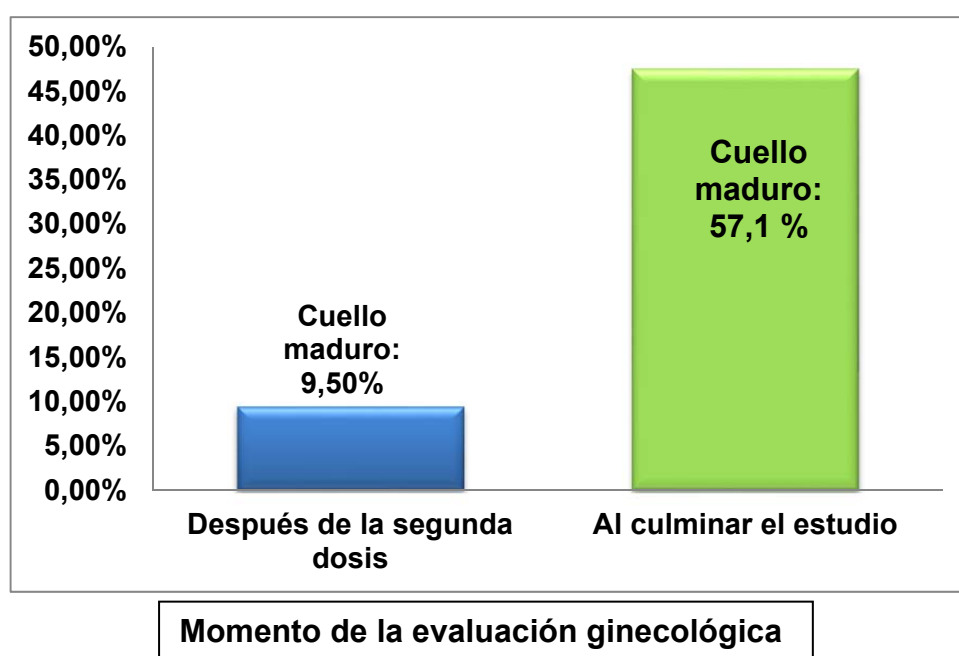
Posterior a segunda dosis de 20 mg de mononitrato de isosorbide	Frecuencia	Porcentaje
Cuello posterior largo blando permeable en orificio cervical externo	13	61,9
Cuello posterior largo blando cerrado	4	19,0
Cuello central corto blando permeable en orificio cervical interno (Cuello maduro)	1	4,8
Cuello posterior largo blando permeable en orificio cervical interno	1	4,8
Cuello posterior largo firme cerrado	1	4,8
Expulsa producto	1	4,8
Al culminar el estudio		
Cuello central corto blando permeable en orificio cervical interno (Cuello maduro)	12	57,1

Cuello posterior largo blando permeable en orificio cervical externo	6	28,6
Cuello posterior largo blando cerrado	3	14,3
Total	21	100,0

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

Gráfico 1

Comparación de las proporciones de cuello maduro logradas posterior a la administración de mononitrato de isosorbide, en pacientes con abortos diferidos ingresadas en sala de parto. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Estado Carabobo, periodo junio-agosto 2019



Fuente: Datos de la investigación (Romero J, 2019)

$$Z = 2,39; P = 0,008$$

Tabla 4

Características anatómicas del cérvix en el momento inicial, posterior a las administraciones de mononitrato de isosorbide para la maduración cervical y al culminar el estudio, en pacientes con abortos diferidos ingresadas en sala de partos. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Estado Carabobo, periodo mayo - agosto 2019

Características anatómicas del cuello uterino	Antes del MNTISO. n. n (%)	Después primera dosis del MNTISO. N n (%)	Después segunda dosis del MNTISO. n	Al culminar el estudio. n (%)
Cuello posterior, largo, firme, cerrado	19 (90,5)	3 (14,3)	1 (4,8)	0 (0,0)
Cuello posterior, largo, blando, permeable en orificio cervical externo	2 (9,5)	10 (47,6)	13 (69,1)	6 (28,6)
Cuello posterior largo blando cerrado	0 (0,0)	7 (33,3)	4 (19,0)	3 (14,3)
Cuello central corto blando permeable en orificio cervical interno (Cuello maduro)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	12(57,1)
Cuello posterior largo blando permeable en orificio cervical interno	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

