

Revisión sistemática de método expectante, quirúrgico y médico en el manejo de la finalización espontánea del embarazo en el primer trimestre

Systematic review of expectant, surgical, and medical methods in the management of spontaneous termination of pregnancy in the first trimester.

Gissela Dayana Solano Ramón¹ [0009-0004-7864-1497], Mariuxi Marianela Mendez Mendiá² [0009-0002-7239-8524], Freddy Cárdenas Heredia³ [0000-0002-2582-0430]

^{1,2} Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Medicina. Cuenca, Azuay. Ecuador

mendezmary1997@gmail.com, gdsolanor93@est.ucacue.edu.ec, fcardenash@ucacue.edu.ec

Salud ConCiencia
ISSN: 2953-5247

Recibido: 2023-09-10
Revisado: 2023-09-12 al 2023-10-03
Corregido: 2023-10-12
Aceptado: 2023-10-30
Publicado: 2023-11-02



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

RESUMEN:

Introducción: El aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo es un evento común que afecta alrededor del 25% de las mujeres en algún momento de sus vidas. Existen tres enfoques principales para su manejo: manejo expectante, intervenciones quirúrgicas y métodos farmacológicos. El método de manejo de este fenómeno es un tema de debate en el campo de la obstetricia y ginecología, por lo tanto, es crucial determinar el enfoque más efectivo y seguro para su manejo.

Objetivo: Esta revisión sistemática tiene como objetivo analizar y comparar la eficacia y seguridad relativas de los métodos quirúrgicos y farmacológicos para el manejo del aborto espontáneo durante el primer trimestre del embarazo.

Resultados: Se analizaron 15 estudios de ensayos aleatorizados cuyas muestras sumadas dan un total de 3311 mujeres participantes. En el tratamiento del aborto espontáneo durante el primer trimestre, el enfoque expectante demuestra ser menos efectivo en lograr una evacuación completa de los productos de la concepción en comparación con otras opciones terapéuticas. En contraste, los tratamientos quirúrgicos muestran una mayor eficiencia en comparación con el manejo expectante y médico. A pesar de que los perfiles de seguridad son similares entre el manejo médico, expectante y las técnicas quirúrgicas de aspiración (manual o eléctrica), el legrado se destaca por ser menos seguro que cualquiera de las otras alternativas.

Palabras clave: aborto espontáneo, primer trimestre, manejo quirúrgico, manejo farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Spontaneous abortion during the first trimester of pregnancy is a common event that affects approximately 25% of women at some point in their lives. There are three main approaches to its management: expectant management, surgical interventions, and pharmacological methods. The management method of this phenomenon is a topic of debate in the field of obstetrics and gynecology; therefore, it is crucial to determine the most effective and safe approach for its management.

Objective: This systematic review aims to analyse and compare the relative efficacy and safety of surgical and pharmacological methods for managing spontaneous abortion during the first trimester of pregnancy.

Results: Fifteen randomized trial studies were analysed, with a total of 3,311 participating women. In the treatment of spontaneous abortion during the first trimester, the expectant approach proves to be less effective in achieving complete evacuation of products of conception compared to other therapeutic options. In contrast, surgical treatments demonstrate higher efficiency compared to expectant and medical management. Although safety profiles are similar between medical, expectant, and surgical aspiration techniques (manual or electric), curettage stands out as less safe than any of the other alternatives.

Keywords: Spontaneous abortion, first trimester, surgical management, pharmacological management.

Cómo citar

Vancouver: Solano Ramón GD, Mendez Mendiá MM, Cárdenas Heredia F. Revisión sistemática de método expectante, quirúrgico y médico en el manejo de la finalización espontánea del embarazo en el primer trimestre. *Salud ConCienc.* [Internet]. 2 de noviembre de 2023;2(2):e49. <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e49>

APA: Solano Ramón, G. D., Mendez Mendiá, M. M., & Cárdenas Heredia, F. (2023). Revisión sistemática de método expectante, quirúrgico y médico en el manejo de la finalización espontánea del embarazo en el primer trimestre. *Salud ConCiencia*, 2(2), e49. <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e49>

INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo (AEPT), ocurre cuando un embarazo se pierde de manera natural antes de la semana 20 de gestación(1). Es la complicación más común durante el embarazo(2) y se estima que 1 de cada 4 mujeres sufrirán de un aborto espontáneo durante el primer trimestre en algún punto de sus vidas(3). La terminología asociada con el aborto espontáneo en el primer trimestre puede llevar a confusiones clínicas; a menudo se utilizan los términos pérdida espontánea del embarazo, o finalización espontánea del embarazo de forma intercambiable para referirse al mismo fenómeno. En el siguiente estudio, utilizaremos el término aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo

El AEPT puede estar asociado a una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de su ocurrencia. Entre estos factores se incluyen la edad materna avanzada, especialmente a partir de los 35 años, antecedentes previos de abortos espontáneos (4,5), anomalías genéticas o cromosómicas en el feto(6), enfermedades crónicas como la diabetes o enfermedades autoinmunitarias (6,7), infecciones uterinas o cervicales(8), anomalías uterinas estructurales(9,10), uso de ciertos medicamentos(11), tabaquismo, consumo excesivo de alcohol o drogas ilícitas(12), y niveles insuficientes de progesterona(13), una hormona vital para el mantenimiento del embarazo temprano.

Aunque El AEPT es un evento común, no está exento de riesgo y complicaciones(14). Uno de los riesgos más evidentes es la pérdida del embarazo en sí, lo que se asocia con efectos en la salud mental de las mujeres(15,16). Los estudios que analizan el impacto de esta complicación sobre la salud mental indican que el 20% de las mujeres que han sufrido aborto espontáneo presentan síntomas de ansiedad y/o depresión(15). Otro estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de 537 mujeres después de un aborto espontáneo encontró incidencias similares: nueve meses después de la pérdida del embarazo, el 18% de las mujeres cumplían con los criterios para el trastorno de estrés postraumático, el 17% para la ansiedad moderada o grave, y el 6% para la depresión moderada o grave(17). Las mujeres con mayor riesgo de morbilidad psiquiátrica después de un aborto espontáneo son aquellas que son más jóvenes, hispanas o tienen un nivel socioeconómico más bajo, así como aquellas que han perdido un embarazo planificado, tienen antecedentes de infertilidad o abortos previos, y cuentan con un apoyo social deficiente o habilidades de afrontamiento pobres(18). Los síntomas psicológicos pueden perdurar hasta años después del evento(19), e impactar la intención de planificar eventos reproductivos futuros(18), por lo que el acompañamiento psicológico debe ser considerados dentro del manejo del AEPT.

Las complicaciones físicas durante el AEPT, como la hemorragia uterina excesiva y la infección uterina, son poco comunes, pero incrementan en lugares donde el acceso a servicios de salud de calidad es limitado (3,20,21). Además, existe un riesgo potencial de impacto en la salud reproductiva a largo plazo, especialmente en casos de abortos espontáneos recurrentes, que pueden aumentar la probabilidad de futuras complicaciones en el embarazo(22). Es importante destacar que, si bien el aborto espontáneo puede ser traumático, las mujeres que experimentan esta pérdida deben buscar atención médica adecuada y apoyo

emocional para mitigar estos riesgos y enfrentar el proceso de recuperación.

