

17a Reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre Selección y Uso de Medicinas Esenciales

Ginebra, 2009

PROPUESTA PARA LA INCLUSIÓN DEL MISOPROSTOL EN LA LISTA MODELO DE LA OMS DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

Presentada a nombre de:

Gynuity Health Projects, NY, Estados Unidos

Jennifer Blum, MPH

Asociada Senior de Programa

Gynuity Health Projects

15 East 26th Street, Suite 801

New York, NY 10010

Tel: (1) 212-448-1230

Fax: (1) 212-448-1260

jblum@gynuity.org

Yael Swica, MD, MPH

Asociada Médica Senior

Gynuity Health Projects

15 East 26th Street, Suite 801

New York, NY 10010

Tel: (1) 212-448-1230

Fax: (1) 212-448-1260

yswica@gynuity.org

Índice

1. Resumen del enunciado de la propuesta de inclusión	2
2. Nombre del punto focal dentro de la OMS que presenta o apoya la solicitud	3
3. Nombre de la organización u organizaciones consultadas y/o que apoyan la solicitud	3
4. Nombre internacional del medicamento no registrado	3
5. Fórmula propuesta para inclusión, para uso pediátrico (si aplica) y para adultos	3
6. Disponibilidad y fuentes internacionales, de ser posible fabricantes	3
7. Especificar si se solicita la inclusión como medicina individual o como ejemplo de grupo terapéutico	3
8. Información que sustenta la relevancia del medicamento en salud pública	4
9. Detalles del tratamiento	6
10. Resumen de efectividad comparativa en varios escenarios clínicos	8
11. Resumen de evidencias comparativas sobre el perfil de seguridad	13
12. Resumen de datos comparativos disponibles sobre costo y costo-efectividad del misoprostol dentro de la clase farmacológica o grupo terapéutico	16
13. Resumen del estado normativo del misoprostol	17
14. Disponibilidad de estándares farmacopeicos	17
15. Texto propuesto (nuevo/adaptado) para el Formulario Modelo de la OMS	18
16. Referencias (en orden numérico)	19
17. Apéndice 1	22

1. Resumen del enunciado de la propuesta de inclusión

Con base en las evidencias de las que se dispone actualmente, que incluyen distintos lineamientos y numerosos ensayos clínico aleatorizados y comparativos sobre el uso del misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto y el aborto espontáneo, proponemos que se incluya el misoprostol en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para las indicaciones antes mencionadas. Cabe hacer notar que el misoprostol ya se incluyó en la 14ª y 15ª ediciones de la **Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (sección 22.1, oxitócicos)** por su eficacia y seguridad comprobadas para el aborto con medicamentos y en la inducción del parto.

El tratamiento con misoprostol para el aborto incompleto podría revolucionar la atención médica de alrededor de 15% de mujeres que presentan abortos espontáneos a escala mundial y finalmente contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad maternas asociadas a las deficiencias en la ejecución de la evacuación quirúrgica. Los proveedores de salud de muchos países ya utilizan el medicamento como parte de su práctica estándar para la evacuación uterina y por ende, añadirlo para el tratamiento del aborto incompleto a la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales mejoraría el acceso al misoprostol en escenarios de bajos recursos, donde probablemente redunde en mayores beneficios para mujeres y proveedores. El tratamiento con misoprostol para el aborto incompleto resultaría útil en particular en lugares donde los procedimientos quirúrgicos estándar, como el legrado instrumental (LUI) y la aspiración manual endouterina (AMEU), no se encuentran disponibles y/o no resultan viables. Si bien cada método tiene ventajas y desventajas, elegir alguno de ellos implica evaluar sus costos de oportunidad: la AMEU puede ser más efectiva pero requiere proveedores calificados y capacitados en el uso de técnicas quirúrgicas, así como instrumental estéril e instalaciones bien equipadas. La evacuación quirúrgica, por su parte, conlleva el riesgo de perforación uterina, trauma cervical e infección. Finalmente, la efectividad del tratamiento con misoprostol podría ser un poco menor y la evacuación más prolongada, pero resulta menos costoso para el sistema de salud y más accesible para mujeres que viven lejos de centros de salud con instalaciones adecuadas y proveedores calificados. Los autores de una reseña Cochrane que comparaba el manejo expectante con el manejo quirúrgico explicaron claramente la posibilidad de tratar el aborto incompleto con misoprostol al establecer que el manejo con medicamentos ofrece otra opción a las mujeres que experimentan un aborto espontáneo, quienes antes de la introducción del misoprostol para esa indicación habían tenido que “elegir entre operarse o no hacer nada”.¹

La propuesta de inclusión del misoprostol se basa en las consideraciones y evidencias presentadas a continuación:

1. El aborto incompleto contribuye de manera desproporcionada a la morbilidad y mortalidad maternas en muchos países en vías de desarrollo.
2. El misoprostol es efectivo. Más de una docena de ensayos aleatorizados o comparativos demostraron que la tasa de éxito del misoprostol es del 71-100% cuando se le utiliza para el tratamiento del aborto incompleto y del aborto espontáneo (ver Cuadro 1).
3. El misoprostol es seguro. Se han publicado más de 600 estudios sobre el uso del misoprostol en ginecología y obstetricia en los que han participado más de 90

- mil mujeres.
4. La evacuación uterina con misoprostol constituye una alternativa al tratamiento quirúrgico, que en muchos escenarios de bajos recursos no se encuentra disponible o se asocia a un porcentaje significativo de morbilidad.
 5. El misoprostol es barato y por ello constituye una opción terapéutica de bajo costo pero segura y eficaz para el tratamiento de esos frecuentes padecimientos obstétricos.

2. Nombre del punto focal dentro de la OMS que presenta o apoya la solicitud

Dra. Catherine d'Arcangues, Departamento de Salud Reproductiva e Investigación (RHR)

3. Nombre de la organización u organizaciones consultadas y/o que apoyan la solicitud

Gynuity Health Projects

4. Nombre internacional del medicamento no registrado

Misoprostol

5. Fórmula propuesta para inclusión, para uso pediátrico (si aplica) y para adultos

Tableta oral de 200 microgramos

Tabletas orales de 100 microgramos

6. Disponibilidad y fuentes internacionales, de ser posible fabricantes

El misoprostol se consigue ampliamente en todo el mundo y durante varios años se le ha podido obtener también en su presentación genérica. En los Estados Unidos se otorgó la primera patente a Searle (hoy Pfizer) para la comercialización de Cytotec®, que sigue siendo la tableta de misoprostol de mayor distribución. La patente del misoprostol caducó en dicho país hace varios años. Como se muestra en el Apéndice 1, actualmente se comercializan en el mundo más de 24 productos de misoprostol; la lista presentada en esa sección no es exhaustiva y periódicamente surgen nuevos productos.

7. Especificar si se solicita la inclusión como medicina individual o como ejemplo de grupo terapéutico

Solicitamos que se liste el misoprostol como medicamento individual de múltiples usos terapéuticos en ginecología y obstetricia. El misoprostol ya se incluyó en la 14ª y 15ª ediciones de la **Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (sección 22.1, oxitócicos)** por su eficacia y seguridad confirmadas para el aborto con medicamentos y la inducción del parto.