MNTISO: Mononitrato de isosorbide

Tabla 5

Comparación de medianas de la edad gestacional según la presencia o no de cuello maduro al culminar el estudio, en pacientes con abortos diferidos a quienes se les administró mononitrato de isosorbide para maduración en cervical, ingresadas en sala de parto. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Estado Carabobo, periodo junio 2019 al 15 de agosto 2019

Variable	Cuello maduro	Percentiles			U; P*
		25	50	75	
Edad gestacional	Sí	7,75	12,5	16,25	U = 34,00; P = 0,31
	No	7	8	14,75	

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

*Prueba no paramétrica de Mann-Whitney

Tabla 6

Comparación de medianas de los parámetros hemodinámicos según los momentos de su medición en pacientes con abortos diferidos a quienes se les administró mononitrato de isosorbide para la maduración cervical, ingresadas en sala de partos. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Estado Carabobo, periodo junio 2019 al 15 de agosto 2019.

Variable	Momento	Percentiles			χ^2 ; P*
		25	50	75	
PASIST (mmHg)	Después de 1era dosis	110,00	120,00	120,00	$\chi^2 = 0,12$; P = 0,94
	Después de 2da dosis	110,00	120,00	120,00	
	Al final del estudio	110,00	120,00	120,00	
PADIAST (mmHg)	Después de 1era dosis	70,00	80,00	80,00	$\chi^2 = 0,98$; P = 0,61
	Después de 2da dosis	76,00	80,00	80,00	
	Al final del estudio	74,00	80,00	80,00	
FR (rpm)	Después de 1era dosis	19,00	21,00	21,00	$\chi^2 = 1,42$; P = 0,49
	Después de 2da dosis	18,25	20,00	21,00	
	Al final del estudio	19,00	20,00	21,00	
FC (lpm)	Después de	78,00	82,00	87,00	$\chi^2 = 8,79$;

1era dosis				P = 0,01**
Después de 2da dosis	73,00	78,00	80,50	
Al final del estudio	76,00	78,00	81,00	

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

*Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

**Estadísticamente significativo

PASIST: Presión arterial sistólica; PADIAST: Presión arterial diastólica

FR: Frecuencia respiratoria; FC: Frecuencia cardiaca

Tabla 7

Distribución según la ocurrencia de efectos adversos en pacientes con abortos diferidos a quienes se les administró mononitrato de isosorbide para maduración cervical, ingresadas en sala de partos. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Estado Carabobo, periodo junio 2019 al 15 de agosto 2019

Efectos adversos	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	19	90,5*
Cefalea e hipotensión	1	4,8
Ninguno	1	4,8

Fuente: Datos de la investigación(Romero J, 2019)

*Estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

El aborto en general constituye un problema de salud pública (1). El mismo afecta con mayor incidencia a las mujeres en edades reproductivas entre 18 años y 35 años según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2), en la presente investigación busco demostrar la eficacia de mononitrato de isosorbide en la maduración del cuello uterino en pacientes con diagnóstico de abortos diferidos. Inicialmente fueron seleccionadas 21 pacientes con dicho diagnóstico, donde el grupo etario que más predominó fue el de 20 a 34 años (71,4%) con un porcentaje estadísticamente significativo, la edad cronológica tuvo un promedio de 25 años, desviación típica de 6,91 años, mínima de 17 y máxima de 42 años, lo cual concuerda con la edades prenombradas establecidas por la OMS

(2) y otras investigaciones (14,17). En efecto, estas edades son las que están relacionadas a la edad fértil de la mujer. (5-7)

En cuanto a la edad gestacional en la muestra seleccionada, la que con más frecuencia se presentó fue de 6 a 9 semanas, lo que se reporta de igual manera por Hidalgo y Cols en el año 2010 en Venezuela, quienes fluctúan los hallazgos de su investigación en una edad gestacional de $8,6 \pm 1,9$ (21) y por Guerrero y Garay en el año 2016, en México, arrojaron edades gestacionales similares 8 a 12 semanas de gestación.

