

MISOPROSTOL EN OBSTETRICIA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 10/02/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Misoprostol

Indicación clínica solicitada: Las indicaciones aprobadas para la especialidad Misive®

Autores / Revisores: Miguel Isidoro García, Ana Lozano Blázquez.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Servicio de Obstetricia y Ginecología

Justificación de la solicitud: Eficacia, seguridad y comodidad de administración para el paciente son muy superiores para el misoprostol frente a otras prostaglandinas de administración transcervical o intramuscular.

Fecha recepción de la solicitud: 08/07/2009

Petición a título: Consenso. Al ser solicitado para una patología donde está contemplado el derecho a la objeción de conciencia, no firman todos los miembros del servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Misoprostol

Nombre comercial: Misive®*

Laboratorio: Bial Industrial Farmacéutica S.A

Grupo terapéutico. Denominación: Oxitócico: Prostaglandinas Código ATC: G02AD

Vía de administración: Vaginal

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Vía de registro: Nacional

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos vaginales 200 mcg	4 comprimidos	660702		3,9€

*El laboratorio propietario fabrica misoprostol bajo dos nombres comerciales con indicaciones distintas: Misofar® y Misive®, ambas presentaciones son prácticamente idénticas en cuanto a cantidad de principio activo y excipientes. Actualmente el laboratorio sólo comercializa Misofar®.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.^{1, 2}

4.1 Mecanismo de acción.

Análogo sintético de la prostaglandina E1. Induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente dilatador de vasos sanguíneos y como ligero broncodilatador sobre la fibra muscular lisa bronquial. También inhibe la secreción ácida del estómago por acción directa sobre las células aprietales gástricas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS:

Misive®:

- Interrupción terapéutica del embarazo intrauterino.

- Dilatación y preparación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo.
- Inducción al parto en la muerte fetal intrauterina.
- Tratamiento farmacológico del aborto espontáneo y diferido. (marzo 2008).

Misofar®:

- Dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina. (marzo 2008).
- FDA: No comercializado vía vaginal.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Interrupción terapéutica del embarazo intrauterino:

Misoprostol-solo:

Hasta 49 días de gestación: 4 comp. por vía vaginal cada 24 h, y hasta 3 veces (cuando existe alguna contraindicación o alergia a Mifepristona o el acceso a la misma es absolutamente imposible).

Embarazos de 49 días a 20 semanas: 2 ó 3 comp. cada 4-6 horas respectivamente.

Embarazos mayores a 20 semanas: 2 comp. cada 4-6 horas o incluso menores según respuesta.

Misoprostol en asociación con Mifepristona:

Hasta 49 días de gestación: 2 comp. por vía vaginal 36-48 horas después de la administración oral de Mifepristona (600 mg).

Dilatación y preparación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo:

Embarazos de hasta 12 semanas: 2 comprimidos de misoprostol 200 mg 2 ó 3 horas antes del aborto quirúrgico de primer trimestre.

Embarazos mayores de 12 semanas: 2 ó 3 comprimidos de misoprostol 200 mg 2 horas antes del aborto quirúrgico de segundo trimestre.

Inducción al parto en la muerte fetal intrauterino:

Misoprostol-solo:

Embarazos de 12 a 20 semanas: 2 a 3 comprimidos de misoprostol 200 mg cada 4-6 horas respectivamente.

Embarazos mayores a 20 semanas: 2 comprimidos de misoprostol 200 mg cada 4-6 horas o incluso menores según respuesta.

Tratamiento farmacológico del aborto espontáneo y diferido:

Dos comprimidos de misoprostol 200 mg cada 4 horas hasta un máximo de 5-6 dosis.

Preparación para histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina:

La dosis recomendada es de 400 microgramos de 2 a 8 horas antes, en úteros sin historial de cesárea previa o cicatrices uterinas y de 2 a 4 horas antes en úteros con historial de cesárea previa o cicatrices uterinas.

4.4 Farmacocinética.

La biodisponibilidad vía vaginal es tres veces superior a la de la vía oral. Después de la administración vaginal, la concentración plasmática del misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre 60 y 120 minutos, y declina lentamente llegando hasta el 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración.

