

EFICACIA DEL MISOPROSTOL COMO TRATAMIENTO EN ABORTOS MENORES A 12 SEMANAS, HOSPITAL MATERNO INFANTIL MAYO-JULIO 2019

EFFECTIVENESS OF MISOPROSTOL AS A TREATMENT IN ABORTIONS LESS THAN 12 WEEKS, MATERNO INFANTIL HOSPITAL MAY-JULY 2019

Martínez-Rodas O¹, Gonzales G², Carrasco D², Parodi K^{2,3}

1. Medico residente de tercer año en Ginecología y Obstetricia
2. Medico especialista en Ginecología y Obstetra
3. Sub Especialidad en Medicina Materno Fetal



RESUMEN

Objetivo: El objetivo fue demostrar la eficacia del uso de misoprostol para el tratamiento de abortos menores a 12 semanas de gestación en pacientes atendidas en la sala de emergencia de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa Honduras, Mayo -Julio del año 2019. **Material y métodos:** Mediante un estudio descriptivo transversal, prospectivo, en una muestra de 155 pacientes a través de un muestreo probabilístico por conveniencia y empleando una encuesta estructurada. **Resultados:** La edad promedio materna que presentó mayor casos de aborto fue de 24 años, siendo 18-29 el grupo etario más afectado 73.55%. En los antecedentes gineco-obstétricos identificados prevalecieron las primigestas, primíparas y sin historia de abortos; mientras que los antecedentes patológicos como trastornos hipertensivos, tiroideos, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades inmunológicas no resultaron ser significativos. **Conclusión:** El uso del misoprostol en abortos del primer trimestre es efectivo; sus efectos secundarios no producen complicaciones significativas y son tolerables; siendo la primera dosis la más efectiva y transcurriendo un día posterior a su administración para la expulsión completa del producto.

Palabras clave: Control prenatal, Edad gestacional, Misoprostol, Aborto incompleto

Financiamiento

Autofinanciado

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Proceso editorial

Recibido: 15 de Enero del 2020

Aprobado: 31 de Marzo del 2020

Correspondencia

Oscar Martinez Rodas
orodas23@hotmail.com

Cita bibliográfica

Martínez-Rodas OR, Gonzales G, Carrasco D, Parodi K. Eficacia del misoprostol como tratamiento en abortos menores a 12 semanas en un Hospital Materno Infantil de Honduras, 2019. Revista Internacional de Salud Materno Fetal. 2020; 5(1): 11 - 17.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the efficacy of the use of misoprostol for the treatment of abortions less than 12 weeks of gestation in patients attended in the emergency room of Gynecology and Obstetrics of the Maternal and Child Hospital, Tegucigalpa Honduras, May -July of the year 2019. **Material and methods:** Through a descriptive, cross-sectional, prospective study in a sample of 155 patients through a probabilistic sampling for convenience and using a structured survey. **Results:** The average maternal age in which there were more cases of abortion was 24 years, being 18 to 29 the age group most affected 73.55%, 86.45% came from urban areas. In the identified obstetric-gynecological antecedents primiparous, primiparous and without a history of abortions prevailed, whereas the pathological antecedents such as hypertensive, thyroid disorders, type 2 diabetes mellitus and immunological diseases were not significant. **Conclusion:** The use of misoprostol in first trimester abortions is effective; its side effects do not produce significant complications, and are tolerable; the first dose being the most effective and lasting one day after its administration for the complete expulsion of the product.

Keywords: Prenatal control, Gestational age, Misoprostol, Incomplete abortion

INTRODUCCIÓN

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

En Europa y Asia la mayoría de los abortos (91,4%) ocurrieron en pacientes con ≤ 13 semanas de gestación el 7,3% ocurrió en 14-20 semanas de gestación, y el 1,4% se realizaron en ≥ 21 semanas de gestación. En Estados Unidos en 2011, se registraron 730.322 abortos legales inducidos. La tasa de aborto fue de 13,9 abortos por cada 1.000 mujeres de entre 15 a 44 años y la proporción de aborto era 219 abortos por cada 1.000 nacidos vivos. El grupo de mujeres con edad comprendida entre los 20 años represento el grupo mayoritario de abortos en el 2011. América del Norte el aborto representa el 57% dentro de las edades de 20 - 29 años. En comparación entre estos continentes se observa la proporción fue en edades de 30 a 39% con mayor porcentaje en Europa especialmente en Europa Sur con el 40% y Europa Este con el 37 en mujeres con 30 años. ²