Cabe destacar que dentro de las bibliografías consultadas se reporta una asociación en cuanto a la etiología de los abortos diferidos, los cuales se presentan con mayor frecuencia a partir de cromosomopatías y patologías inmunológicas (4). Así visto, estas patologías podrían ser la causa probable de porqué del aborto diferido a esta semanas, ya que está demostrado que dichas etiologías son causa de abortos recurrentes en el primer trimestre del embarazo (6,7), todo lo cual guarda relación con los hallazgos de esta investigación, donde el diagnóstico de ingreso que se presentó con mayor frecuencia fue el embrión y feto muerto retenido (71,5%), dentro del primer trimestre.

Por su parte, los referentes teóricos indican que la maduración de cuello uterino es el proceso que comprende los cambios de forma, posición, consistencia y, finalmente, ampliación del conducto endocervical imprescindibles para que se desarrolle la expulsión del producto de la gestación (23), lo cual es imprescindible para desencadenar el trabajo de parto. Sin embargo esta conceptualización también es tomada en la praxis para casos de abortos diferidos (7). Para las mujeres de la presente investigación no se evidenció en las pacientes esta teorización, en efecto, al tacto vaginal las características anatómicas no fueron favorables para someterlas de inmediato a la realización de un legrado uterino como procedimiento quirúrgico de elección.

Las características anatómicas que en la pacientes seleccionadas se presentó con porcentaje estadísticamente significativo ($Z=4,94$; $P=0,00$) a la evaluación mediante el tacto vaginal fue cuello posterior largo firme cerrado en un 19/21 pacientes (90,5%),

mismas características anatómicas que fueron encontradas en una investigación realizada en Venezuela por Hidalgo y Cols (2010), donde al tacto vaginal en 30/30 (100%) pacientes evaluadas el cuello uterino estaba cerrado (21).

Al igual que en las investigaciones prenombradas, se probó el uso de mononitrato de isosorbide para inducir a la maduración cervical. En la presente investigación se administró 20 mg del medicamento cada 8 horas por vía transvaginal en 24 horas tomando en cuenta la dosis máxima recomendada por Goodman y Cols (9). En tal sentido se evidencio la maduración del cuello uterino en 12/21 (57.1%) pacientes, pero se debe destacar que en el resto de las pacientes 9/21 (42,9%) se consiguió variaciones en cuanto al tacto vaginal de ingreso, consiguiéndose un cuello uterino reblandecido en un 100%; cambios necesarios en los casos de embriones muertos retenidos donde no es necesario la permeabilidad total del cuello uterino para realizar el legrado respectivo (4,7).

Cifras diferentes a las obtenidas en la presente investigación se han logrado, pero con la salvedad de que las dosis administradas fue superior a la recomendada por Goodman y Cols (9). Por ejemplo, Hidalgo y Cols en Venezuela (2010) administraron por vía transvaginal 40 mg cada 4 horas por 24 horas, logrando la maduración cervical en 26/30 (86,7%) (21). Sin duda, los mismos superaron el margen recomendado de la dosis máxima con lo que posiblemente está relacionado a un mayor índice de maduración cervical.

Cabe destacar que de las 12 pacientes de la muestra en estudio que alcanzaron las características anatómicas para definirla como un cuello maduro, dos expulsaron el producto de la gestación; hallazgo que no ha sido reportado en ninguna investigación previa pero que es positivo en tanto que se logró los mismo efecto que el misoprostol. Se conoce, por supuesto, que el mononitrato de isosorbide es un medicamento que induce el reblandecimiento del cuello uterino y no produce dilatación del cuello secundario a la presencia de contracciones uterinas, lo que lo diferencia del misoprostol (10), donde estas contracciones son las que causan la expulsión del

producto de la gestación. Pero de igual manera al momento de administrar misoprostol, si se logra la expulsión del producto de la gestación y si se corrobora mediante ecografía la existencia de restos ovulares -que es lo más común que exista según evidencia clínica- se procede a realizar legrado endouterino.