8. Información que sustenta la relevancia del medicamento en salud pública

8.1 Carga de enfermedad

La pérdida temprana del embarazo es uno de los padecimientos más comunes a escala mundial. Hasta un 15% de los embarazos confirmados terminan en aborto espontáneo y una de cada cuatro mujeres experimenta ese tipo de aborto en algún momento de su vida.¹ Asimismo, cada año alrededor de 46 millones de mujeres se someten a un aborto inducido en todo el mundo y en un número importante de esas mujeres no se completa la evacuación.²

Por otra parte, los abortos “inseguros” se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad debido en gran parte a que en un porcentaje significativo de esos procedimientos no se registra una evacuación uterina completa.³ Se calcula que el aborto incompleto ocasiona alrededor de 67 900 muertes maternas al año y que un número mucho mayor de mujeres experimenta graves episodios de morbilidad.⁴ La razón es que un aborto inseguro se presenta más comúnmente en escenarios donde existen leyes de aborto restrictivas o donde la falta de recursos orilla a las mujeres a la autoinducción o a solicitar el servicio a profesionales menos calificados. El aborto inseguro se concentra desproporcionadamente en países de bajos recursos y constituye un importante problema de salud pública.

8.2 Tratamiento del aborto incompleto

Algunos estudios han indicado que el manejo expectante es efectivo en la mayoría de los casos de aborto incompleto.⁵⁻⁷ Ese tipo de manejo consiste en “observar y esperar” pero puede no ser tan atractivo en escenarios de bajos recursos, donde las mujeres que presentan sangrado y dolor viven lejos del centro de salud y no tienen acceso a un medio de transporte confiable. Para ellas y los centros que las atienden, la necesidad de permanecer en el hospital para observación puede resultar un costoso inconveniente. Más aún, en todos los escenarios, las mujeres generalmente sienten ansiedad por completar el proceso de aborto de manera predecible y oportuna, para poder dejar atrás esa experiencia tan difícil desde el punto de vista físico y psicológico.

El tratamiento con misoprostol ofrece a mujeres y proveedores una alternativa muy aceptable al manejo quirúrgico y al expectante. Los estudios demuestran que las mujeres prefieren el misoprostol al invasivo tratamiento quirúrgico; se ha encontrado también que quienes presentan un aborto incompleto prefieren el tratamiento con misoprostol en vez de la cirugía, por la misma razón.⁸⁻¹⁰ Por consiguiente, ese método recibe cada día mayor atención por considerársele un medio de evacuación uterina fácil de usar, viable y de bajo costo que podría revolucionar el tratamiento del aborto incompleto.¹¹

Muchos investigadores han demostrado que sus propiedades uterotónicas y de maduración cervical hacen del misoprostol, análogo de la prostaglandina E1, un método de evacuación uterina seguro y muy efectivo en casos de aborto incompleto.^{10, 12-14} Su bajo costo y estabilidad a temperatura ambiente hacen del misoprostol el tratamiento ideal en lugares de bajos recursos. Ese método fácil de usar conlleva la posibilidad de mejorar en mucho el acceso de las mujeres a atención médica apropiada y eficaz en instalaciones de salud de

nivel secundario e incluso primario, que frecuentemente no cuentan con proveedores capacitados en técnicas quirúrgicas. Los posibles beneficios del uso del misoprostol para la provisión de servicios de salud en escenarios de bajos recursos y con carga excesiva de trabajo son enormes, porque el misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto puede aliviar la carga de los centros de atención terciaria y con ello reducir los costos en que incurren los sistemas de salud. Asimismo, el método podría reducir el volumen de trabajo de proveedores quirúrgicos calificados y la necesidad de contar con instalaciones y equipo para efectuar una intervención quirúrgica. Finalmente, datos recientes han revelado que el misoprostol, aunado a un examen vaginal para determinar si la apertura cervical se encuentra abierta, puede reemplazar enfoques terapéuticos más costosos que requieren del uso de ultrasonido, anestesia y evacuación quirúrgica.¹⁵

8.3 Evaluación del uso actual del misoprostol

En los Estados Unidos, el uso del misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto es actualmente la práctica clínica estándar de muchos proveedores. Existe gran interés en usar el misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto, mismo que dio lugar, en parte, a la realización de un estudio a gran escala patrocinado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos. Dicho estudio evaluó el misoprostol al compararlo con el manejo quirúrgico de la pérdida temprana del embarazo con el fin de orientar a los proveedores respecto de los esquemas apropiados para el manejo con medicamentos del aborto incompleto y del espontáneo.¹⁴

Muchos doctores europeos informan que también utilizan el misoprostol para el manejo del aborto incompleto. Por otra parte, los proveedores de países de bajos recursos también han empezado a enterarse de los beneficios de ese tratamiento y lo utilizan cada día más. Gran número de países están listos para incorporar el manejo con misoprostol a sus normas y reglamentos nacionales en materia de atención a la salud. Destaca entre ellos Madagascar, cuya secretaría de salud aprobó el uso de una dosis de 400 microgramos de misoprostol sublingual para el tratamiento del aborto incompleto en 2006 (Diop A, *comunicado personal*, 2008). A muchas otras naciones les gustaría incorporar el misoprostol a los servicios de atención del aborto incompleto y por tanto se beneficiarían de la inclusión del medicamento en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para el manejo de esa indicación.

8.4 Población objetivo

En escenarios de bajos recursos donde sólo unos cuantos centros de salud de nivel primario cuentan con equipo de ultrasonido, rara vez se diagnostica la muerte del embrión en etapas tempranas.¹⁶ Por el contrario, la mayoría de las mujeres se presenta con un aborto incompleto, es decir, con la apertura cervical abierta y sangrado vaginal y/o expulsión incompleta de los productos de la concepción. Las mujeres que experimentan un aborto espontáneo o inducido (frecuentemente resulta difícil o imposible desde el punto de vista clínico distinguir entre los dos) se ven obligadas a solicitar atención para ese problema. Las mujeres que se presentan con un aborto incompleto constituyen una gran parte del volumen de pacientes obstétricas de muchos escenarios de bajos recursos; representan, por ejemplo, el 39% de todas las admisiones a servicios ginecológicos de un hospital regional de

Tanzania de gran capacidad.¹⁰ Por tanto, encontrar un medio seguro, efectivo, aceptable y de precio accesible para el tratamiento del aborto incompleto es prioritario, en particular para clínicas y hospitales de lugares de bajos recursos.

Hasta hace poco la cirugía (el legrado instrumental [LUI]) era la única opción terapéutica disponible para el tratamiento del aborto incompleto. Esa opción fue reemplazada por la aspiración manual endouterina (AMEU), de igual efectividad pero más segura y de menor precio. Desafortunadamente, los escenarios de bajos recursos no siempre cuentan con la AMEU, porque requiere equipo y capacitación especiales. Más aún, con los métodos quirúrgicos han aumentado los riesgos asociados a la manipulación del útero con instrumental: trauma, infección, desgarros cervicales, perforación uterina, sangrado y reacciones a la anestesia, entre otros. En escenarios de bajos recursos, las mujeres con aborto espontáneo que corren mayor riesgo de infección son las que se someten a una evacuación uterina realizada con instrumental y no las mujeres en las que tarda en ocurrir la evacuación de los productos de la concepción.¹⁶

En muchos países de bajos recursos, las mujeres que viven lejos de centros de atención terciaria y secundaria carecen de acceso a proveedores capacitados en el uso de técnicas quirúrgicas que cuenten con el equipo necesario y por ello, la única opción terapéutica disponible es referirlas a otros niveles de atención, procedimiento que a menudo resulta costoso y problemático desde el punto de vista logístico. El método de evacuación uterina con misoprostol podría cerrar esa brecha en la prestación de servicios al aumentar el número de proveedores disponibles para efectuar el procedimiento.