Manejo del Aborto Espontáneo durante el Primer Trimestre

El manejo del aborto espontáneo durante el primer trimestre (AEPT) sigue siendo un tema de debate en el campo de la obstetricia y ginecología. La cirugía de emergencia bajo anestesia general solía ser la norma, y a menudo la única opción de tratamiento, ofrecida a las mujeres diagnosticadas con un aborto espontáneo(2). Sin embargo, fue en el siglo XX cuando se produjo un cambio significativo con el desarrollo de métodos quirúrgicos más seguros y la introducción de medicamentos como el misoprostol. Estos avances permitieron una atención médica más efectiva y menos invasiva para las mujeres que experimentaban un aborto espontáneo.

El manejo del aborto espontáneo ha cambiado radicalmente en los últimos 20 años. El énfasis en la gestión quirúrgica urgente ha evolucionado hacia un tratamiento individualizado y que incluye al paciente en la elección de manejo. Actualmente, existen tres enfoques principales para el manejo del AEPT: manejo expectante (seguimiento de la condición sin intervención médica o quirúrgica), manejo quirúrgico (como el legrado por raspado o por aspiración) y manejo farmacológico (utilizando medicamentos como el misoprostol)(3,23).

Manejo expectante

La mayoría de los abortos espontáneos suelen resolverse sin intervención en un período de 6 semanas, lo que conduce a la expulsión completa de todo el tejido gestacional(4,6). Este enfoque, conocido como manejo expectante, permite el paso natural de los productos de la concepción y evita a las mujeres los posibles riesgos asociados con la cirugía y la anestesia. A menudo se considera una opción "más natural", y es una preferencia popular entre las pacientes que buscan evitar intervenciones quirúrgicas(24).

El enfoque de manejo expectante conlleva ciertos riesgos y efectos secundarios, como la incertidumbre sobre la duración del proceso para resolver la pérdida del embarazo, preocupaciones relacionadas con el dolor y el sangrado, y la posibilidad de requerir una evacuación quirúrgica posterior(24). Un metaanálisis que comparó el manejo expectante con el manejo activo (tanto médico como quirúrgico) reveló tasas más altas de intervenciones de emergencia no planificadas en el grupo de manejo expectante (35% frente al 18%; RR 2.28, IC 95% 1.93 a 2.7). También se observaron tasas más altas de transfusiones sanguíneas en mujeres asignadas al manejo expectante (1.6% frente al 0.4%; 3.39, 1.08 a 10.61), aunque no se encontraron diferencias significativas en las tasas de infección. Además, el manejo expectante puede no ser tan efectivo para la expulsión del producto de la concepción, y un pequeño número de mujeres con aborto incompleto pueden presentar un saco gestacional persistente o tejido retenido incluso hasta 8 semanas después del diagnóstico.

Un metaanálisis de estudios publicados que compararon el manejo expectante con el manejo activo (médico o quirúrgico) mostró una tasa más alta de intervenciones de emergencia no planificadas (35% frente a 18%; riesgo relativo 2.28, intervalo de confianza del 95% 1.93 a 2.7)(2). También encontró tasas más altas de transfusiones sanguíneas (1.6% frente a 0.4%; 3.39, 1.08 a 10.61) en mujeres asignadas al

manejo expectante, pero no hubo diferencia significativa en las tasas de infección(2). Además, puede no ser tan efectiva en expulsar el producto de la concepción(25,26); un pequeño número de mujeres con EPL pueden presentar un saco gestacional persistente o tejido de embarazo retenido incluso hasta 8 semanas después del diagnóstico(4,6).

Es importante educar a las pacientes para establecer expectativas sobre el dolor y el sangrado, y recordarles que el éxito de la expulsión completa aumenta con la duración del seguimiento médico.

Manejo médico

El manejo médico implica el uso de fármacos para lograr la evacuación uterina del producto de la concepción. El manejo médico se elige como la opción de tratamiento principal en el 20-30% de las mujeres (5,27). El fármaco más utilizado en este enfoque es el misoprostol, un análogo de las prostaglandinas que se puede administrar en dosis única o fraccionada(28). Aunque está autorizado para su uso por vía oral, también puede administrarse por vía vaginal, sublingual o rectal (27).

La mifepristona, un fármaco oral que actúa como anti-progesterona, se cree que potencia los efectos de las prostaglandinas(29,30). A veces se utiliza como tratamiento previo antes de la administración de misoprostol en casos de aborto espontáneo. Aunque la efectividad de esta combinación está bien documentada para el tratamiento del aborto médico, ensayos clínicos enfocados en el AEPT son escasos(31).

El éxito del manejo médico depende del tipo de aborto espontáneo, la dosis del medicamento, la vía de administración y el tiempo permitido para la expulsión de los productos(31–33). Los datos de ensayos aleatorizados muestran que el tratamiento médico evita la necesidad de intervención quirúrgica en más del 70% de las mujeres con una pérdida fetal temprana(34).

El tratamiento médico fue altamente efectivo en mujeres con aborto incompleto, pero las tasas de éxito no fueron significativamente mejores que con el manejo expectante(34).

El tratamiento médico con misoprostol puede llevarse a cabo en entornos ambulatorios u hospitalarios(35). Entre los efectos secundarios se incluyen náuseas, que afectan al 22-35% de las mujeres, fiebre en el 15%, diarrea en el 6-21.2%, y vómitos en el 7% (31,34). El sangrado generalmente comienza dentro de las horas posteriores a la administración del medicamento y puede continuar durante hasta tres semanas(36). La incidencia de sangrado abundante que requiere cirugía de emergencia es del 1% en mujeres tratadas con misoprostol(36). Se debe evaluar a las mujeres que no comienzan a sangrar en las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento para decidir sobre la gestión adicional. Las mujeres que sangran durante más de tres semanas también deben someterse a una revisión clínica para descartar la persistencia de productos de la concepción retenidos o un embarazo molar(37).

Manejo quirúrgico

Definido como cualquier instrumento quirúrgico utilizado bajo anestesia general o local para lograr la evacuación uterina. La dilatación y evacuación quirúrgica del útero se ha utilizado de manera efectiva desde la década de 1930 para el manejo del AEPT (38). Actualmente, el manejo quirúrgico es la opción

principal para mujeres que llegan con sangrado excesivo, inestabilidad hemodinámica, signos de productos de la concepción retenidos infectados o un diagnóstico provisional de enfermedad trofoblástica gestacional(3). En mujeres clínicamente estables, el manejo quirúrgico puede ofrecerse como un procedimiento semi-electivo para aquellas que prefieren la intervención quirúrgica y para aquellas en las que el tratamiento conservador (por ejemplo, el expectante) no ha tenido éxito(2).

Dentro del manejo quirúrgico la evacuación quirúrgica del útero se puede realizar mediante aspiración endouterina eléctrica o manual. La aspiración endouterina manual (AMEU) es menos invasiva y se puede realizar en cualquier entorno clínico(39), por lo que se ha convertido en el método preferido para el manejo quirúrgico de la pérdida temprana del embarazo(40). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad de Planificación Familiar y la Organización Mundial de la Salud desaconsejan el uso de legrado afilado para el manejo quirúrgico de la pérdida temprana del embarazo(3) debido a que el aumenta el riesgo de complicaciones, como perforación uterina, hemorragia, dolor, formación de adherencias intrauterinas y necesidad de una mayor dilatación cervical en comparación con la cánula de succión(41).