Respecto a los efectos adversos del uso de donadores de óxido nítrico en la maduración del cuello uterino, como el mononitrato de isosorbide, se ha demostrado que éste tiene menos efectos adversos que el misoprostol, debido a que en el primero es frecuente sólo la cefalea (10-21). Así mismo ocurrió en la nuestra de la presente investigación donde la cefalea se encontró en 20/21 pacientes (95.3 %), con predominio estadísticamente significativo ($Z=4,94$; $P=0,00$) como único efecto adverso en las pacientes del estudio.

Solo dos investigaciones añaden a la cefalea otros efectos adversos relacionados al uso de mononitrato de isosorbide, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, pero en un bajo porcentaje (11,15). Sin embargo siempre el más alto índice de efectos adversos se relaciona a la cefalea, lo cual está relacionado al efecto vasodilatador sobre los vasos arteriales meníngeos (9), que no ocurre con la administración del misoprostol y, por lo tanto, no causa cefalea. Pero el misoprostol tiene mayores efectos adversos tales como diarrea, hipersensibilidad uterina, náuseas y fiebre (11.14). Señalándolo como un fármaco para el mismo propósito pero con mayores efectos adversos, referido como un aspecto negativo por los pacientes.

Cabe destacar que en todos los estudios revisados la dosis administrada de mononitrato de isosorbide fue superior pero con menor porcentaje de casos de cefalea, como se dijo, pero el índice de cefalea fue superior en esta investigación que fue con menor dosis. Queda la hipótesis de si el uso de menor dosis de mononitrato de isosorbide causa mayor índice de cefalea o, por el contrario, a mayor dosis del medicamento menor porcentaje de este efecto secundario, lo que corroboraría los hallazgos de las investigaciones que usaron mayor dosis de mononitrato de isosorbide.

Aunque el mecanismo de acción del mononitrato de isosorbide es un potente vasodilatador, principalmente venoso que causa alteraciones de los signos vitales,

principalmente tensión arterial con tendencia a la hipotensión (9), es sugerente en relación a la presente investigación que con el mononitrato de isosorbide en la muestra seleccionada los signos vitales se mantuvieron dentro de los límites normales en su gran mayoría 20/21 (95,2%).

Finalmente, los hallazgos de la presente investigación demuestran que el mononitrato de isosorbide presenta una proporción significativamente mayor desde el punto de vista estadístico ($Z=2,39$; $P=0,008$) en la maduración del cuello uterino mujeres con diagnóstico de aborto diferido. Aun cuando la dosis fue menor, por ser la recomendada (9), estos hallazgos se aproximan a los reportados por otras investigaciones (15,18,20,), con predominio estadísticamente significativo ($Z=4,94$; $P=0,00$) de la cefalea como principal efecto adverso, lo cual está asociado al efecto vasodilatador del medicamento. (11-21)

CONCLUSIONES

El grupo etario más frecuente fue el de 20 a 34 años, con predominio estadísticamente significativo; la edad cronológica tuvo un promedio de 25 años, la mayoría no habían parido. Igualmente, de 6 a 9 semanas fue la edad gestacional más frecuente, los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron feto muerto retenido y embrión muerto retenido.

En la mayoría de pacientes se encontró al tacto vaginal, antes de la primera aplicación de 20 mg de mononitrato de isosorbide, el cuello uterino posterior, largo, firme, cerrado. Posterior a la aplicación de la primera dosis, la evaluación mediante el tacto vaginal evidenció que las características anatómicas que más predominaron fueron el cuello uterino posterior, largo, blando, permeable en orificio cervical externo, y el efecto adverso que se evidenció fue la cefalea en la mayoría.

Posterior a la aplicación de la segunda dosis de 20 mg, las características anatómicas que presentaron mayor porcentaje fueron cuello uterino posterior, largo, blando, permeable en orificio cervical externo. Posterior a la aplicación de la tercera dosis (última) se logró la maduración del cuello uterino en poco más de la mitad. Es de resaltar que todas las pacientes presentaron algún tipo de modificación en el cuello

uterino, sin embargo, tales modificaciones no fueron lo suficiente para definir las como cuello maduro.