9. Detalles del tratamiento

9.1 Esquema de dosificación^{11, 17, 18}

Se indica el uso de **dosis única de 600 microgramos de misoprostol oral** para el tratamiento del aborto incompleto en mujeres que presentan tamaño uterino menor o igual a 12 semanas de gestación al momento de administrar el tratamiento. Dicha dosis produjo con éxito la evacuación uterina en más de 1000 mujeres que participaron en más de media docena de ensayos clínicos realizados a escala mundial.^{9, 10, 19, 20, 11}

Ensayos concluidos recientemente que comparaban 400 mcg de misoprostol sublingual con 600 mcg de misoprostol oral revelaron que la **dosis sublingual de 400 microgramos** resulta igual de efectiva que la dosis de 600 microgramos de misoprostol oral para el tratamiento del aborto incompleto.²² Aunque los datos que respaldan el uso de la dosis de 400 microgramos de misoprostol sublingual son menos numerosos, es muy probable que en el futuro dicha dosis y vía de administración se conviertan en las óptimas para esa indicación.

9.2 Tratamiento y duración^{11, 17, 18}

El tratamiento es breve y requiere de una o dos visitas al centro de salud. Durante la primer visita, se debe confirmar el aborto incompleto mediante historial y examen clínicos y evaluar si la mujer es elegible para el tratamiento con misoprostol. Las pacientes elegibles

deberán presentar apertura cervical y tamaño uterino equivalente a 12 semanas de gestación o menos. Usualmente, el proceso de expulsión no es inmediato y puede ocurrir después de unas horas o varios días. Las mujeres experimentan por lo general sangrado abundante durante 3 ó 4 días, seguido de sangrado ligero o escaso durante varias semanas, que habitualmente cesa antes del siguiente periodo menstrual. Se recomienda llevar a cabo una evaluación de seguimiento de 7 a 14 días después de haber administrado el tratamiento. No se recomienda realizar una intervención quirúrgica antes de los 7 días de tratamiento a menos que sea necesaria desde el punto de vista médico (i.e. para controlar una hemorragia o infección).

9.3 Necesidad de contar con instalaciones y habilidades especiales para diagnóstico o tratamiento^{11, 17, 18}

Generalmente, no se requieren instalaciones especiales para diagnóstico o tratamiento porque el método funciona bien en la mayoría de las mujeres. Sin embargo, los proveedores y/o centros de salud que ofrezcan el método deberán contar con redes para referir a las pacientes a centros de atención más elevada y/o proveedores con el equipo necesario para manejar complicaciones. Las complicaciones que podrían hacer necesario referir a la paciente incluyen embarazo ectópico no diagnosticado, sangrado abundante y constante y productos retenidos de la concepción que la mujer no pueda evacuar. En caso de no haber complicaciones que requieran un nivel más alto de atención, a las pacientes clínicamente estables que presenten productos retenidos durante el seguimiento se les puede ofrecer una dosis adicional de misoprostol.^{12, 13}

La evaluación clínica debe ser suficiente para que el proveedor determine si existe la necesidad de una intervención quirúrgica, aunque a veces sea necesario el ultrasonido. Por tanto, los centros de salud que ofrezcan servicios de respaldo deberán contar con dicho servicio. La mayoría de los primeros ensayos del tratamiento con misoprostol para el aborto incompleto se llevaron a cabo en escenarios de elevados recursos que dependían en buena medida del ultrasonido como herramienta de diagnóstico. Sin embargo, ensayos más recientes en entornos menos equipados utilizaron el ultrasonido con menor frecuencia. Por ejemplo, en un ensayo realizado en Moldavia y Madagascar, el uso del ultrasonido fue limitado y menos del 3% de los casos en Madagascar y aproximadamente 30% de las mujeres en Moldavia²² requirieron evaluaciones de seguimiento mediante ultrasonido. Una revisión de datos recolectados en cinco escenarios de bajos recursos reveló que se usó el ultrasonido como herramienta de diagnóstico en 30% de las mujeres admitidas al centro de salud. En esos mismos ensayos, dicha tecnología se utilizó para confirmar el aborto en menos del 5% de los casos (Blum J, *análisis no publicado*. 2008). Las tasas de seguridad y eficacia del tratamiento en todos esos ensayos fueron altas, hecho que revela que el método se puede administrar a las mujeres de manera segura aun si no se cuenta con ultrasonido.

No se requiere de un tratamiento rutinario con antibióticos, aunque se deben observar las normas locales relacionadas con el uso de antibióticos para el tratamiento del aborto incompleto (ver la Sección 11.3). Una reseña Cochrane que buscaba determinar el valor del uso rutinario de antibióticos antes de realizar la evacuación quirúrgica (no antes del manejo con misoprostol) del aborto incompleto encontró que no existe suficiente evidencia para evaluar el tratamiento rutinario con antibióticos.²³ El examen clínico y el historial de la

paciente siguen siendo formas confiables para que los proveedores determinen si existe o no la necesidad de ese tipo de tratamiento.

9.4 Lineamientos publicados sobre el uso de misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto

Blum J, Winikoff, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. *Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol* (Tratamiento del aborto incompleto y del aborto espontáneo con misoprostol). *International Journal of Obstetrics and Gynecology* (2007) 99, S186-S189.

RCOG Guideline No. 25: The Management of Early Pregnancy Loss (Manejo de la pérdida temprana del embarazo). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: London, U.K. (2006).

10. Resumen de efectividad comparativa en varios escenarios clínicos

10.1 Identificación de evidencias clínicas

Tenemos entendido que está pendiente la publicación de una reseña Cochrane sobre el uso del misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto, por tanto sus resultados no se pudieron incluir en este documento. El Cuadro 1 contiene un listado de todos los ensayos publicados sobre el tratamiento con misoprostol para el aborto incompleto/espontáneo, que fue elaborado mediante búsquedas en PubMed de todos los ensayos publicados en inglés hasta septiembre de 2008; cuando fue posible, se revisaron ensayos publicados en otros idiomas.

10.2 Resumen de información disponible

10.2a Determinación de dosis

La dosis de 600 microgramos y la administración oral del misoprostol propuestas en el presente documento se identificaron con base en estudios de determinación de dosis que comparaban una dosis única de 600 mcg de misoprostol oral con un esquema terapéutico de dosis repetida (600 mcg X 2, cada 4 horas) administradas a 469 mujeres de Tailandia y Vietnam.^{12, 41} En dichos estudios, se utilizó ultrasonido sistemáticamente durante la admisión y el alta de las pacientes para confirmar el estado del aborto. Los resultados favorecieron ligeramente al esquema de dosis repetida utilizado en Tailandia: 87% versus 82% (con dosis única).¹² En Vietnam, donde el tamaño de la muestra fue el doble que en Tailandia, no existieron diferencias en eficacia entre los dos esquemas: 95% con una sola dosis y 94% con dosis repetida.⁴¹ Por tanto, como parte de un esfuerzo para identificar la menor dosis para un tratamiento efectivo que también se adhiriera a consideraciones presupuestales y de provisión de servicios, los investigadores concluyeron que el esquema de dosis única resultaba el más adecuado para la investigación y uso futuros.