Honduras es uno de los 4 países de la región que prohíbe totalmente el aborto. El artículo 126 del actual Código Penal lo define como "la muerte de un ser humano en cualquier momento del embarazo o durante el parto" y sanciona con reclusión (a) de 3 a 6 años a la mujer que intencionalmente consienta que le causen un aborto, (b) de 6 a 8 años a quien lo cause sin el consentimiento de la madre y sin emplear violencia o intimidación, y (c) de 8 a 10 años a quien lo cause empleando violencia, intimidación o engaño. Pese a esta prohibición absoluta y al subregistro o inexistencia de estadísticas fiables, por años el aborto ha constituido la segunda causa de egresos hospitalarios en Honduras, después del parto. Se estima que solo en 2013 egresaron de los hospitales públicos y del Instituto Hondureño de Seguridad Social 13,692 mujeres con diagnóstico de aborto. ³

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, produce contracciones miométriales al interactuar con receptores específicos en las células miométriales. Esta

interacción produce una cascada de sucesos, que incluye cambios en la concentración de calcio y ello inicia la contracción muscular. La efectividad del misoprostol en la inducción del aborto temprano es superior al 90 %. Su bajo costo, termo seguridad y escasos requerimientos para su almacenamiento lo convierten en el método de elección en los países en vías de desarrollo. ⁴

Debido a la alta incidencia de abortos que se presentan en los hospitales de nuestro país y a los elevados costos que conllevan la hospitalización de las pacientes para realizar procedimientos como AMEU (Aspiración Manual Endouterina) y LUI (Legrado Uterino Instrumentado) el presente estudio tiene como objetivo demostrar la eficacia del uso de misoprostol para el tratamiento de abortos menores a 12 semanas de gestación en pacientes atendidas en la sala de emergencia de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa Honduras, en los meses de Mayo -Julio del año 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal prospectivo en el cual se usó como universo a pacientes atendidas en la emergencia de Ginecología y Obstetricia que presentan abortos menores a 12 semanas de gestación (1030 abortos atendidos en Emergencia en el año 2018). Con una muestra de 155 pacientes. El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia, se obtuvieron los datos a través de una encuesta estructurada con preguntas abiertas y cerradas. Las variables estudiadas fueron: Características sociodemográficas, antecedentes obstétricos y patológicos, dosis necesaria, tiempo de efectividad, efectos secundarios y complicaciones del uso del misoprostol y la prevalencia de abortos.

Después del proceso de levantamiento de la información, fue digitalizada en una base de datos electrónica en el programa estadístico EpiInfo versión 7. Al culminar dicho proceso, se realizó un análisis de la información en el mismo software para generar un reporte estadístico compuesto por tablas de frecuencia, cruces bivariados así como generar estadística descriptiva.

Respetando el derecho de los participantes en la investigación a proteger su rectitud, se empleó un consentimiento informado.

RESULTADOS

Se entrevistaron 155 mujeres en la emergencia del Hospital Materno Infantil que participaron en el estudio, la media de edad fue 24.98 (D.S:5.83) y la mediana 25 (rango 15-44). El nivel educativo más reportado fue secundario 142 (91.61%), seguido por primaria 6.45%. El estado civil más frecuente fue unión libre 70.32%, luego de soltera 22.58%. Procedencia las más común fue Urbana 86.45%. La cantidad de mujeres con abortos menores de 8 semanas de gestación fueron 64.52%, de 8 a 12 semanas fue 35.48%. (Tabla 1)