El pH vaginal puede influir en la absorción del fármaco, aunque no hay resultados concluyentes.

Sufre intenso metabolismo hepático, dando lugar a metabolitos activos como el ácido de misoprostol (principal metabolito activo), que sufre un metabolismo posterior por los sistemas oxidativos de los ácidos grasos. No interfiere con el sistema oxidativo del Citocromo P-450.

La eliminación es principalmente por metabolismo y posterior excreción en orina, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía y con insuficiencia renal moderada o grave.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al tratarse de un fármaco aprobado por procedimiento nacional no se dispone del EPAR, tampoco del CDER de la FDA (no comercializado vía vaginal en Estados Unidos). En la tabla 1 aparece una selección de ensayos clínicos randomizados de uso de misoprostol previo a la aspiración en el primer trimestre. Se muestran además un ensayo clínico donde se compara aborto médico y quirúrgico en el segundo trimestre y un metaanálisis del uso de misoprostol en muerte fetal intrauterina.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Misoprostol previo a la aspiración en el primer trimestre.

Selección de ensayos que evalúan el papel del misoprostol en la dilatación de la pared uterina previa al proceso de aspiración en el aborto quirúrgico en el primer trimestre

-Criterios de inclusión: mujeres gestantes en el primer trimestre del embarazo

Resultados

Ensayo	Nº de pacientes	Intervención	Conclusión
Ngai et al. (1999) ³	225	Placebo vs misoprostol 3 horas previas a la aspiración: Oral 200 mcg y 400 mcg. Vaginal 200 mcg y 400 mcg	La eficacia y los efectos adversos son similares para las dosis de 400 mcg oral y vaginal.
Maclsaac et al. (1999) ⁴	106	Misoprostol 400 mcg oral vs misoprostol 400 mcg vaginal vs tallos de laminaria 4 horas previas a la aspiración.	Misoprostol vaginal es el método más efectivo y aceptable de los tres.
Ashok et al (2000) ⁵	90	Misoprostol 800 mcg vía vaginal 2-4 horas previas a la aspiración vs mifepristona 200 mg vía oral 24-48 horas previas a la aspiración	Mifepristona es más efectivo e igual de aceptable.
el-Rafaey et al. (1994) ⁶	90	Gemeprost vs misoprostol vaginal vs control	Gemeprost y misoprostol vaginal producen dilatación cervical, pero misoprostol resulta más barato, mejor almacenable y presenta menos efectos adversos
Ngai, Yeung et al (1995) ⁷	64	Aleatorización a: -400 mcg de misoprostol oral. -1 mg de gemeprost vaginal 12 horas antes de la aspiración. -1 mg de gemeprost vaginal 3 horas antes de la aspiración.	La dilatación cervical fue mayor para misoprostol que para gemeprost (8 mm vs 7 mm). Los efectos adversos preoperatorios fueron menos frecuentes en el grupo de misoprostol.
Sing et al.(1998) ⁸	121	Dosis distintas de misoprostol vaginal 3-4 horas previas a la aspiración: : -200 mcg -400 mcg -600 mcg -800 mcg	La dosis vaginal de 400 mcg es la dosis óptima para la preparación previa aspiración.

Tabla 2.: Grimes et al.⁹: Aborto médico vs aborto quirúrgico en el segundo trimestre.

Compara la eficacia del aborto quirúrgico por dilatación y evacuación (D&E) vs eficacia del aborto médico mediante el régimen de Aberdeen (mifepristona oral (200 mg) y misoprostol 800 mcg vía vaginal seguido de 400 mcg vía oral cada tres horas):

-Nº de pacientes: 18

-Diseño: Designación de aleatorizada de pacientes, 9 por grupo

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo control D&E; grupo tratamiento régimen de Aberdeen

-Criterios de inclusión: mujeres gestantes con 13,9 a 19,9 semanas de gestación

-Pérdidas: Ninguna.