Un metanálisis de ensayos clínicos encontró que el manejo quirúrgico es más exitoso que el manejo médico del aborto espontáneo para la evacuación uterina del producto de la concepción(42). En comparación con el tratamiento quirúrgico, las mujeres asignadas al tratamiento médico tuvieron tasas de intervención no planificadas más altas (21,3% frente a 2,5%; 8,13, 6,26 a 10,55) y fueron más propensas a experimentar efectos secundarios gastrointestinales (22,8% frente a 7,8%; 2,36, 1,39 a 4,0). Las mujeres también informaron de una duración significativamente mayor del sangrado después del tratamiento médico en comparación con el quirúrgico (mediana de 11 frente a 8 días). No se observaron diferencias significativas en las tasas de infección (1,6% frente a 2,2%) o en la necesidad de transfusión de sangre (1,1% frente a 0,8%). 28

A pesar de la abundante literatura que compara los enfoques quirúrgicos y farmacológicos en el tratamiento del aborto espontáneo, los resultados no son uniformes ni definitivos. Esta revisión sistemática tiene como objetivo abordar las lagunas de conocimiento actuales al consolidar la evidencia existente, identificar puntos en común y señalar las áreas que requieren más investigación. Esto servirá como orientación para futuras investigaciones y enriquecerá la práctica clínica. Además, dada la carga emocional y física que este evento supone para las pacientes, sus familiares y los proveedores de atención médica, es crucial determinar el enfoque más efectivo y seguro para su manejo. Por lo tanto, una revisión sistemática de la evidencia disponible que compare los métodos quirúrgicos y farmacológicos puede proporcionar información valiosa para orientar la práctica clínica y mejorar los resultados para las pacientes.

DESARROLLO

La revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda electrónica y manual de trabajos científicos publicados en los últimos 5 años (Septiembre/2018-Septiembre/2023) en bases de datos: PubMed, Redalyc, Cochrane, SciELO, Google Académico y Proquest. Además, se consultó las fuentes oficiales de la Organización Mundial de la Salud y del Ministerios de Salud para identificar guías clínicas

y lineamientos de manejo que se consideren relevantes para este trabajo. En los motores de búsqueda se utilizaron las palabras clave: *first trimester, pregnancy loss, miscarriage, spontaneous abortion, management, treatment*. Los operadores booleanos empleados fueron OR y AND. Para la búsqueda en las bases de datos, se utilizó la ecuación: "*First trimester pregnancy loss*" or "*First trimester miscarriage*" or "*First trimester spontaneous abortion*" and management or treatment.

La revisión bibliográfica se realizó por duplicado y de manera independiente. Posteriormente, se elaboró una base de datos común en Excel con las fuentes bibliográficas. Una vez realizada la búsqueda bibliográfica se filtraron los artículos eliminando aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión o que se encuentren duplicados. Un segundo filtro de selección se realizó mediante revisión de títulos y resúmenes para identificar la relevancia de cada fuente según los objetivos de estudio. Para evitar sesgos, se utilizaron diferentes estrategias. Para evitar el sesgo de idioma se consideraron estudios en dos idiomas (inglés y español). Además, se emplearon repositorios, lo que permitirá reducir el sesgo de repositorios.

La búsqueda electrónica identificó 1606 estudios potencialmente relevantes (Fig. 1). De estos, se excluyeron 1573 después de revisar títulos y resúmenes. Los 43 estudios restantes fueron evaluados en su totalidad. Nueve estudios fueron identificados a través de la revisión de bibliografías y también fueron evaluados en su totalidad. De estos, se excluyeron 28 estudios más: seis ensayos no aleatorizados o cuasi-aleatorizados, uno que analizaba métodos de manejo de aborto no espontáneo, uno que pertenecía a literatura gris (tesis de licenciatura médica), tres que no informaban el resultado principal y 17 que no cumplían con los criterios de inclusión.

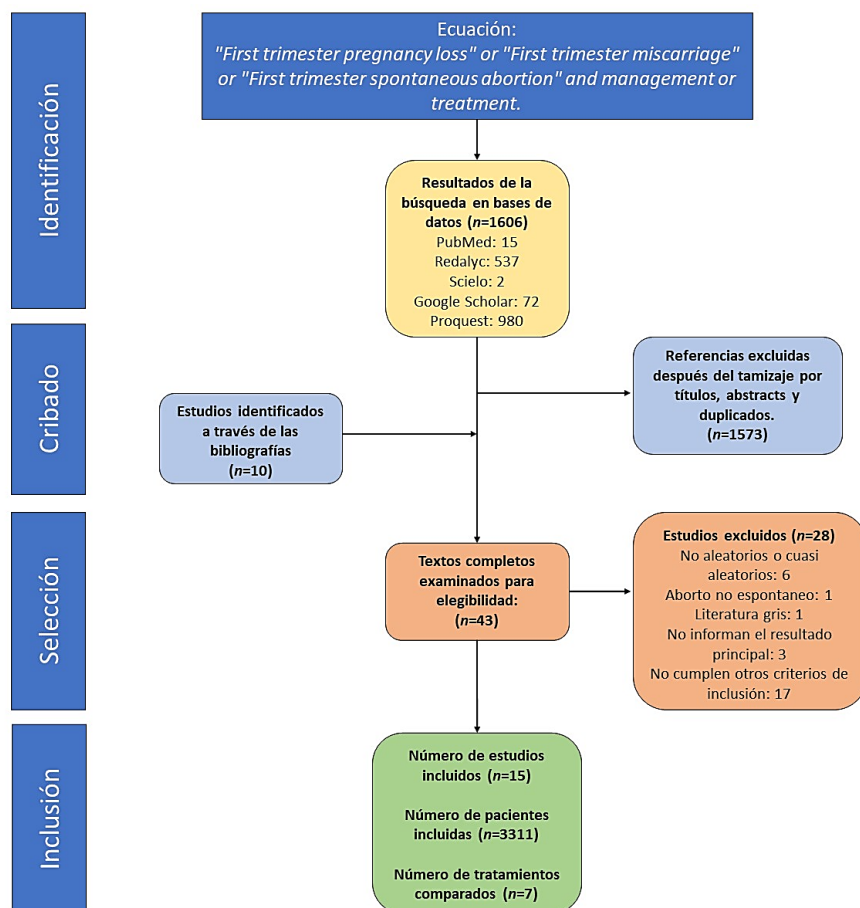


Figura 1: Proceso de selección de ensayos clínicos para la revisión.

Tabla 1: Detalle de los ensayos clínicos analizados en esta revisión sistemática.

EXP=expectante; D&L=dilatación y legrado; AEEU= aspiración endouterina eléctrica; AMEU=aspiración endouterina manual; MISO(O)=misoprostol oral; MISO(V)=misoprostol vaginal; MIFE+MISO(O)=mifepristona + misoprostol oral; MISO(V/O)=misoprostol oral o vaginal. *válido sólo para tratamiento médico