Tabla 1. Datos sociodemográficos

	n	%
Edad		
< 18 años	13	8.39
18 a 30 años	114	73.55
> 30 años	28	18.10
Nivel educativo		
Analfabeta	1	0.65
Primaria	10	6.45
Secundaria	142	91.61
Superior (Universidad)	2	1.29
Estado civil		
Casada	11	7.10
Soltera	35	22.58
Unión libre	109	70.32
Procedencia		
Rural	21	13.55
Urbana	134	86.45
Semana de gestación		
Abortos <8 SG	100	64.52
Abortos 8 -12 SG	55	35.48
Total	155	100

SG: Semanas de gestación

En los antecedentes obstétricos la mayoría de las mujeres presentaron como antecedente 1 o más partos que represento el 68.87% y el 36.13% fueron pacientes en quienes el aborto represento su primer embarazo. La mayoría de las mujeres no presentaron abortos previos que fueron el 87.10%, y solo el 12.90 % tenían como antecedentes 1 o más abortos. Del total de pacientes encuestadas el 5.17% presento algún tipo de antecedente patológico correspondiendo a 1.95 % trastornos hipertensivos, 1.29% trastornos tiroideos, 1,29% enfermedades inmunológicas específicamente síndrome

de anticuerpos antifosfolípidos, y 0.65% diabetes mellitus tipo 2. Solo un 1.94% del total de encuestadas afirmo hábitos tóxicos, 1.29% tabaquismo y un 0.65% alcoholismo. (Tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes obstétricos, patológicos y hábitos tóxicos

	n	%
Partos		
Nulíparas	56	36.13
1 o más partos	99	63.87
Abortos		
0	135	87.10
>1	20	12.90
Antecedentes patológicos (n=8)		
Trastornos hipertensivos	3	1.94
Trastornos tiroideos	2	1.29
Diabetes mellitus	1	0.65
Enfermedades inmunológicas	2	1.29
Hábitos tóxicos		
Tabaquismo	2	1.29
Alcoholismo	1	0.65

El tipo de aborto que fue más frecuente, el incompleto en un 54.84%, luego le sigue el huevo anembrionado, con un 21.94%. (Tabla 3)

Tabla 3. Tipos de abortos en mujeres con aborto

	n	%
Aborto diferido	13	8.39
Huevo anembrionado	34	21.94
Huevo muerto retenido	23	14.84
Incompleto	85	54.84
Total	155	100.00

La cantidad de dosis de misoprostol para la expulsión completa del aborto la más frecuente fue 1 dosis 40.0%, luego 2 dosis 37.42% y solo un 22.58% 3 dosis. En cuanto al tiempo transcurrido de expulsión completa del aborto después de una dosis la mayoría fue de 1 día en un 35%, después de la segunda dosis 3 días en un 45.61% y después de la tercera dosis, 3 días en un 64%. Los efectos secundarios por el uso de misoprostol la mayoría de las mujeres presentaron nauseas en un 86.45%, le sigue vómitos con 36.13% y fiebre 23.87%. Del total de pacientes encuestadas solo el 10.32% presento algún tipo de complicación siendo la más frecuente fallo del método en un 7.74% seguido de hemorragia en un 2.58%. El

El procedimiento que más se realizó después de una complicación fue AMEU 87.50% (n=14) y solamente 12.50% (n=2) se les realizó LUI (Legrado Uterino Instrumentado). La percepción de la eficacia del uso de misoprostol en la mayoría de las pacientes fue buena en un 51.61%, regular en 27.74% y muy pocas pensaron en mala solo el 10.32%. (Tabla 4)