Un estudio reciente en Moldavia y Madagascar, que comparó una dosis de 600 mcg de misoprostol oral con una dosis de 400 mcg de misoprostol sublingual en 300 mujeres que

recibieron tratamiento para aborto incompleto, encontró que no existían diferencias en cuanto a eficacia entre los dos esquemas: 94.6 % en el grupo de 600 mcg de misoprostol oral y 94.5% en el grupo de 400 mcg de misoprostol sublingual ($p=0.98$).²² Esos datos sugieren que el misoprostol es efectivo sin importar si se le administra por vía oral (600 mcg) o por vía sublingual (400 mcg). Varios estudios a gran escala, aún no publicados, sobre el uso del esquema de 400 mcg por vía sublingual se han presentado en reuniones científicas recientes. En total, se incluyen los datos de 600 mujeres más que fueron tratadas exitosamente para aborto incompleto bajo ese esquema de dosis baja.²⁴

10.2b Informes de eficacia de estudios que comparan el tratamiento con misoprostol con la atención quirúrgica estándar

En estudios publicados, la tasa de éxito varía del 13% al 100%, con una mediana de aproximadamente 92% y 13 de 22 estudios informan tasas del 90% o mayores (Cuadro 1).^{5, 9, 10, 12,14, 19, 20, 25-38,41} La tasa de éxito reportada en los ensayos se encuentra estrechamente relacionada con el periodo de tiempo transcurrido, después de administrado el tratamiento, al momento en que se vuelve a examinar el útero con ultrasonido.¹⁶ Los estudios iniciales sobre el uso de misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto ensayaron una variedad de dosis (de 400 mcg hasta 1200 mcg) y vías de administración (oral, vaginal, intrauterina, etc.) que dieron como resultado tasas variables de efectividad (13-66%).^{27-29, 36} La interpretación cuidadosa de esos resultados la complica el hecho de que los esquemas de dosis que se ensayaron variaban de gran manera como sucede, en la mayoría de los casos, con las definiciones clínicas de “éxito”. Frecuentemente, las evaluaciones de resultados eran invalidadas por valoraciones clínicas prematuras que se llevaban a cabo dentro del primer día de tratamiento. Por ejemplo, Chung y sus colaboradores, en un estudio observacional prospectivo de 225 mujeres con aborto incompleto o espontáneo que recibieron dosis repetidas de 400 mcg de misoprostol oral, evaluaron el resultado clínico con ultrasonido transvaginal 48 horas después de iniciado el tratamiento con misoprostol.²⁷ El corto intervalo entre el resultado del tratamiento y la evaluación clínica pudo haber contribuido en parte a la relativa baja tasa de éxito del 66%.

Sin embargo, las evidencias de dichos estudios bastaron para motivar a los investigadores a realizar ensayos más cuidadosos, con estrictos criterios de inclusión y exclusión, que produjeran datos confiables sobre la eficacia del medicamento para la atención del aborto incompleto. La mayoría de esos ensayos se llevaron a cabo en hospitales ubicados en escenarios de bajos recursos, con instalaciones limitadas y por tanto le dieron cierto grado de validez externa en lo tocante a la posible operacionalización del método en dichos escenarios. Los estudios exploraron la eficacia de una dosis oral de 600 mcg en más de 1000 mujeres.^{9, 10, 19, 20} En la mayoría de los casos, se confirmó la evacuación uterina mediante el uso exclusivo de criterios clínicos; sólo en uno de los cuatro ensayos publicados que estudiaron ese esquema terapéutico, el efectuado en Burkina Faso, se determinó validar con ultrasonido el estado del proceso de aborto en las mujeres. En todos los demás centros de estudio (Tanzania, Mozambique y Uganda), se contaba con equipo de ultrasonido para utilizarlo en caso necesario para determinar el estado del proceso de aborto.

Según los lineamientos del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) para evaluar

la calidad de la evidencia científica, la dosis oral de 600 microgramos se fundamenta en sólidas pruebas;¹⁸ no así el esquema de 400 microgramos de misoprostol sublingual. Con todo, se espera contar también con buenas evidencias para esa dosis cuando se publiquen los ensayos que se encuentran en curso o en proceso de impresión.

10.2c Satisfacción y aceptabilidad del tratamiento con misoprostol

Se ha demostrado que las mujeres encuentran el misoprostol muy aceptable para el tratamiento del aborto incompleto. Ejemplo de ello es un estudio realizado en Burkina Faso con la participación de 447 mujeres, donde la mayoría dijo sentirse “satisfecha” o “muy satisfecha” con el método (misoprostol=96.8%, AMEU=86.6%), que volvería a elegir ese método (misoprostol=94.5%, AMEU=86.6%) y que lo recomendaría a una amiga (misoprostol=94.5%, AMEU=85.2%).¹⁹

Otros ensayos aleatorizados han revelado que las mujeres consideran que el misoprostol es más aceptable que la AMEU para el tratamiento del aborto incompleto. En un estudio efectuado en Tanzania, para el que se reclutaron 300 mujeres, se encontró que más mujeres se sentían muy satisfechas con el misoprostol (75%) que con la AMEU (55%) ($p=0.001$) y que una proporción mayor de mujeres del grupo de misoprostol dijo que recomendaría el tratamiento a una amiga (95% versus 75%, $p<0.001$).¹⁰ Dicho sentimiento hizo eco en otro ensayo realizado con 270 mujeres en Mozambique; entre las asignadas al grupo de misoprostol aumentó significativamente la probabilidad de que sintieran “muy satisfechas” con el tratamiento y dispuestas a elegirlo nuevamente (misoprostol= 86.5%, AMEU= 36.6%, $p<0.001$).⁹

En un ensayo realizado en Hong Kong para comparar el efecto psicológico y la satisfacción de las usuarias del tratamiento quirúrgico y del tratamiento con medicamentos para el manejo del aborto espontáneo, no se encontraron diferencias en la tasa de satisfacción reportada por las mujeres sometidas a uno u otro tratamiento.³⁹ En términos generales, en quienes falló el misoprostol y por ende requirieron respaldo quirúrgico se sintieron menos satisfechas que las mujeres en las que funcionó el método. Entre las usuarias del misoprostol aumentaron las probabilidades de que lo recomendaran a una amiga (79% versus 69% ($p=0.05$)) y que lo volvieran a utilizar (79% del grupo de misoprostol versus 48% de quienes se sometieron a cirugía ($p=0.01$)).

Cuadro 1. Uso del misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto en el primer trimestre

Los estudios se listan en orden **ascendente** por tasa de éxito.