Estudio	Año	País	Tratamiento	N	Comparación	N	Resultado primario [dosis]*; (p-valor reportado en el estudio)	Resultado secundario	Conclusión relevante para la revisión sistemática
Abdelaleem et al.45	2020	USA	MISO(V)	42	EXP	42	La evacuación uterina completa fue significativamente más alta en el grupo [800 µg] MISO(V) 29/94 (69.0%) que en el grupo EXP 7/90 (16.7%); p=0.000), luego de una semana desde el tratamiento. La tasa de aborto completo a las dos semanas fue significativamente más alta en el grupo [800 µg] MISO(V) que en el grupo expectante (p = 0.000). Sin embargo, a las cuatro semanas, ambos grupos fueron similares en la tasa de aborto completo (p=0.433).	Hubo dos pacientes (4.8%) en el grupo MISO(V) y 5 pacientes (11.9%) en el grupo EXP sometidas a evacuación quirúrgica después de no lograr el aborto completo en cuatro semanas.	El misoprostol vaginal fue más efectivo para lograr la evacuación uterina completa en comparación con la gestión expectante en mujeres con AEPT, durante las dos semanas después del tratamiento.
Arif et al.46	2022	Pakistan	MISO(O)	100	AMEU	100	La evacuación completa, una semana después del tratamiento, fue superior en el grupo AMEU 88/100 (88%) vs el grupo [600 µg x 2/3hrs.] MISO(O) 64/100 (64%), (p<0.01).	No hubo perforación ni infección en ninguno de los dos grupos. Dos de las pacientes del grupo AMEU presentaron síndrome vasovagal. 11 de pacientes del grupo de MISO(O) presentaron náusea o vómito. La aceptabilidad del procedimiento evaluada a través de la satisfacción del paciente fue del 97% y del 70% en los grupos AMEU y MISO(O), respectivamente.	La aspiración manual endouterina es más efectiva que el misoprostol oral para lograr una evacuación uterina completa. En este estudio, ningún tratamiento derivó en complicaciones obstétricas. El tratamiento médico presentó efectos sistémicos en el 11% de pacientes. La satisfacción con el tratamiento fue mayor en los pacientes tratados quirúrgicamente. Ambas opciones son económicas y pueden llevarse a cabo en entornos ambulatorios. Sin embargo, la AMEU proporciona una evacuación completa y es una buena opción para entornos con recursos limitados, como un país en desarrollo.
Bettencourt-Silva et al.37	2023	Portugal	MIFE+MISO(V)	105	MISO(V)	103	La tasa de evacuación uterina completa fue significativamente más alta en el grupo 99/105 (94.3%) [200 µg+800 µg] MIFE+MISO(V) vs [800 µg] MISO(V) 85/103(82.5%), P=0.008	La tasa compuesta de complicaciones fue similar y menor al 4% en ambos grupos. No se reportó ningún caso de infección pélvica complicada, inestabilidad hemodinámica ni necesidad de tratamiento en el hospital. No hubo diferencias significativas en las tasas de eventos adversos, la puntuación mediana de la intensidad del sangrado vaginal ni el uso de analgésicos. A pesar de tener el mismo valor mediano, la puntuación de la intensidad del dolor abdominal fue significativamente mayor en el grupo de mifepristona (p = 0.011). En ambos grupos, más del 65% de las mujeres calificaron el tratamiento como "bueno" y el 92%	El tratamiento combinado de mifepristona y misoprostol vaginal para la resolución médica del aborto en el primer trimestre dio como resultado una tasa de éxito significativamente más alta y una tasa más baja de evacuación uterina quirúrgica en comparación con el tratamiento con misoprostol solo, sin diferencias relevantes en eventos adversos o aceptabilidad del tratamiento.

										lo recomendaría a una amiga en la misma situación clínica.		
Butt et al.47	2018	Pakistan	D&L	45	AMEU	45				La evacuación uterina completa fue superior en el grupo AMEU 43/45 (95.6%) vs el grupo D&L 41/45 (91.1%), sin ser significativa (p=0.39).	La estancia en el hospital fue significativamente más prolongada en el grupo de D&L, 16.75±2.31 horas, en comparación con 5.86±1.45 horas en el grupo de AMEU (p<0.0001).	La eficiencia de la aspiración manual endouterina es similar a la del legrado, pero resulta en una estancia hospitalaria reducida. Es una alternativa quirúrgica segura y de fácil acceso para las mujeres en sociedades tanto rurales como urbanas, especialmente en entornos con recursos limitados.
Chu et al.48	2020	Reino Unido	MIFE+MISO(O)	357	MISO(V/O)	354				El fracaso en la evacuación del saco gestacional fue significativamente superior en el grupo [800 µg] MISO(V/O) 82/342 (24%) vs [200 µg+800 µg] MIFE+MISO(O) 59/348 (17%), luego de siete días del tratamiento.	62/355 (17%) de mujeres en el grupo de MIFE+MISO(O) requirieron intervención quirúrgica para completar el aborto espontáneo en comparación con 87/353 (25%) de mujeres en el grupo MISO(V/O), p=0,021. No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los grupos de estudio.	El tratamiento con mifepristona más misoprostol fue más efectivo que el misoprostol solo en el manejo del aborto retenido. Se recomienda ofrecer a las mujeres con aborto retenido un pretratamiento con mifepristona antes del misoprostol para aumentar la probabilidad de un manejo exitoso del aborto retenido y reducir la necesidad de cirugía por aborto retenido.
Fernlund et al.49	2018	Suecia	MISO(V)	94	EXP	95				La evacuación uterina completa (≤ 10 días) fue significativamente superior en el grupo [800 µg] MISO(V) 62/94 (66%) vs el grupo EXP 39/90 (43.3%). A los 31 días, el grupo MISO(V) fue también superior 81/94 (86%) vs el grupo EXP 55/90 (61%)	Dos pacientes de cada grupo se sometieron a tratamiento quirúrgico de emergencia debido a un sangrado excesivo y una de cada grupo recibió una transfusión de sangre. El grupo MISO(V) 85/91 (93%) experimentó más dolor 85/91 (93%) vs EXP 59/77 (77%) (RD = 17%; IC 95%, 5–29%). No se informó de efectos secundarios graves en ningún grupo.	El tratamiento con misoprostol es más efectivo que la gestión expectante para la evacuación completa del útero en mujeres con AEPT y sangrado vaginal. Ambos métodos son seguros, pero el tratamiento con misoprostol se asocia con más dolor que la gestión expectante.
Hosseini et al.50	2021	Irán	MISO(O)	50	MISO(V)	50				La evacuación completa fue más rápida en el grupo de [600 µg x 2/3hrs.] MISO(O) vs el grupo de [800 µg] MISO(V) p=0,028. El grupo MISO(O) necesitó dosis más altas que MISO(V) (p=0.034).	No se encontraron diferencias en los efectos secundarios presentados(p>0,05)	La acción del misoprostol vaginal es más efectiva en el manejo de abortos en el primer trimestre en comparación con el misoprostol bucal y está asociado con una duración de uso más prolongada y dosis requeridas más bajas. (No se evaluó vaciamiento completo del producto de la concepción).
Ibiyemi et al.51	2019	Nigeria	MISO(O)	100	AMEU	98				La evacuación uterina completa fue significativamente superior en el grupo AMEU 97/98 (99%) vs el grupo [600 µg] MISO(O) 83/100 (83%), (p<0.001).	Significativamente más mujeres en el grupo MISO(O) requirieron una AMEU adicional por tratamiento fallido en comparación con el grupo de tratamiento de AMEU (17% frente al 1%, RR: 16.67, CI: 2.260-12.279; p <0.001). La satisfacción fue similar en los dos grupos (92.7% frente a 89.8%, RR: 1.04, CI: 0.946-1.127; P = 0.473).	La aspiración manual endouterina tuvo una tasa de evacuación completa significativamente más alta que el misoprostol. Ambos tratamientos tuvieron altas tasas de aceptabilidad y satisfacción.
Kakinuma et al.52	2020	Japón	D&L	160	AMEU	121	AEEU	123		La tasa de evacuación uterina completa fue alta, y la evacuación incompleta fue similar entre los tres grupos: D&L 3/121 (2,4%), AEEU 2/123 (1,6%), AMEU 1/160 (0,6%), (p=0.61).	Se confirmó sangrado de ≥ 100 mL en tres (2.4%), uno (0.8%) y un (0.6%) paciente(s) en los grupos de D&C, AEEU y AMEU, respectivamente (p = 0.50). Sin embargo, no se observaron complicaciones intraoperatorias/postoperatorias	El manejo quirúrgico de AEPT realizado con aspiración manual endouterina es tan seguro y eficaz como los métodos convencionales como dilación y legrado y la aspiración eléctrica endouterina. Se presentó sangrado comparable entre los tres métodos quirúrgicos, pero no