-Tipo de análisis: por protocolo

Resultados

Variable evaluada en el estudio:	Trat estudiado (N=9)	Trat control (N=9)	EFFECTIVIDAD (OR)	IC 95%
Aborto completo	9 (100%)	8 (89%)	0,30	0,01 a 8,35

*Una paciente sufrió aborto espontáneo después de la colocación de la laminaria, las otras 8 pacientes completaron el aborto por el método asignado

Tabla 3.: Tratamiento médico para la muerte fetal prematura (menos de 24 semanas) Referencia¹⁰

Metaanálisis para evaluar la efectividad, la seguridad y la aceptabilidad de cualquier tratamiento médico para el fracaso del embarazo temprano.
-Nº de pacientes/estudios: 1888 mujeres/ 24 estudios
-Criterios de inclusión: Ensayos aleatorios que comparan el tratamiento médico con otro tratamiento, placebo o ningún tratamiento para el fracaso del embarazo temprano
-Criterios de exclusión: Ensayos cuasialeatorios.
-Tipo de análisis: Metaanálisis.

Resultados

Variable evaluada en el estudio:	Nº de ensayos	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Aborto completo <24 horas después del tto (misoprostol vaginal vs placebo)	2	138	Riesgo relativo IC 95%	4,73 (2,70 a 8,28)
Evacuación quirúrgica del útero (misoprostol vaginal vs evacuación quirúrgica del útero)	3	254	Riesgo relativo IC 95%	0,42 (0,34 a 0,52)
Aborto <24 horas (misoprostol vaginal vs gemeprost vaginal)	1	50	Riesgo relativo IC 95%	1,24 (0,90 a 1,70)
Evacuación quirúrgica (misoprostol vaginal vs prostaglandina E)	1	60	Riesgo relativo IC 95%	0,39 (0,21 a 0,72)
Aborto (misoprostol vaginal dosis bajas vs dosis altas)	3	247	Riesgo relativo IC 95%	0,85 (0,72 a 1,00)
Aborto <3 días (misoprostol líquido vs polvo vaginal)	1	80	Riesgo relativo IC 95%	1,14 (0,85 a 1,54)
Aborto completo (misoprostol oral vs misoprostol vaginal)	2	218	Riesgo relativo IC 95%	0,90 (0,82 a 0,99)

Tabla 4. Thomas JA et al (2002): Eficacia de misoprostol previo a histeroscopia.¹¹

Ensayo aleatorizado doble ciego destinado a comparar misoprostol frente a placebo previo a histeroscopia. El objetivo principal era ver la facilidad para producir la dilatación cervical.
-Nº de pacientes: 204
-Diseño: Designación de aleatorizada doble ciego.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Misoprostol oral 400 mcg 12 y 24 horas antes de la histeroscopia vs placebo.

Resultados

Ensayo	Pacientes	Intervención	Resultados
Comparación de misoprostol frente a placebo previo a histeroscopia	204	Placebo vs 400 mcg de misoprostol oral 12 y 24 horas antes de la cirugía	OR=2,6 mayor facilidad del proceso para misoprostol tanto en el grupo de mujeres posmenopáusicas como premenopáusicas. Efectos adversos más frecuentes en el grupo de misoprostol.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- En el aborto inducido del primer trimestre los ensayos clínicos demuestran que misoprostol es la prostaglandina de elección en la preparación cervical previo a la aspiración, siendo la dosis óptima 400 mcg.
- Grimes et al: Ensayo con un número muy reducido de pacientes y en el que el objetivo principal del estudio era la factibilidad del reclutamiento en un ensayo aleatorio de aborto quirúrgico vs médico del segundo trimestre en los Estados Unidos, el aborto completo con el tratamiento asignado era un objetivo secundario.
- En la muerte fetal prematura antes de las 24 semanas las pruebas disponibles de los ensayos aleatorios apoyan el uso de misoprostol como una opción posible para el tratamiento de los embarazos no viables antes de las 24 semanas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Protocolos de Medicamentos Fuera de indicación de la Comunidad de Madrid: Misoprostol en obstetricia y ginecología¹²:

-Evacuación uterina durante el primer trimestre: Administración de misoprostol 400 mcg en dosis única por vía intravaginal, seguido el posterior legrado.

-Evacuación uterina durante el segundo trimestre de gestación: administración de misoprostol 400 mcg en una dosis, seguido de otra dosis a repetir a las 4 horas hasta la expulsión del feto.