(Filas sombreadas = estudios donde más de 50 mujeres recibieron tratamiento con misoprostol)

Autor principal [Ref.]	Dosis de misoprostol (µg), vía de administración y esquema de dosificación	n (grupo de misoprostol)	Tasa de éxito (%)	Tiempo máximo para declarar el éxito del tratamiento (horas)	Grupo de comparación (n; tasa de éxito)
De Jonge, 1995 ²⁹	400 oral	23	13	12 h	Cirugía (27; 97%)
Chung, 1995 ²⁸	400 oral cada 4 h máx 3 dosis	141	62	≤24 h	
Pang, 2001 ³⁶	800 oral 800 vag (cada 4 h máx 2 dosis)	105 96	64 61 (63¶)	≤24 h	
Blanchard, 2004 ¹²	600 oral 600 oral cada 4 X 2 dosis	82 87	66 70 (68¶)	14 días	
Chung, 1997 ²⁷	1200 oral dividido en 3 dosis durante 24 h, repetir al 2º día, de ser necesario	225	66*	48 h	Cirugía (137; 97%)
Trinder, 2006 ⁵	800 vag	90	71	8 h (?)	Cirugía (92; 98%) ME (92; 75%)
Shelley, 2005 ³⁸	400 vag repetir una vez a las 4-6 h	10	80	10-14 días	Cirugía (11; 100%) ME (14; 86%)
Pandian, 2001 ³⁵	600 oral, después 400 oral cada 2 máx 2 dosis	112	85	(¿varias horas?)	
Blohm, 2005 ²⁶	400 vag, 1 dosis	64	88	> 14 días	Placebo (62; 60)
Gronlund, 2002 ³¹	400 vag	31	90	14 días	ME (17; 82%) Cirugía (30; 97%)
Moodliar, 2005 ³³	600 vag cada 24 h máx 2 dosis	47	92	8 días	Cirugía (47; 100%)

Zhang, 2005 ¹⁴	800 vag cada 48 h máx 2 dosis	30	93	7 días	Cirugía (148; 97%)‡
Demetroulis, 2001 ³⁰	800 vag	14	93	8-10 h	Cirugía (16; 100%)
Sahin, 2001 ³⁷	200 vag, después 200 oral 4 veces/día máx 5 días	40	93	14 días (?)	Cirugía (40; 100%)
Ngoc, 2004 ⁴¹	600 oral 600 oral cada 4 X 2 dosis (no hubo número máx; todas recibieron 2 dosis)	150 150	95¶ 94	9 días	
Henshaw, 1993 ³²	400 oral	24	95**	12-18 h	Sulprostona (20;**)
Weeks, 2005 ²⁰	600 oral	160	96	Hasta 14 días	Cirugía (152; 92%)
Shwekerela, 2007 ¹⁰	600 oral	150	99	Hasta 14 días	Cirugía (150; 100%)
Ngai, 2001 ³⁴	400 vag cada 48 h hasta 3 dosis	5	100	43 días	ME (10; 80%)
Bagratee, 2004 ²⁵	600 vag cada 24 h hasta 2 dosis	7	100	6 días	Placebo (14; 86%)
Dao, 2007 ¹⁹	600 oral	223	94.5	7 días	Cirugía (224; 99.1%)
Bique, 2007 ⁹	600 oral	123	91.0	7 días	Cirugía (124; 100%)

Vag=vaginal; mife=mifepristona; ME=manejo expectante; “?” indica que el artículo no aclara el punto en cuestión.

* El estudio reporta una tasa de éxito del 70%, pero después de una lectura cuidadosa del texto concluimos que más bien es 66%.

** Se combinaron el grupo experimental y el de comparación por no haber diferencias en las tasas de éxito.

‡ Incluye casos de aborto retenido. ¶ Porcentaje ponderado.

11. Resumen de evidencias comparativas sobre el perfil de seguridad

11.1 Cálculo al día de hoy de la exposición total de pacientes al misoprostol

El misoprostol, análogo sintético de la prostaglandina biológica E1, ha sido catalogado como “una de las medicinas más importantes en obstetricia”.⁴⁰ Sabemos actualmente que tanto las prostaglandinas naturales como las sintéticas afectan el sistema reproductor femenino. En los últimos 25 años, los obstetras han utilizado el misoprostol ampliamente para la inducción del aborto y el parto, para el aborto espontáneo y en la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto. Al día de hoy, se han publicado más de 600 estudios sobre el uso del misoprostol en gineco-obstetricia, que se llevaron a cabo con la participación de mucho más de 90 mil mujeres.

En cuanto al manejo del aborto incompleto, se ha tratado con misoprostol a más de 2 mil mujeres y los resultados de ensayos clínicos más recientes, de esquemas terapéuticos mejorados de acuerdo a experiencias clínicas y de investigación, demuestran que el medicamento produce extraordinarias tasas de éxito: en más de 9 de cada 10 mujeres se observa evacuación uterina completa con misoprostol.

11.2 Efectos secundarios del misoprostol¹¹

El tratamiento con misoprostol produce sangrado y dolor abdominal, pero rara vez se han observado efectos secundarios prolongados o de gravedad. Otros posibles efectos secundarios del método son fiebre y/o escalofríos, náusea y vómito, diarrea y erupciones cutáneas. El sangrado es un efecto transitorio y común que por lo general persiste hasta por dos semanas; concluye con unos días adicionales de sangrado ligero que en ocasiones perdura hasta el periodo menstrual. En cinco ensayos aleatorizados (n=1484), al comparar el misoprostol con la AMEU, las mujeres dijeron presentar un sangrado significativamente más “intenso” que el menstrual y sangrado “normal” (como el de la menstruación) con el misoprostol.^{9, 10, 19, 20, 41} Las participantes de ambos grupos dijeron haber experimentado cantidades similares de “sangrado ligero” (menor al menstrual) o “sangrado escaso” después de la AMEU o del tratamiento con misoprostol.

Es de esperarse que al usar misoprostol algunas mujeres indiquen haber experimentado episodios de sangrado intenso. Con la AMEU, la mayoría de los casos de sangrado se presentan durante el procedimiento en sí, de manera que sólo el proveedor observa los casos más intensos. Con el misoprostol, por el contrario, el tratamiento produce sangrado o lo intensifica brevemente (dependiendo de la presentación clínica) y la mujer, no el proveedor, es la principal observadora del proceso terapéutico. Sin embargo, lo más importante en términos de variables clínicas de valoración es que se reportaron muy pocos eventos adversos graves en los estudios, incluidos los casos de anemia y transfusión.

Como se mencionó con anterioridad, otros efectos secundarios del misoprostol son cólicos, náusea, vómito y diarrea, fiebre y escalofríos, que en la mayoría de los casos se resuelven en cuestión de horas.⁴² En estudios donde se comparó la efectividad de una dosis de 600 mcg de misoprostol oral con la efectividad de la AMEU para el tratamiento del aborto incompleto, de 56 a 95% de las mujeres dijeron haber experimentado cólicos; 5 a 33%

presentaron náusea y vómito; escalofríos 5 a 85%; fiebre 0.4 a 2%, y fiebre/escalofríos 3.8 a 15%.^{9, 10, 13, 19, 41} Por lo general, los cólicos empiezan dentro de las primeras horas de iniciado el tratamiento, pero se pueden presentar incluso a los 10 minutos de administrado el misoprostol. El dolor experimentado puede ser mayor que el menstrual, pero se pueden emplear antiinflamatorios sin esteroides (AINES) o cualquier otro analgésico para aliviar el dolor sin afectar el éxito del método.⁴³ La náusea tiende a resolverse entre las primeras 2 a 6 horas de la administración del misoprostol, pero se puede recomendar el uso de antieméticos cuando sea necesario. Frecuentemente, en los estudios publicados no se documentan episodios de diarrea; en un solo ensayo donde se comparaba la AMEU con el misoprostol, 51% de las mujeres que utilizaron el fármaco dijeron haber presentado diarrea.¹³ Los escalofríos son otro efecto secundario frecuente pero transitorio, que se resuelve por lo general después de 24 horas; la fiebre es menos común y no necesariamente es indicativa de infección, por lo que se puede prescribir un antipirético cuando sea necesario. Muy pocas usuarias del misoprostol han reportado casos benignos de erupción cutánea; en la literatura no se documenta ningún caso de erupción en mujeres que recibieron misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto pero sí en quienes lo recibieron para el manejo de un aborto espontáneo u otras indicaciones.⁴² De observarse ese tipo de erupción, no será necesario efectuar ninguna intervención, aunque en caso de presentarse irritación cutánea, se puede prescribir Benadryl® o algún otro antihistamínico.