							graves en ningún grupo.	complicaciones.	
Lemmers et al.53	2018	Países Bajos	D&L	95	EXP	161	La evacuación completa, seis semanas después del tratamiento, fue superior en el grupo D&L 91/95 (95.8%) vs el grupo EXP 134/161 (83.2%), (p=0.003).	Se produjeron resultados adversos en un 7.4% en el grupo D&L y en un 3.7% en el grupo EXP.	El legrado es más efectivo que la gestión expectante para lograr una evacuación uterina completa. La presentación de resultados adversos fue similar en ambos tratamientos.
Nwafor et al.54	2020	Nigeria	MISO(O)	48	AMEU	46	No hay diferencias significativas en la tasa de evacuación uterina completa entre el grupo [600 µg] MISO(O) 39/48 (81.3%) vs el grupo AMEU 44/46 (95.7%); p=0.05)	Más participantes en el grupo MISO(O) (47/48) elegirían el método nuevamente en comparación con las mujeres en el grupo AMEU (30/47; p <0.001). La puntuación media de satisfacción del cliente fue significativamente más alta entre las mujeres en el grupo del MISO(O) (13.2 [2.1]) vs el grupo AMEU (7.3 [4.6]; p <0.001).	Aunque el tratamiento con misoprostol se asoció con una tasa de fracaso más alta, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la efectividad de ambos métodos de manejo de AEPT. Sin embargo, el tratamiento médico resultó en una mayor aceptación y satisfacción del cliente.
Ratnam et al.55	2023	Sri Lanka	AMEU	63	EXP	64	La evacuación completa fue superior en el grupo AMEU 60/63 (95.2%) vs el grupo EXP 45/64 (70.3%), p≤0.001).	La duración promedio del sangrado (1.6 vs. 4.3 días; p ≤ 0.0001), del dolor (1.0 vs. 4.2, días; p ≤ 0.0001) y la necesidad de procedimiento quirúrgico adicional en forma de dilatación y legrado (4.8% vs. 29.7%; p ≤ 0.001) fueron menores en la AMEU. La satisfacción del paciente fue mayor en el grupo de AMEU que en el grupo de gestión expectante (93.7% vs. 65.6%; p ≤ 0.001). No hubo diferencias significativas entre los grupos en transfusión de sangre e infección. No hubo incidencia de daño cervical ni perforación uterina.	La aspiración manual endouterina es más efectiva que el manejo expectante para el manejo del AEPT. Además, conlleva menor tiempo de sangrado, menor duración de dolor y reduce la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales al ser comparada con manejo expectante. Es un método seguro para manejar el AEPT, con una mayor satisfacción del paciente.
Schreiber et al.56	2018	USA	MIFE+MISO(V)	151	MISO(V)	149	La evacuación uterina completa fue superior en el grupo de pretratamiento [200 µg+800 µg] MIFE+MISO(V) 124/148 (83.8%) vs el grupo MISO(V) 100/149 (67.1%), (p<0,001).	La aspiración uterina se realizó con menos frecuencia en el grupo MIFE+MISO(O) que en el grupo de MISO(O) (8.8% vs 23.5%; riesgo relativo, 0.37; IC 95%, 0.21-0.68). El sangrado que resultó en transfusión de sangre ocurrió en el 2.0% de las mujeres en el grupo MIFE+MISO(O) y en el 0.7% de las mujeres en el grupo MISO(O) (p=0.31); se diagnosticó infección pélvica en el 1.3% de las mujeres en cada grupo.	El pretratamiento con mifepristona seguido del tratamiento con misoprostol resultó en una mayor probabilidad de manejo exitoso del AEPT, que el tratamiento con misoprostol solo. Además, disminuyó el riesgo de procedimiento quirúrgicos consiguientes. El riesgo de sangrado e infección es similar en los dos tratamientos.
Shaamash et al.57	2019	Egipto	MISO(O)	79	MISO(V)	71	La evacuación completa fue superior en el grupo [2400 µg] MISO(O) 65/79 (82.3%) vs el grupo [800 µg] MISO(V) 52/71 (73.2%), sin ser significante estadísticamente (p=0.182).	No se registraron morbilidades maternas en ningún grupo (no hubo necesidad de transfusiones de sangre, infecciones o complicaciones quirúrgicas).	El misoprostol por vía oral es similar al misoprostol de aplicación vaginal en el manejo médico de la pérdida de embarazo en el primer trimestre con. En comunidades con recursos limitados, el protocolo domiciliario de misoprostol oral de baja dosis extendida demostró ser altamente eficaz, seguro y bien tolerado en el manejo.
Yadav et al.58	2022	India	D&L	100	AMEU	100	La evacuación completa ocurrió en 97/100 (97%) pacientes en ambos	La incidencia de complicaciones relacionadas con la perforación	La aspiración manual endouterina es similar al legrado en lograr una evacuación

grupos.

10

uterina/lesión cervical fue significativamente mayor en el grupo D&L en comparación con el grupo AMEU (12% frente a 3%) ($p=0.016$). En el grupo D&L, la pérdida de sangre moderada/grave fue significativamente mayor que en el grupo AMEU (70% frente a 44%) ($p<0.001$). El dolor leve fue significativamente mayor en el grupo AMEU (91%), el dolor moderado fue mayor en el grupo D&L (74%) ($p<0.001$). La estadía promedio en el hospital fue significativamente menor para el grupo de AMEU en comparación con el grupo de D&L ($p<0.001$).

uterina. Sin embargo, las complicaciones, como la perforación uterina, el sangrado, las lesiones cervicales y el dolor durante el procedimiento son mucho menores con la aspiración manual endouterina en comparación con el legrado.

En total, se incluyeron 15 estudios de ensayos aleatorizados cuyas muestras sumadas dan un total de 3311 mujeres participantes. El 33.3% (5/15) de los ensayos incluidos se realizaron en países asiáticos, 26.7% (4/15) en países africanos, 26.7% (4/15) en países europeos y 13.3% en Norteamérica (2/15). La mayoría de los estudios evaluaron una comparación entre dos tratamientos y uno evaluó tres tratamientos. La mediana del tamaño muestral de los estudios fue de 95 (rango: 90-404). Todos los ensayos se llevaron a cabo en entornos de atención terciaria, excepto uno que incluyó manejo en el hogar. La Tabla I proporciona un resumen de las características de los ensayos incluidos.

Los ensayos incluidos en esta revisión sistemática, compararon siete opciones de tratamiento: manejo expectante (EXP) (4 ensayos, 362 mujeres), dilatación y legrado (D&L) (4 ensayos, 400 mujeres), aspiración endouterina eléctrica (AEEU) (1 ensayo, 123 mujeres), aspiración endouterina manual (AMEU) (7 ensayos, 573 mujeres), misoprostol oral (MISO(O)) (6 ensayos, 526 mujeres), misoprostol vaginal (MISO(V)) (4 ensayos, 360 mujeres), mifepristona + misoprostol oral (MIFE+MISO(O)) (3 ensayos, 613 mujeres). Un ensayo utilizó misoprostol oral o vaginal (MISO(V/O)) indistintamente en un grupo de pacientes (1 ensayo, 354 mujeres).

Resultado primario

La evidencia respaldó la inferioridad general del manejo expectante en comparación con las opciones de tratamiento para lograr una evacuación completa de los productos de la concepción. Se encontró una alta variación en la efectividad de este método con porcentajes de que iban entre 16%-82%.