Tabla 4. Uso de misoprostol en mujeres con aborto

	n	%
Número de dosis de misoprostol		
1 dosis	62	40.00
2 dosis	58	37.42
3 dosis	35	22.58
Tiempo transcurrido de expulsión completa después de la primera dosis		
1 día	21	35.00
2 días	13	21.67
3 días	20	33.33
4 días	2	3.33
5 días	4	6.67
Tiempo transcurrido de la expulsión completa después de la segunda dosis		
1 día	2	3.51
2 días	10	17.54
3 días	26	45.61
5 días	19	33.33
Tiempo transcurrido de expulsión completa después de la tercera dosis		
3 días	16	64.00
4 días	1	4.00
5 días	8	32.00
Efectos secundarios		
Nauseas	134	86.45
Vómitos	56	36.13
Fiebre	37	23.87
Diarrea	18	11.61
Ninguno	19	12.26
Complicaciones (n=16)		
Fallo del método	12	7.74
Hemorragia	4	2.58
Si presentó complicación, qué procedimiento se realizó		
AMEU	14	87.50
LUI	2	12.50
Percepción del uso de misoprostol		
Buena	80	51.61
Mala	16	10.32
Muy buena	16	10.32
Regular	43	27.74
Total	155	100

Según el rango de edad y el tipo de aborto que presentaron las mujeres atendidas en la emergencia del hospital materno infantil, el rango de 18 años a 29 fueron las que más presentaron abortos incompletos (38.71%), y fue el rango de edad donde presentaron más abortos (73.55%). (Tabla 5).

En relación con el tipo de aborto y la cantidad de dosis del misoprostol en el aborto incompleto solo se usó una dosis en un 38.71%, en el huevo anembrionado el número de dosis que más se utilizó fueron 2 dosis en un 14.19%, y en todos los abortos diferidos ocuparon 3 dosis (8.39%). (Tabla 6)

DISCUSIÓN

La pérdida del embarazo durante el primer trimestre es la complicación más frecuente de la gestación, de modo que un porcentaje no despreciable de mujeres sufrirán algún tipo de aborto a lo largo de su vida reproductiva. En la presente investigación la edad promedio materna en la que se presentó mayor número de casos de aborto fue de 24 años, similar a lo reportado por Pérez et al (2016), cuya edad promedio reportada fue de 24 más o menos 7 años. En relación a los grupos etarios se encontró que el más frecuentemente afectado fue el de 18 a 29 con 73.55%, similar a lo que reportó Pérez et al (2016) en el que fue el de 20 a 30 años de edad con un 42.0%. La edad materna es un factor de riesgo significativo para el aborto recurrente, el cual aumenta conforme lo hace la edad. Esto ocurre debido a un incremento en los conceptos anormales cromosómicamente probablemente como resultado de ovocitos de mala calidad y un declive en la función uterina y ovárica. Según estos autores antes de los 30 años el riesgo es relativamente bajo (7-15%), sin embargo el presente estudio muestra resultados disímiles¹

En relación al estado civil en el presente estudio predominaron las mujeres en unión libre en un 70.32 % a diferencia de lo reportado por Reyes et al (2011) que en su mayoría eran solteras, y similar a lo reportado por Farías & Carbajal(2010) donde el estado civil con mayor frecuencia fue unión libre, representando 42.4% de los casos.^{4,5}

La edad gestacional más frecuente fue menor de 8 semanas, representando el 64.52% de la muestra estudiada similar a lo reportado por Pérez (2016) quien identificó en su estudio que la edad más frecuente fue de 1 a 8 semanas de gestación (50.0%), y en discrepancia de lo reportado por

Tabla 5. Rango de edad y tipo de aborto

	Tipo de aborto				Total
	Aborto diferido	Huevo anembrionado	Huevo muerto retenido	Incompleto	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Edad					
< 18 años	1 (0.65)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.74)	13 (8.39)
18 a 29 años	11 (7.10)	25 (16.13)	18 (11.61)	60 (38.71)	114 (73.55)
> 29 años	1 (0.65)	9 (5.80)	5 (3.23)	13 (8.39)	28 (18.07)
Total	13 (8.40)	34 (21.93)	23 (14.84)	85 (54.84)	155 (100.0)

Tabla 6. Tipo de aborto y la cantidad de dosis de misoprostol

	Tratamiento con Misoprostol, ciclos 800 mcg, intervalos de 5 días entre cada ciclo			
	1 dosis	2 dosis	3 dosis	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tipo de aborto				
Aborto diferido	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (8.39)	13 (8.39)
Huevo anembrionado	1 (0.65)	22 (14.19)	11 (7.10)	34 (21.94)
Huevo muerto retenido	1 (0.65)	12 (7.74)	9 (5.81)	22 (14.20)
Incompleto	60 (38.7)	24 (15.48)	2 (1.29)	86 (55.48)
Total	62 (40.0)	58 (37.41)	35 (22.59)	155 (100.0)