Los datos obtenidos con el estudio de Moldavia-Madagascar sobre los efectos secundarios del esquema de misoprostol oral comparado con el sublingual no revelaron diferencias significativas entre los dos tipos de tratamiento. En ese estudio, aproximadamente dos terceras partes de las mujeres dijeron haber experimentado dolor abdominal y no se observaron diferencias entre los grupos: 62.6% del grupo de misoprostol oral y 67.3% del grupo de administración sublingual. De igual manera, no se encontraron diferencias en los reportes de sangrado: 24% en el grupo de misoprostol oral y 26% en el sublingual. Los otros efectos secundarios experimentados durante el periodo de observación fueron poco frecuentes e incluyeron dolor de cabeza (1%) y mareos/debilidad (1%).²²

11.3 Casos de infección y provisión de misoprostol a quienes se cree que recibieron un aborto inseguro

Algunos proveedores se muestran preocupados cuando se les pide prescribir un tratamiento con misoprostol para completar un proceso de aborto en mujeres que posiblemente hayan intentado autoinducirlo con dicho medicamento antes de presentarse al centro de salud. No existen evidencias que demuestren que esas mujeres no sean candidatas para someterse al tratamiento con misoprostol; de hecho, como la vida media del medicamento es bastante breve, resulta muy poco probable que la administración de una dosis adicional de 400 mcg ó 600 mcg produzca efectos adversos. Como se mencionó con anterioridad, en varios estudios se ha explorado el uso de dosis repetidas de misoprostol para esa indicación y se ha encontrado que la segunda dosis no produce daños.^{12, 13} Tampoco existen evidencias de que el tratamiento no funcione en mujeres con un proceso de aborto incompleto inducido con misoprostol. En la extensa literatura sobre el aborto con mifepristona existen evidencias de que los abortos incompletos se pueden resolver con una dosis adicional de misoprostol.

Por otra parte, en escenarios de recursos insuficientes, las mujeres que se someten a un aborto inseguro son las que corren mayor peligro, sin importar si el aborto es espontáneo o fue inducido. Como lo plantea Weeks en la BSR de la OMS, “en escenarios donde prevalecen elevadas tasas de VIH/SIDA, enfermedad pélvica inflamatoria e infecciones cervicales, se debería evitar el uso de instrumental quirúrgico en el útero y optar por emplear aspiración manual endouterina o legrado. Los pequeños riesgos de permitir que el producto de la concepción permanezca dentro del útero se pueden reducir al utilizar misoprostol para producir la evacuación”.¹⁶ El tratamiento con misoprostol reduce el riesgo de infección asociada a la evacuación quirúrgica simplemente por no requerir que el proveedor utilice las manos o instrumental. Como lo demuestra la literatura sobre el aborto con medicamentos para la interrupción temprana del embarazo, el riesgo de infección en el tracto genital superior es bajo si no se manipula el útero con instrumental.⁴⁴ Un estudio realizado en el Reino Unido para comparar el manejo quirúrgico, el expectante y con medicamentos tampoco encontró diferencias en la tasa de infección a los 10 – 14 días de seguimiento en 1200 mujeres asignadas a uno de esos tres tratamientos: quirúrgico=3%, manejo expectante =3%, y tratamiento con medicamentos=2% (RM; IC del 95% para tratamiento quirúrgico versus con medicamentos 0.7; -1.6 a 3.1).⁵

En términos generales, las mujeres que presentan signos de infección pélvica, infección sistémica severa o sepsis pueden ser mejores candidatas para la evacuación quirúrgica, pero quienes presentan signos de infección no severa desde el punto de vista clínico pueden recibir misoprostol. En ambos casos, se recomienda proporcionar un tratamiento de antibióticos y determinar si las mujeres padecen anemia, conforme a las prácticas estándar del centro de atención, para garantizar mejores resultados.

11.4 Uso del misoprostol en mujeres con antecedentes de cesárea

No existen razones para no administrar misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto en mujeres en quienes se haya practicado una cesárea. Aunque se ha excluido a mujeres con esas características de numerosos ensayos clínicos sobre el uso de misoprostol para otras indicaciones, los investigadores que lo han utilizado para aborto incompleto sí las han incluido. (Nota: administrar misoprostol a mujeres que presenten cicatrices uterinas y tamaño uterino < 12 semanas no implicará riesgos.)

11.5 Uso del misoprostol en mujeres con embarazos avanzados (con tamaño uterino mayor a 12 semanas de gestación, es decir, mayor al recomendado en el presente documento)

No se incluyen en esta propuesta recomendaciones sobre esquemas específicos para edad gestacional avanzada o tamaño uterino > 12 semanas respecto de la FUM.

11.6 Resumen del perfil de seguridad del misoprostol comparado con otros métodos

11.6a Misoprostol vs. manejo expectante (ME)

Como se muestra en el Cuadro 1, se ha comparado el misoprostol con el manejo expectante de manera explícita o implícita (al comparar los efectos del medicamento con los de un

placebo) en seis estudios diferentes.^{5, 25, 26, 31, 34, 38} Las tasas de éxito para el misoprostol variaron del 71-100% contra 60-86% para el ME. Sin embargo, ningún estudio a gran escala ha comparado al misoprostol con el manejo expectante para el tratamiento del aborto incompleto, pero un ensayo controlado y aleatorizado (n=1200) sobre el aborto espontáneo donde se comparó el manejo expectante, el quirúrgico y el manejo con medicamentos no encontró diferencias significativas en la incidencia de infección o eventos adversos severos entre los tres métodos.⁵

En escenarios de bajos recursos con historial de elevadas tasas de infección, donde el sistema inmunológico de las mujeres pueda estar comprometido, el manejo expectante puede resultar menos seguro que la evacuación uterina con medicamentos.