La eficiencia del manejo médico con misoprostol para lograr el vaciado uterino completo fue siempre superior al manejo expectante, pero nunca superó al manejo quirúrgico, incluso en ensayos donde no hubo significancia estadística. Entre los ensayos evaluados, la variación en efectividad de misoprostol oral fue de 64% a 83%, la del misoprostol vaginal fue de 69% a 86%. En el único ensayo que comparó misoprostol oral vs vaginal, el misoprostol aplicado por vía oral fue más eficiente y se demoró menos en lograr la evacuación uterina completa. Los ensayos que evaluaron la mifepristona demostraron mayor eficacia al usar este fármaco como tratamiento previo al uso de misoprostol oral en comparación con el uso de misoprostol oral solo. No hubo una dosis estándar para la aplicación de misoprostol oral y cada ensayo aplicó una dosis distinta que varió entre una sola dosis de 600 µg, 1200 µg dividida en dos dosis cada 3 h, y 2400 µg dividida en 12 dosis cada 3 h durante 48 h. El misoprostol vaginal se aplicó siempre en una dosis estándar de 800 µg y la mifepristona en una sola dosis vaginal de 200 µg.

Todos los tratamientos quirúrgicos (AMEU, AEEU y D&L) demostraron una efectividad similar entre ellos para lograr el resultado primario en todos los ensayos excepto uno, pero siempre superaron al misoprostol, incluso en ensayos donde no hubo significancia estadística.

Resultado secundario

El manejo expectante en general provocó más dolor, menos satisfacción y aumentó la necesidad de visitas fuera del protocolo que otros métodos de manejo. También se encontró que el manejo expectante incrementa el tiempo de evacuación uterina, lo que puede resultar en la necesidad de procedimientos

quirúrgicos suplementarios por evacuaciones incompletas; en un estudio, algunas pacientes con manejo expectante solicitaron un procedimiento quirúrgico para adelantar el vaciado uterino.

El manejo médico reportó incidencias de complicaciones similares a las de la aspiración manual y eléctrica en cuanto a sangrado y complicaciones relacionadas a infección y perforaciones. Sin embargo, este manejo aumenta la incidencia de intervenciones quirúrgicas adicionales por evacuaciones uterinas incompletas en comparación con el manejo quirúrgico, aunque un estudio demostró que estas pueden reducirse con el pretratamiento con mifepristona. Los efectos secundarios de misoprostol oral son comparables con los de uso vaginal, aunque las pacientes prefirieron la administración oral. Además, aunque la aspiración manual endouterina fue siempre más efectiva que el misoprostol en cuanto a evacuación del producto de la concepción, en un estudio, las pacientes prefirieron el misoprostol oral por sobre este método quirúrgico. Adicionalmente, se reportaron efectos sistemáticos del misoprostol en un estudio.

El método de manejo quirúrgico más seguro fue la aspiración endouterina manual, sobre todo al compararla con el legrado: La evidencia demostró que, en general, el legrado aumenta el tiempo de estancia hospitalaria, la pérdida de sangre, el dolor y la necesidad de analgesia y la incidencia de complicaciones relacionadas a la perforación uterina/cervical en comparación a la aspiración manual endouterina. El único estudio que comparó la aspiración manual con la eléctrica reportó pérdida de sangre similar, y ningún efecto adverso. Además, las pacientes estuvieron más satisfechas con la aspiración endouterina manual que con el manejo expectante, pero la evidencia en cuanto a satisfacción al comparar este método quirúrgico con el manejo médico fue contradictoria.

Esta revisión sistemática aportó evidencia de que, en el tratamiento del aborto espontáneo durante el primer trimestre, el enfoque expectante demuestra ser menos efectivo en lograr una evacuación completa de los productos de la concepción en comparación con otras opciones terapéuticas. En contraste, los tratamientos quirúrgicos muestran una mayor eficiencia en comparación con el manejo expectante y médico. A pesar de que los perfiles de seguridad son similares entre el manejo médico, expectante y las técnicas quirúrgicas de aspiración (manual o eléctrica), el legrado se destaca por ser menos seguro que cualquiera de las otras alternativas.

La evidencia encontrada en esta revisión sistemática coincide con otras revisiones(43,44) y meta análisis(26) en cuanto a la baja efectividad del manejo expectante en la evacuación uterina completa. Identificamos una alta variación en la efectividad del manejo expectante en nuestro estudio que coincide con otros ensayos, en los que se ha reportado efectividad que va desde el 25% hasta el 100%(23,43,45–49) en el vaciado uterino completo. Esto puede ser atribuible a la heterogeneidad en el diseño de los ensayos y al tipo de aborto. Además, se encontró que las pacientes que eligen el manejo expectante frente a otros métodos, como la aspiración manual, experimentan más días de sangrados, mayor dolor, demora en la evacuación uterina completa y altos índices de intervenciones quirúrgicas no planificadas(23,43).

Actualmente, el manejo expectante se recomienda como la opción de tratamiento de primera línea

para el AEPT(50). La evidencia de ésta revisión sistemática, así como otras anteriores (43,47,51,52), demuestra que es importante asesorar objetivamente a las mujeres que optan por este enfoque sobre las desventajas relativas a otros tratamientos, como la posibilidad de necesitar un tratamiento quirúrgico adicional, transfusión de sangre o más analgésicos. En lugares donde el acceso a salud pública de calidad es deficiente, es también necesario informar a las pacientes que todo lo anterior contribuye a estancias hospitalarias prolongadas, lo que puede incrementar el valor económico del tratamiento de un AEPT y, peor, a resultados adversos a largo plazo(44).

La evidencia sugiere que el manejo médico podría considerarse como una opción de tratamiento de primera línea. Ésta investigación se suma a la abundante evidencia(44,52–56) que respalda el uso de misoprostol como un posible sustituto de métodos quirúrgicos y una alternativa efectiva y segura al manejo expectante. A pesar de ser comparativamente menos efectivo que el manejo quirúrgico en la evacuación uterina completa, el misoprostol tiene un perfil de seguridad similar al de los métodos de aspiración endouterina (manual y eléctrica) y es mucho más seguro que el legrado. Además, es un fármaco económico y ampliamente disponible(57–60).

Aunque entre los ensayos analizados no existió una dosis standard, un artículo reciente de consulta clínica estableció que para abortos espontáneos incompletos en el primer trimestre, dosis únicas de 600 a 800 µg de misoprostol en vía vaginal u oral son igualmente efectivas, siendo la aplicación vaginal la mejor tolerada(61). No obstante, se necesitan ensayos clínicos para establecer la dosis más efectiva de misoprostol(52). Es probable que una dosis más alta de misoprostol cause más efectos secundarios, como náuseas y vómitos(28), sin embargo el ensayo de Shaamash et al. (62) demostró que dosis bajas de misoprostol sublingual en cursos de 48 horas provocaron menos efectos sistémicos que las aplicaciones de misoprostol vaginal en una sola dosis.

Durante las últimas dos décadas, la mifepristona ha sido utilizada en combinación con misoprostol para mejorar la efectividad del tratamiento médico para la evacuación uterina (54,63). Nuestro análisis sugiere cierto valor agregado en comparación con el uso de solo misoprostol para AEPT, pero con confianza limitada debido a la inconsistencia metodológica entre los ensayos incluidos. En general, la adición de mifepristona a misoprostol parece mejorar su efectividad con una probabilidad de efectos secundarios comparable(64,65), pero se necesita más investigación para abordar la inconsistencia percibida entre la evidencia directa e indirecta. Además, dado su alto costo, se necesita una evaluación de costo-efectividad para establecer el valor de usar rutinariamente la combinación. No se reportó satisfacción en ninguno de los dos ensayos analizados.