Farías & Carbajal (2010) quienes encontraron que la edad gestacional fue de 9-12 semanas en 41% de los casos seguido de 1-8 semanas con 34,8%.^{1,5}

Dentro de los antecedentes gineco-obstétricos se encontró mayor prevalencia como antecedente 1 o más partos que represento el (68.87%) y el (36.13%) fueron pacientes en quienes el aborto represento su primer embarazo similar al estudio realizado por Farías & Carbajal(2010) donde predominaron las multigestas (más de dos embarazos) representado por 61.8%. La mayoría de las mujeres que participaron en el estudio no presentaron abortos previos 135 (87.10%), a diferencia de lo reportado por Farías & Carbajal(2010) donde 73 pacientes tuvieron abortos previos.⁵

Como antecedentes patológicos solamente el 1.94% presentaron trastornos hipertensivos, 1.29% presento trastornos tiroideos (hipotiroidismo), 0.65% presento como antecedente diabetes mellitus tipo 2 y 1.29% enfermedades inmunológicas. Según Ávila & Gutiérrez (2017) tanto el hiper como el hipotiroidismo se han asociado con menores tasas de concepción y mayores tasas de aborto. Llave et al(2017) explica que existe

cierta controversia sobre si la Diabetes Mellitus es causa de aborto espontáneo; además explican que en estudios multicéntricos se ha encontrado que las mujeres con elevación de las concentraciones de glucosa y de hemoglobina glicosilada tienen un mayor riesgo de aborto que las que mantienen un buen control metabólico.^{6,7}

En los hábitos tóxicos solo un 1.29% afirmo fumar y 0.65% afirmo alcoholismo. Según Llave et al(2017) el tabaco se ha asociado con un alto riesgo de aborto euploide con independencia de la edad materna y de la ingestión de alcohol. El tabaquismo materno aumentaría el riesgo de aborto a través de favorecer la quimiotaxis de neutrófilos que secretan elastasa.⁷

Respecto a la clasificación o tipo de aborto el más recurrente fue el incompleto 54.84% y el menor fue el aborto diferido en un 8.39%. Valores similares reportan Farías & Carbajal (2010) 59.2% para aborto incompleto, en cuanto al de menor frecuencia resulto ser el aborto séptico 1.4%, existiendo discordancia con el presente estudio.⁵

El misoprostol, es un análogo sintético de la prostaglandina E1. El cual se ha convertido en un medicamento importante en la práctica gineco-obstétrica en los últimos años debido a su acción uterotónica y su capacidad para madurar el cuello cervical, mediante la presencia de contracciones uterinas por aumento de la entrada de calcio a la fibra muscular lo que favorece la aparición de puentes intercelulares.⁸

En cuanto a la dosis (ciclos de 800 mcg) de misoprostol administrada para la expulsión del producto, la más frecuente fue 1 dosis (40.0%), seguido de 2 dosis (37.42%). El tiempo transcurrido de expulsión completa después de la primera dosis más frecuente fue de 1 día (35.0%) y de la segunda dosis fue 3 días (45.61%). Rojas et al (2008), plantean que el 78,3 % de las adolescentes estudiadas expulsan el contenido de su útero tras la administración de la segunda dosis de misoprostol, en aproximadamente 16 h, luego del inicio de la intervención. Mientras que otros autores afirman que se produce un aborto completo en el 86 % de los casos luego de las primeras tres dosis del fármaco (Serrano & Concepción, 2014).^{9,10}

En cuanto a la relación entre tipo de aborto y cantidad de dosis de misoprostol para su tratamiento se identificó que para el aborto incompleto solo se administró 1 dosis en el 38.71% de los casos, mientras que para el huevo anembrionado la dosis que más se administró fueron 2 (14.19%), y en todos los abortos diferidos fue necesario administrar 3 dosis (8.39%).