11.6b Misoprostol vs. evacuación quirúrgica (legrado uterino instrumental [LUI] o aspiración manual endouterina [AMEU])

Se encontraron 13 estudios que compararon el tratamiento con misoprostol y la evacuación quirúrgica, tanto con LUI como con AMEU.^{5, 9, 10, 14, 19, 20, 27, 29-31, 33, 37, 38} La mediana de éxito del misoprostol fue 92% y la de los métodos quirúrgicos fue 98%. En cuatro estudios se comparó la efectividad de la AMEU con la de 600 mcg de misoprostol oral para el tratamiento del aborto incompleto.^{9, 10, 19, 20} Weeks y su colaboradores (n=312) encontraron que el misoprostol producía una tasa de éxito ligeramente mayor que la AMEU (96.3% vs. 91.5%, respectivamente).²⁰ Como muestra el Cuadro 1, se encontraron resultados similares en ensayos aleatorizados que se llevaron a cabo en Tanzania, Burkina Faso y Mozambique con porcentajes de eficacia para el misoprostol de entre 90% y 99% y de 99.1% a 100% para la AMEU.^{9, 10, 19}

Los resultados revelan que el misoprostol es una alternativa segura y eficaz al manejo quirúrgico o expectante. De hecho, en una reseña Cochrane de 2006, donde se comparaba el manejo quirúrgico con el expectante, se indicaba que no existen evidencias suficientes que justifiquen recomendar uno de esos métodos en vez del otro.¹ Los autores se limitan a examinar los costos de oportunidad de cada uno y sugieren que el ME resulta aceptable para mujeres a quienes no preocupa el sangrado y se encuentran dispuestas a esperar más tiempo a que concluya el proceso de aborto (e incluso a someterse a una posible evacuación quirúrgica), todo ello porque el ME conlleva menor riesgo de infección que el manejo quirúrgico. El misoprostol se ajusta bien a esa estrategia; al igual que con el ME, completar el proceso de aborto con misoprostol puede resultar más prolongado pero a diferencia de la cirugía, el riesgo de infección es muy bajo. Dentro del continuo de la prestación de servicios, el misoprostol se ubica entre el ME y el manejo quirúrgico; de hecho, según los autores de la Reseña Cochrane, con el misoprostol “las mujeres ya no se ven forzadas a elegir entre operarse o no hacer nada”. Por tanto, el método con misoprostol llena un vacío terapéutico en la atención al aborto incompleto.

12. Resumen de datos comparativos disponibles sobre costo y costo-efectividad del misoprostol dentro de la clase farmacológica o grupo terapéutico

El misoprostol es de precio accesible. Según la *Guía internacional de indicadores de precios de medicamentos* (ver Cuadro 12.1a), la mediana de precio de una tableta de 200

microgramos es de 22 centavos de dólar y varía de 9 a 36 centavos.⁴⁷ La mediana de precio pagada por los dos compradores que se mencionan en dicho cuadro fue de 22 centavos de dólar por tableta (rango: 9 a 36 centavos); como la dosis recomendada para el tratamiento de un aborto espontáneo incompleto es de 600 microgramos o 3 tabletas, la mediana de precio por mujer tratada con una dosis de 600 microgramos sería de 67 centavos de dólar y variaría de 27 centavos a 1 dólar con 7 centavos.

Cuadro 12.1a Información de precios (en dólares americanos)			
<i>Precio para el distribuidor</i>			
Fuente	Presentación	Precio	Precio unitario
ACTION/IH	28 Tabs-caps (Tabletas)	\$17.57	0.6274/Tabs-caps
<i>Precio para el comprador</i>			
OECS/PPS	100 Tabs-caps (Tabletas)	\$ 9.00	0.0900 /Tabs-caps
BDS	100 Tabs-caps (Tabletas)	\$ 35.65	0.3565 /Tabs-caps
<u>Precio medio</u> 0.2233/Tab-cap	<u>Precio más bajo</u> 0.0900/Tab-cap	<u>Precio más alto</u> 0.3565/Tabs-caps	<u>Proporción máx/mín</u> 3.96

Fuente: Guía internacional de indicadores de precios de medicamentos (*Management Health Sciences*, 2006)

En un estudio de análisis de costos realizado en el Reino Unido para comparar el manejo quirúrgico, el expectante y con medicamentos del aborto espontáneo incompleto o retenido se encontró que los manejos expectante y con medicamentos resultaron menos costosos que el quirúrgico (1086.20 y 1410.40 libras esterlinas, respectivamente, versus 1585.30 del manejo quirúrgico).⁴⁸ Un estudio similar realizado en Hong Kong reveló que el manejo con medicamentos resultaba menos costoso (\$1000 dólares americanos) que el manejo quirúrgico (\$2007 dólares) o el expectante (\$1172 dólares).⁴⁹

13. Resumen del estado normativo del misoprostol

Se pueden conseguir distintas fórmulas de misoprostol a escala mundial (ver Apéndice 1). Originalmente, se aprobó el uso de misoprostol en los Estados Unidos, donde Searle lo comercializó y distribuyó como Cytotec®. Tiempo después, Searle fue adquirido por Pharmacia que a su vez se fusionó con Pfizer.

14. Disponibilidad de estándares farmacopeicos

Estándares disponibles para el misoprostol en BAN, USAN, rINN.

15. Texto propuesto (nuevo/adaptado) para el Formulario Modelo de la OMS

Proponemos el texto presentado a continuación para añadirlo a la versión actual del Formulario Modelo de la OMS, en la sección 22.01.00.00, Oxitócicos, Misoprostol.

Forma farmacéutica y potencia: Tableta oral de 200 microgramos; **código ATC:** A02BB01; **tipo de lista:** lista complementaria.

Justificación para la inclusión del medicamento: En ocasiones se requiere administrar un tratamiento con medicamentos para manejar un aborto incompleto y completar la evacuación uterina en mujeres que presentan falla de embarazo.

Indicaciones: Tratamiento para el aborto incompleto en mujeres que presentan tamaño uterino menor o igual a 12 semanas de gestación a partir de la FUM.

Contraindicaciones: Historial de alergia al misoprostol u otras prostaglandinas; sospecha de embarazo ectópico; signos de infección pélvica y/o sepsis; signos de inestabilidad o de shock hemodinámicos.

Precauciones: A las mujeres elegibles, usuarias de un DIU/SIU, se les deberá remover el dispositivo antes de administrarles el medicamento; se deberá proceder con precaución al tratar a mujeres con trastornos de sangrado confirmados o que estén tomando anticoagulantes. Se puede prescribir misoprostol a pacientes con tamaño uterino mayor a 12 semanas pero de edad gestacional confirmada menor o igual a 12 semanas (por ejemplo, en mujeres con útero agrandado por presentar miomas, no un embarazo); pueden aparecer pequeñas cantidades de misoprostol o de su metabolito activo en la leche materna, pero no se reportan consecuencias de ello ni eventos adversos en lactantes.

Interacciones: Ninguna.

Dosis: Tratamiento para el aborto incompleto, *administración oral*; en **MUJERES ADULTAS** y **ADOLESCENTES**, se recomienda administrar dosis oral única de 600 microgramos. En cuanto se disponga de más información, se podrá recomendar también la dosis sublingual única de 400 microgramos.

Efectos adversos: Rara vez se observan efectos secundarios severos o prolongados. Después de la administración del misoprostol, por lo general el sangrado llega a durar hasta dos semanas e incluso se puede registrar sangrado ligero durante algunos días o hasta el siguiente periodo menstrual. Los cólicos se inician usualmente dentro de las primeras horas de haberse administrado el medicamento, pero pueden empezar incluso dentro de los primeros 10 ó 30 minutos. El dolor puede ser más intenso que el de un periodo menstrual normal, mientras que los escalofríos, la fiebre, náuseas, vómito y diarrea son efectos secundarios transitorios, normales, que ceden dentro de las primeras 24 horas.