La eficacia de los métodos quirúrgicos utilizados para el manejo de AEPT es alta, pero el perfil de seguridad puede ser diferente entre ellos. En los estudios analizados, la aspiración manual endouterina presentó complicaciones similares al manejo médico con misoprostol en cuanto a sangrado y también redujo la necesidad de intervenciones quirúrgicas adicionales. Sin embargo, la aplicación del legrado resultó en complicaciones significativamente mayores en todos los estudios analizados, sin importar el

método contra el que fue comparado. Esto ha sido observado en otros ensayos(41,58) y en algunos se enfatiza el uso de otros métodos por sobre el legrado(58), incluso métodos quirúrgicos como la aspiración. Verkuyl et al. llevaron a cabo un estudio aleatorizado que incluyó a 357 pacientes con aborto incompleto antes de las 18 semanas de gestación, y mostraron que el AMEU se asoció significativamente con menos sangrado y dolor, así como una duración más corta de la cirugía en comparación con el legrado. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en las incidencias de perforación uterina y septicemia(66). En un estudio japonés sobre la seguridad de los métodos de aborto quirúrgico durante el primer trimestre, la frecuencia de complicaciones, como retención de contenidos uterinos, perforación uterina y sangrado grave fue del 0.6% en el caso del D&C y del 0.1% en el caso del AMEU. La frecuencia de complicaciones asociadas con el D&L fue seis veces mayor que la del AMEU, lo que indica que el AMEU fue más seguro que el D&L(67).

Las técnicas de aspiración al vacío incluidas en nuestro estudio fueron la aspiración endouterina manual y eléctrica. En el único estudio que las comparó, la AMEU tiene el mismo nivel de seguridad y eficacia que la aspiración AEEU. Se han publicado otros estudios que comparan los kits de AMEU con el D&L y la AEEU. Un estudio a gran escala que incluyó a 2,399 pacientes sometidas a aborto de hasta 6 semanas de gestación mostró que la tasa de éxito de AMEU fue del 99.2%, con solo 6 pacientes que requirieron cirugía adicional (0.25%); lo que indica la eficacia de AMEU(68). También se han realizado varias evaluaciones comparativas de AMEU y AEEU en abortos espontáneos durante el primer trimestre. En un estudio que incluyó 1,726 casos de aborto de hasta 10 semanas de gestación (1,002 casos de AMEU y 724 casos de AEEU), la proporción de casos que requirieron cirugía adicional, así como aquellos que experimentaron complicaciones como sangrado y perforación uterina, fue del 2.5% para AMEU y del 2.1% para AEEU, lo que indica que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos(69). En estos estudios, al igual que en el ensayo analizado para esta revisión, la AMEU mostró eficacia y seguridad similares a las de AEEU.

La preferencia de la mujer es un factor importante para considerar al ofrecer las diferentes opciones de tratamiento, a menudo influenciada por el consejo de los médicos tratantes. Hubo pocas consideraciones en los estudios incluidos para informar sobre resultados importantes para las mujeres que experimentan un aborto, como la ansiedad y la depresión después del tratamiento. Ninguno de los estudios incluidos informó sobre la tolerabilidad de cada opción de tratamiento, lo que puede ayudar a las mujeres a identificar su elección preferida. Se debe considerar la inclusión de variables cualitativas o cuantitativas que permitan estimar el efecto de los diferentes métodos de manejo del AEPT a través del bienestar del paciente, y fuera del enfoque exclusivamente clínico.

Nuestros hallazgos no están exentos de limitaciones. No pudimos tener en cuenta posibles modificadores de efecto, como la variación en las características de la población relevantes para la edad, la paridad, el tamaño de los productos de la concepción, la presencia de efectos secundarios antes de la aleatorización y la configuración del tratamiento. La evidencia sobre algunas opciones de tratamiento, como

la AMEU, incluyó principalmente en países de ingresos bajos/medianos, lo que podría sugerir variaciones en la práctica local y un sesgo geográfico hacia una opción de tratamiento en lugar de otras.

FINANCIACIÓN

La investigación fue autofinanciada por los autores

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Solano	Mendez	Cárdenas
Participar activamente en:			
Conceptualización	X	X	X
Análisis formal	X	X	X
Adquisición de fondos	X	X	
Investigación	X	X	
Metodología	X	X	X
Administración del proyecto	X	X	X
Recursos	X	X	
Redacción –borrador original	X	X	X
Redacción –revisión y edición	X	X	X
La discusión de los resultados	X	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor Amilkar Suarez y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

CONCLUSIÓN

El manejo médico del aborto espontáneo en el primer trimestre ofrece una efectividad y perfiles de efectos secundarios similares en comparación con las opciones quirúrgicas. Sin embargo, es importante destacar que el legrado puede estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones en comparación con otras técnicas quirúrgicas. Además, en cuanto a la administración de misoprostol, su vía oral se considera más eficaz y suele ser preferida por las pacientes en lugar de la vía vaginal. La adición de mifepristona al tratamiento con misoprostol podría mejorar la efectividad y reducir los efectos secundarios, aunque la evidencia disponible es limitada en este aspecto. En contraste, el manejo expectante se presenta como la opción menos efectiva y, en general, se percibe como un enfoque menos satisfactorio para el aborto espontáneo en el primer trimestre.

REFERENCIAS

1. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: A population-based prospective study. *Fertility and Sterility*. 2003 Mar 1;79(3):577–84.
2. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ (Online)*. 2013;346(7913).
3. Shaker M, Smith A. First Trimester Miscarriage. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2022;49(3):623–35.
4. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss. *Obstetrics and gynecology*. 2018 Nov 1;132(5):1311–3.
5. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:1869.

6. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(5):1103–11.
7. Bhowmik B. First Trimester complications in pregnancy with diabetes. *PubMed*. 2016;66(9 Suppl 1):S78-80.
8. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update*. 2015;22(1):116–33.
9. Grimbizis GF. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human Reproduction Update*. 2001;7(2):161–74.
10. Salim R, Jurkovic D. Assessing congenital uterine anomalies: the role of three-dimensional ultrasonography. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(1):29–36.
11. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D’Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):644–52.
12. Taylor J, Shah SA, Lemos NP. The criminalisation of miscarriage associated with illicit substance consumption whilst pregnant. *Medicine, Science and the Law*. 2022;63(3):002580242211406.
13. Deng W, Sun R, Du J, Wu X, Ma L, Wang M, et al. Prediction of miscarriage in first trimester by serum estradiol, progesterone and β -human chorionic gonadotropin within 9 weeks of gestation. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022;22(1).
14. Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2019;37(2):219–37.
15. Lok IH, Neugebauer R. Psychological morbidity following miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2007;21(2):229–47.
16. Neugebauer R. Depressive symptoms at two months after miscarriage: Interpreting study findings from an epidemiological versus clinical perspective. *Depression and Anxiety*. 2003;17(3):152–61.
17. Farren J, Jalbrant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;222(4).
18. Nynas J, Narang P, Kolikonda MK, Lippmann S. Depression and anxiety following early pregnancy loss. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2015;17(1).
19. Prettyman RJ, Cordle CJ, Cook GD. A Three-Month Follow-up of Psychological Morbidity After Early Miscarriage. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1994;49(9):600.
20. Diallo FB, Bah EM, Keita M, Barry MS, Balde AA, Balde MD, et al. Hemorrhages in the First Trimester of Pregnancy: Etiological Aspect and Management at the Maternity Ward of the Ignace Deen National Hospital of the University Hospital of Conakry. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;12(8):719–30.
21. Coppola PT, Coppola M. Vaginal bleeding in the first 20 weeks of pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2003;21(3):667–77.
22. Ireland LD, Gatter M, Chen A. First-trimester medical abortion versus surgical abortion: a comparison of efficacy and complications. *Contraception*. 2014;90(3):304.
23. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: Expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *British Medical Journal*. 2006 May 27;332(7552):1235–8.
24. Luise C, Jeremy K, May C, Costello G, Collins WP, Bourne TH. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ*. 2002;324(7342):873–5.
25. Chen BA, Creinin MD. Contemporary Management of Early Pregnancy Failure. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007;50(1):67–88.
26. Ghosh J, Papadopoulou A, Devall AJ, Jeffery HC, Beeson LE, Do V, et al. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.