De acuerdo a los efectos secundarios por el uso de misoprostol la mayoría de las mujeres presentaron náuseas (86.45%), seguido de vómitos (36.13%) y fiebre (23.87%). Los efectos secundarios que refirieron estas pacientes fueron los mismos descritos en el uso del medicamento. Al igual que los mencionados por Rojas et al (2008) en su estudio donde señala que los efectos secundarios del medicamento más significativos fueron el sangrado (42%) y dolor (38.4%), también presentaron fiebre, vómitos, diarreas, escalofríos, temblores, cefalea, pero no existieron complicaciones en ninguna de ellas.⁹

No se presentaron complicaciones significativas más que fallo de método (7.74%) y hemorragia en menor porcentaje (2.58%). El procedimiento que más se utilizó por complicaciones fue AMEU (87.50%). Resultados similares reportó Pérez et al (2016) en su estudio donde el legrado uterino fue el más común con 97%; de los casos.¹

La percepción con respecto a la eficacia del misoprostol fue buena 51.61%, sin embargo el 10.32 % de las participantes en el estudio refirieron una mala percepción 10.32%.

CONCLUSIONES

El uso del misoprostol resultó ser un método seguro, efectivo y confiable como alternativa para el manejo de abortos incompleto y huevo anembrionado en el primer trimestre, siempre y cuando se use con adecuado juicio clínico y a indicaciones pertinentes.

La edad materna promedio que presentó mayor incidencia de abortos fue de 24 años, siendo el grupo etario 18-29 años el más afectado, la edad materna es un factor de riesgo significativo para el aborto, aumentando conforme lo hace la edad. La población estudiada muestra riesgo relativamente bajo (7-15%) según la literatura.

El uso del misoprostol en abortos del primer trimestre es efectivo; sus efectos secundarios no producen complicaciones significativas, y son tolerables; siendo la primera dosis la más efectiva y transcurriendo un día posterior a su administración para la expulsión completa del producto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez E, Godoy D, Quiroz D, Quiroz D, Tovar C, Romero A, Brito N. Aspectos clínico-epidemiológicos del aborto en un hospital de Upata. Estado Bolívar-Venezuela. Rev Biomed. 2016; 27(1), 3-9.
2. Rivero, MJ, Pintado SV. Frecuencia y factores de riesgo de aborto en mujeres de 20 a 40 años en el Hospital Mariana de Jesus durante el periodo de enero y febrero del 2017. TESIS pregrado. Guayaquil, Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. 2017.
3. Mejía JA. Aborto: Entre la autonomía de las mujeres y el delito. Revista Justicia. 2017; 19(1).
4. Reyes M, Merencio N, Rodríguez JR, Soria S. Aspectos clínicos y epidemiológicos del aborto inducido en pacientes del área de salud de Mayarí. Correo científico médico de Holguín. 2011; 15(3).
5. Farias GJ, Carbajal FA. Aspectos Epidemiológicos y Clínicos del Aborto en el Benemerito Hospital General Juan Mariá de Salatierra de La Paz, Baja California Sur en el Periodo de 2007-2008. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2010; 27(2): 119-121.
6. Ávila S, Gutiérrez J. Aborto Ocurrente. Medicina Legal de Costa Rica. 2017; 34(1).
7. Llave O, Rocha L, Villca, C, Flores P. El aborto y algunas consideraciones. Archivos Bolivianos de Medicina. 2017; 27(95): 48-5.
8. Micoltas LD. Eficacia y seguridad del misoprostol intravaginal previo al legrado instrumental en el aborto diferido e incompleto. Hospital Provincial Docente de Riobamba 2010. TESIS de grado. Riobamba, Ecuador. 2010.
9. Rojas P, Ayo P, Fernández AJ, Sotolongo I, Hernández J, Najarro A. Efectividad del misoprostol para el aborto en el primer trimestre del embarazo en adolescentes. Medisur. 2008; 6(1).
10. Serrano A, Concepción L. Misoprostol en la inducción del aborto temprano. Correo científico médico. 2014;18(4): 700-708