La mayoría de las pacientes durante la administración del medicamento se mantuvieron con signos vitales dentro de los límites normales. La cefalea fue el efecto adverso más frecuente.

RECOMENDACIONES

En vista que el grupo etario que más predominó en la presente investigación (mujeres jóvenes) una vez que presenten un aborto diferido, se estudie las posibles etiologías, de manera que puedan corroborarse patologías inmunológicas y cromosomopatías, y actual en consecuencia.

Se recomienda realizar estudios con mayor muestra de pacientes y valorar el aumento la dosis para observar si se presenta mayor porcentaje de maduración del cuello uterino, corroborando los hallazgos de referencia de investigaciones anteriores.

Se sugiere el apoyo de todo el grupo de especialistas y residentes para lograr una mayor muestra y confiabilidad de los resultados, que pueda conllevar a la creación y posterior valoración de un protocolo en cuanto a uso del mononitrato de isosorbide para lograr la maduración cervical. Además, en base a la literatura revisada donde se evidenció mayor pérdida hemática en pacientes en quienes se usó mononitrato de isosorbide en comparación con el misoprostol al momento de realizar la intervención, se recomienda que se deban tener a disposición fármacos que garanticen la contracción uterina para así reducir las pérdidas hemáticas de las pacientes.

En vista del alto porcentaje de cefalea encontrada y la diferencia de dosis administrada en comparación con las demás investigaciones se recomienda realizar investigación con el uso de analgésicos, como los aines, entre dosis administrada; ya que según el mecanismo de acción, éste no afecta su acción.

Tomando en consideración los efectos sobre la maduración del cuello uterino encontrados en éste y en otros trabajos, se recomienda utilizar el medicamento en trabajos de investigación en casos de pacientes a quienes se les tenga que hacer biopsia de endometrio con el cuello cerrado, por ejemplo en pacientes en climaterio postmenopáusico.

Al no ser concluyente la eficacia del medicamento se recomienda darle continuidad a esta línea de investigación, ampliando el universo de estudio y tamaño de la muestra. Además, variando las dosis y el tiempo de administración, con la finalidad de disminuir los casos de cefalea.

También se recomienda hacer estudios en los que se compare la eficacia del mononitrato de isosorbide con la del misoprostol para inducir la maduración cervical en pacientes con abortos diferidos.

Finalmente, no debe descartarse estudios experimentales que por su nivel explicativo puedan arrojar luces muchos más concluyentes, que si finalmente son positivas, podrían introducir al mononitrato de isosorbide como medicamento de elección en los casos de aborto de aborto diferidos donde sea necesario la maduración del cuello uterino, su costo-efectividad comparado con las prostaglandinas es menor y es más accesible, en vista de que éste se puede adquirir en centros públicos, sin costo alguno, a diferencia del misoprostol que es de difícil acceso y tiene un alto costo.

REFERENCIAS

1. Tobasía HC, Pinart M, Madeira S, Guedes A, Reveiz L, Valdez SR; Irrespeto y maltrato durante el parto y el aborto en América Latina; revisión sistemática y metaanálisis. Rev. Panam Salud Pública; 2019; 43:e36; Disponible: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.36>
2. Susheela S, Deirdre W, Hussain A, Bankole G; Aborto a nivel mundial: Una década de progresos desigual; Disponible: <https://pdfs.semanticscholar.org/c80d/9f7b0cc7bb26c621680cbbcd88f803d37e19.pdf> (acceso 23 abril 2018).