16. Referencias (en orden numérico)

1. Nanda K PA, Grimes D, Lopez L, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage (Review). In: The Cochrane Library: Wiley & Sons, Ltd; 2007.
2. AGI. Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide. New York: AGI; 1999.
3. Women of the world: laws and policies affecting their reproductive lives: Francophone Africa. New York: The Center for Reproductive Law and Policy; 1999.
4. E. Ahman IS. Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
5. 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).[see comment]. *BMJ* 2006;332:1235-40.
6. Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD002855; PMID: 14973995]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004:CD002855.
7. Graziosi GCM, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2004;86:337-46.
8. Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, Mol BW. Women's preferences for misoprostol in case of early pregnancy failure. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;124:184-6.
9. Bique C, Usta M, Debora B, Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2007;98:222-6.
10. Shwekerela B, Kalumuna R, Kipingili R, et al. Misoprostol for treatment of incomplete abortion at the regional hospital level: results from Tanzania.[see comment]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114:1363-7.
11. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2007;99:S186-S9.
12. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, et al. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2004;103:860-5.
13. Ngoc NTN, Blum J, Westheimer E, Quan TTV, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2004;87:138-42.
14. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, et al. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2005;353:761-9.
15. 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;99:S182-S5.
16. Weeks A. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks): RHL commentary. In: The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization; 2007.
17. Consensus statement: instructions for use- misoprostol for treatment of incomplete abortion and miscarriage. In: Expert Meeting on Misoprostol New York, NY: Reproductive Health Technologies and Gynuity Health Projects; 2004.
18. RCOG Guideline No. 25: The Management of Early Pregnancy Loss In. London, U.K.: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006.
19. Dao B, Blum J, Thieba B, et al. Is misoprostol a safe, effective and acceptable alternative to manual

vacuum aspiration for postabortion care? Results from a randomised trial in Burkina Faso, West Africa.[see comment]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114:1368-75.

20. Weeks A, Alia G, Blum J, et al. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology* 2005;106:540-7.
22. Rakotovo JP DA, Raghavan S, Comendant R, Blumenthal P, Winikoff B. Comparison of two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. Oral presentation. (Paper currently in press.). In: FIGO; 2006.
23. May W, Gulmezoglu AM, Ba-Thike K. Antibiotics for incomplete abortion.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001779; PMID: 10796821]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007:CD001779.
24. Cherine M DR. Misoprostol for Incomplete Abortion. Oral Presentation. In: Alexandria University Conference; 2008.
25. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction* 2004;19:266-71.
26. Blohm F, Friden 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;112:1090-5.
27. Chung T, Leung P, Cheung LP, Haines C, Chang AM. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. Extending misoprostol treatment to a maximum of 48 hours can further improve evacuation of retained products of conception in spontaneous abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997;76:248-51.
28. Chung TK, Cheung LP, Leung TY, Haines CJ, Chang AM. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995;102:832-5.
29. de Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ* 1995;311:662.
30. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Human Reproduction* 2001;16:365-9.
31. Gronlund L, Gronlund A-L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Spontaneous abortion: expectant management, medical treatment or surgical evacuation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002;81:781-2.
32. Henshaw RC, Cooper K, el-Refaey H, Smith NC, Templeton AA. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion.[see comment][erratum appears in *BMJ* 1993 May 15;306(6888):1303]. *BMJ* 1993;306:894-5.
33. Moodliar S, Bagratee JS, Moodley J. Medical vs. surgical evacuation of first-trimester spontaneous abortion. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2005;91:21-6.
34. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Human Reproduction* 2001;16:1493-6.
35. Pandian Z, Ashok P, Templeton A. The treatment of incomplete miscarriage with oral misoprostol. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2001;108:213-

- 4.
36. Pang MW, Lee TS, Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Human Reproduction* 2001;16:2283-7.
37. Sahin HG, Sahin HA, Kocer M. Randomized outpatient clinical trial of medical evacuation and surgical curettage in incomplete miscarriage.[erratum appears in *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002 Mar;7(1):iv]. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2001;6:141-4.
38. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005;45:122-7.
39. Lee DT CL, Haines CJ, Chung TK. A comparison of the psychological impact and client satisfaction of surgical treatment with medical treatment of spontaneous abortion: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2001;185:953-8.
40. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2001;344:38-47.
41. Ngoc NTN, Blum J, Durocher J, Quan TTV, Winikoff B. A randomized controlled study comparing 600 versus 1,200 microg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 2005;72:438-42.
42. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004;111:715-25.
43. Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for early pregnancy failure. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2006;18:581-6.
44. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, et al. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004;70:183-90.
45. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1999;67:9-13.
46. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstetrics & Gynecology* 1997;89:768-72.
47. *International Drug Price Indicator Guide* In. Boston: Management Sciences for Health; 2006.
48. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial.[see comment]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006;113:879-89.
49. You JHS, Chung TKH. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Hum Reprod* 2005;20:2873-8.

17. Apéndice 1

Cuadro del listado parcial de las fuentes del producto

Nombre del producto	Composición	Compañía
CYTOTEC tab	Misoprostol 200mcg	PFIZER, USA
CYTOTEC tab	Misoprostol 100mcg	PFIZER, USA
CYTOLOG tab	Misoprostol 200mcg	ZYDUS, INDIA
MESOPIL tab	Misoprostol 200mcg	NICHOLAS, INDIA
MESOWIS tab	Misoprostol 200mcg	WISDOM, INDIA
MISO tab	Misoprostol 200mcg	BESTOCHEM, INDIA
MISOPROST tab	Misoprostol 100mcg	CIPLA, INDIA
MISOPROST tab	Misoprostol 200mcg	CIPLA, INDIA
MISOTOL tab	Misoprostol 200mcg	RESMED, INDIA
ESTAKIND tab	Misoprostol 200mcg	MANKIND, INDIA
TECTOR tab	Misoprostol 200mcg	ZEE LAB, INDIA
ZITOTEC tab	Misoprostol 100mcg	SUN PHARMA, INDIA
ZITOTEC tab	Misoprostol 200mcg	SUN PHARMA, INDIA
MISOPROSTOL tab	Misoprostol 100mcg	IVAX, US
MISOPROSTOL tab	Misoprostol 200mcg	IVAX, US
GYMISO tab	Misoprostol 200mcg	HRA Pharma, France
MISOPROSTOL tab	Misoprostol 200mcg	Pentcoft Pharma, Russia
U MISO tab	Misoprostol 200mcg	U Liang Pharma, Taiwan
MIROLUT tab	Misoprostol 200mcg	Mir Pharma, Russia
CYTOMIS tab	Misoprostol 200mcg	Incepta, Bangladesh
PROSTOKOS tab	Misoprostol 200mcg	Hebron Pharmaceuticals, Brazil
CYTIL tab	Misoprostol 200mcg	Tecnoquímicas, Colombia
MISOTAC tab	Misoprostol 200mcg	Sigma Pharm, Egypt
MISOSTAD tab	Misoprostol 200mcg	Stada, Vietnam
ALSOBEN tab	Misoprostol 200mcg	UNIMED PHARM, Korea