27. el-Refaey H, Hinshaw K, Henshaw R, Smith N, Templeton A. Medical management of missed abortion and anembryonic pregnancy. *BMJ*. 1992;305(6866):1399.
28. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. Vol. 99, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. John Wiley and Sons Ltd; 2007.
29. Ngoc NTN, Blum J, Westheimer E, Quan TT V, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004;87(2):138–42.
30. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;
31. Stockheim D, Machtinger R, Wisner A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertility and Sterility*. 2006;86(4):956–60.
32. Blohm F, Fridén BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(8):1090–5.
33. Kovavisarath E, Sathapanachai U. Intravaginal 400 µg misoprostol for pregnancy termination in cases of blighted ovum: a randomised controlled trial. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002;42(2):161–3.
34. Bagratee JS. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction*. 2004;19(2):266–71.
35. Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gómez Ponce de León R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007 Dec 25;99(S2):S182–5.
36. Davis AR, Hendlish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, Gilles JM, et al. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Jan 1;196(1):31.e1-31.e7.
37. Bettencourt-Silva B, Rego MT, Miranda C, Cunha AI, Brás F, Lopes-Guerra C, et al. The role of mifepristone on first trimester miscarriage treatment – A double-blind randomized controlled trial – MiFirsT. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2023 Oct 1;289:145–51.
38. Hertig AT, Livingstone RG. Spontaneous, Threatened and Habitual Abortion: Their Pathogenesis and Treatment. *New England Journal of Medicine*. 1944;230(26):797–806.
39. Ansari A, Abbas S. Manual vacuum aspiration (MVA) — A safe option for evacuation of first trimester miscarriage in cardiac patients. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2017;67(6):948–50.
40. Milingos DS, Mathur M, Smith NC, Ashok PW. Manual vacuum aspiration: a safe alternative for the surgical management of early pregnancy loss. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(9):1268–71.
41. Farooq F, Javed L, Mumtaz A, Naveed N. Comparison of manual vacuum aspiration, and dilatation and curettage in the treatment of early pregnancy failure. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2011;23(3):28–31.
42. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: A meta-analysis. Vol. 105, *Obstetrics and Gynecology*. *Obstet Gynecol*; 2005. p. 1104–13.
43. Nanda K, Lopez LM, Grimes DA, Pelligia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Mar 14;2012(3).
44. Al Wattar BH, Murugesu N, Tobias A, Zamora J, Khan KS. Management of first-trimester miscarriage: A systematic review and network meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019;25(3):362–74.
45. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet*.

- 1995;345(8942):84–5.
46. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005 Apr;45(2):122–7.
 47. Chipchase J, James D. Randomised trial of expectant versus surgical management of spontaneous miscarriage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1997;104(7):840–1.
 48. Al-Ma’ani W, Solomayer EF, Hammadeh M. Expectant versus surgical management of first-trimester miscarriage: A randomised controlled study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;289(5):1011–5.
 49. Wieringa-De Waard M, Vos J, Bonsel GJ, Bindels PJE, Ankum WM. Management of miscarriage: A randomized controlled trial of expectant management versus surgical evacuation. *Human Reproduction*. 2002;17(9):2445–50.
 50. National Institute of Excellence in Care. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NG154). 2019.
 51. Sajjan R, Pulikkathodi M, Vahab A, Kunjitty VM, Imrana HS. Expectant versus surgical management of early pregnancy miscarriages - A prospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(10):QC06–9.
 52. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jan 31;2017(1).
 53. Cubo Nava A, Soto Pino ZM, Haro Pérez AM, Hernández Hernández ME, Doyague Sánchez MJ, Sayagués Manzano JM, et al. Medical versus surgical treatment of first trimester spontaneous abortion: A cost-minimization analysis. Laganà AS, editor. *PLoS ONE*. 2019 Jan 1;14(1):e0210449.
 54. Macnaughton H, Nothnagle M, Early J. Mifepristone and Misoprostol for Early Pregnancy Loss and Medication Abortion. *American Family Physician*. 2021;103(8).
 55. Lofthouse M. Misoprostol is an acceptable alternative to surgical management for early pregnancy failure. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2005 Nov;1(1):11–11.
 56. Hollander D. Early Pregnancy Failure: Misoprostol May Be Good Alternative to Surgery. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2006;38:168–9.
 57. Butt TA, Iqbal A, Saeed M, Ousuf IY, Murtaza A. Outcomes of manual vacuum aspiration versus dilatation and curettage in first trimester miscarriages. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2018;12(2):611–3.
 58. Graziosi GCM, van der Steeg JW, Reuwer PHW, Drogtop AP, Bruinse HW, Mol BWJ. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Human Reproduction*. 2005 Apr 1;20(4):1067–71.
 59. Van Den Berg J, Hamel CC, Snijders MP, Coppus SF, Vandenbussche FP. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for uterine evacuation after early pregnancy failure: Study protocol for a randomized double blinded placebo-controlled comparison (Triple M Trial). *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(1):1–9.
 60. Hamel CC, Snijders MPLM, Coppus SFPJ, Vandenbussche FPHA, Braat DDM, Adang EMM. Economic evaluation of a randomized controlled trial comparing mifepristone and misoprostol with misoprostol alone in the treatment of early pregnancy loss. Gebhardt S, editor. *PLOS ONE*. 2022 Feb 9;17(2):e0262894.
 61. Do AC, Neher JO, Safranek S. Misoprostol Dosing for First-Trimester Abortion. *American Family Physician*. 2020;102(5):4–5.
 62. Shaamash AH, Khlifah EA, Esmail AM, Abdelmonem SG. Home-Based Extended Low-Dose Oral Misoprostol in Management of First-Trimester Pregnancy Loss in Low-Resource Communities: A Randomized Trial. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019;69(6):501–8.
 63. Chen MJ, Creinin MD. Mifepristone With Buccal Misoprostol for Medical Abortion. Vol. 126, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 12–21.
 64. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone

- pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2161–70.
65. Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, Hardy P, Cheed V, Sun Y, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10253):770–8.
 66. Verkuyl DA, Crowther CA. Suction v. conventional curettage in incomplete abortion. A randomised controlled trial. *South African Medical Journal*. 1993 Jul;83(1):13–5.
 67. Sekiguchi A, Ikeda T, Okamura K, Nakai A. Safety of induced abortions at less than 12 weeks of pregnancy in Japan. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015 Apr 1;129(1):54–7.
 68. Wen J, Cai QY, Deng F, Li YP. Manual versus electric vacuum aspiration for first-trimester abortion: A systematic review. Vol. 115, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008. p. 5–13.
 69. Goldberg AB, Dean G, Kang MS, Youssof S, Darney PD. Manual versus electric vacuum aspiration for early first-trimester abortion: A controlled study of complication rates. *Obstetrics and Gynecology*. 2004 Jan;103(1):101–7.