3. Guzman JM; Fertility transition in Latin America; IPPF Med Bull; 1989; 23(5):1-3. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12342715> (acceso 23 abril 2018).
4. López C, Herreros JA, Pérez T. Aborto: concepto y clasificación etiología, anatomía patológica, clínica y tratamiento. En: Camarillo J, Criado F. Fundamento Obstétrico Sego. 1ra ed. Madrid: Medicina Panamericana; 2007.
5. González M, Laílla JM, Vicens E. Aborto. En: Bosque. E, Puerto B. González Merlo Obstetricia. 6ta ed. Barcelona; Masson; 2013.
6. Botero J, Jubiz A. Aborto. En: Botero J, Henao G. Tratado de Ginecología y Obstetricia. 7ma ed. Bogotá: CIB; 2004.
7. González M, Navarro B; Aborto; González J, Laílla V. Obstetricia. 7ma. ed. Madrid; Masson; 2015.
8. Oficina Sanitaria Panamericana, Organización Mundial de la Salud; Protocolos de Atención. Cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia; Disponible: [https://www.paho.org/ven/images/stories/VEN/protocolos/obstetrico/PROTOCOLO OBSTETRICO.pdf?ua=1](https://www.paho.org/ven/images/stories/VEN/protocolos/obstetrico/PROTOCOLO Obstetrico.pdf?ua=1)
9. Goodman G, Brunton L, John S, Parker KL; Tratamiento de la isquemia del miocardio; Thomas Goodman and Gilman's; The Pharmacological Basis of Therapeutics.; 11ª ed. México: McGraw-Hill; 2006.
10. Arteaga TG, López HM, Guerra IF. Efecto de los donadores de óxido nítrico en la inducción de la maduración cervical; Perinatol Reprod Hum; 2008; 22(4):26; Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2008/ip084f.pdf>
11. Thomson A, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE; Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial; BJOG; 1997; 104(9):10547; Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307534>
12. Ledingham MA, Thomson AJ, Lunan CB, Greer IA, Norman JE. A ;Comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-

operative cervical ripening: a randomised controlled trial; BJOG. 2001; 108(3):276-80; Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281468>

13. Li CF, Chan CW, Ho PC. Comparison of isosorbide mononitrate and cervical maturation of misoprostol before evacuation by suction; OG. 2003; 102(3):583-8; Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962946>

14. Eppel W, Facchinetti F, Schleussner E, Piccinini F, Pizzi C, Gruber DM, Schneider B, Tschugguel W; Second trimester abortion using isosorbide mononitrate in addition to gemeprost compared with gemeprost alone: A double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial; AJGO 2005; 192(3):856–61. Disponible: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(04\)01783-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(04)01783-1/fulltext)

15. David M, Chen FC. Comparison of isosorbide mononitrate (Mono Mack) and misoprostol (Cytotec) for cervical ripening in the first trimester missed abortion;ArchGynecolObstet. 2005;273(3):1445;Disponible:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16001200>

16. Radulovic N, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient cervical ripening before first-trimester surgical abortion: a comparison between misoprostol and isosorbide mononitrate. BJOG;2001;108(3):27680.Disponible:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364311>

17. Duhan M, Gupta S, Dahiya K, Sirohiwal D, Rohilla S; Comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening in termination of pregnancy between 8 and 12 weeks: a randomized controlled trial; AJOG; 2010; 283(6):1245-8; Disponible; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549511>

18. Mousiolis A, Sindos M, Papantoniou N, Antsaklis A ;Can isosorbide mononitrate be useful in second trimester termination of pregnancies? ;IJRCOG 2013; 88(1):41-4; Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290428>

19. Alope K, Bhattacharyya K, Chakraborty A, Samanta A ;Evaluation of isosorbide-5-mononitrate as a cervical ripening agent prior to induced abortion in contrast to

misoprostol- a randomized controlled trial; AGS 2017; 62(5):313-21. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6737056/>

20. Guerrero J, Garay G; Eficacia del tratamiento con mononitrato de isosorbide en comparación contra misoprostol vía vaginal en la maduración cervical para la evacuación uterina en pacientes con pérdida gestacional temprana en el hospital de ginecología y obstetricia del instituto materno infantil del estado de México en el 2016; Disponible: <http://hdl.handle.net/20.500.11799/64413> (Acceso 15 abril 2018)

21. Hidalgo M, Guerra M, Reyna E, Santos J, Mejía J, Reyna N; Mononitrato de isosorbide o misoprostol en maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2010;37(6):21822. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3364778>

22. Perche S, Guerra M, Reyna E, Hidalgo M. Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal para la maduración cervical en embarazos a término; XXVI Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Caracas, 2010.