-Pacientes con feto muerto: administración de misoprostol 400 mcg vía intravaginal en una dosis, seguido de otra dosis a repetir a las 4 horas hasta la expulsión del feto.

-Pacientes que precisan procedimientos invasivos intrauterinos: 200-400 mcg vía intravaginal 2-4 horas antes del citado procedimiento.

-Elati et al¹³: Revisión uso misoprostol

-Terminación del embarazo en el primer trimestre: Misoprostol debe ser administrado a una dosis de 800 mcg vía vaginal cada 12 horas hasta un máximo de tres dosis.

-Terminación del embarazo en el segundo trimestre: Misoprostol es una alternativa adecuada al aborto quirúrgico. El régimen recomendado es 400 mcg vaginales a intervalos de 3 horas hasta un máximo de cinco dosis.

-Muerte fetal intrauterina: Misoprostol vía vaginal es recomendado, variando las dosis en función del período de gestación del paciente, decreciendo la dosis a medida que aumenta el tiempo de gestación..

-Preparación cervical previa a procedimientos transcervicales: La dilatación cervical previa a procedimientos quirúrgicos facilita la dilatación mecánica, acorta el tiempo de operación y reduce la pérdida de sangre y la frecuencia de complicaciones. La dosis recomendada es de 400 mcg vía vaginal 3 horas antes del procedimiento. Sin embargo el mismo régimen vía oral o sublingual es igual de efectivo y es más conveniente y mejor aceptado por las mujeres.

- Guía OMS 2003¹⁴:

-Métodos preferidos para el aborto en el primer trimestre: Aspiración con vacío manual y eléctrico o método médico basado en una combinación de mifepristona seguida de una prostaglandina, siendo misoprostol la prostaglandina de elección por su menor coste y no necesidad de refrigeración. El régimen recomendado es 200 mg de mifepristona oral seguida de 800 mcg de misoprostol vía vaginal.

-Métodos preferidos para el aborto en el segundo trimestre: Dilatación y evacuación, utilizando aspiración al vacío y las pinzas y curetas; mifepristona seguido de dosis repetidas de prostaglandinas o prostaglandinas solas en dosis repetidas. Es efectivo el régimen de mifepristona 200 mg vía oral seguida de 800 mcg de misoprostol vía vaginal 36-48 horas más tarde y posteriores dosis de 400 mcg por vía oral cada 3 horas hasta un máximo de 4 dosis.

-Se recomienda la preparación cervical con prostaglandinas (se sugieren regímenes de 400 mcg de misoprostol 3-4 horas antes de la cirugía) previa a un aborto quirúrgico para aquellos embarazos mayores de 8 semanas completas en mujeres nulíparas, para mujeres menores de 18 años y para todas las mujeres con embarazos mayores a 12 semanas completas.

- RCOG 2004¹⁵:

-En gestaciones de 7 a 15 semanas la aspiración es un método adecuado, aunque depende de la experiencia del especialista, por lo que en algunos casos sería más apropiado el aborto médico en gestaciones mayores de 12 semanas.

-Para gestaciones mayores de 15 semanas, el aborto quirúrgico por dilatación más evacuación, precedido por una dilatación cervical es seguro y efectivo cuando lo realizan especialistas con experiencia suficiente en este tipo de abortos (grado de recomendación (GR) A). El aborto médico con mifepristona seguido de una prostaglandina es un método apropiado y ha demostrado ser seguro y efectivo (GR B). La dosis adecuada de misoprostol es de 200 mcg (GR A). El régimen recomendado es: mifepristona 200 mcg oral, seguido a las 36-48 horas de misoprostol 800 mcg vaginal, y posteriormente 400 mcg vaginal, cada 3 horas, hasta un máximo de 4 dosis orales (GR A).

- Basado en la evidencia disponible, los siguientes regímenes parecen los adecuados para la preparación cervical previo al aborto en primer y segundo trimestre: misoprostol 400 mcg vía vaginal, 3 horas previas a la cirugía. Esta recomendación está basada en criterios de eficacia, seguridad y coste.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son:

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma ocasional.:

- Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hipotensión, arritmia cardíaca, flebitis, edema, tromboembolismo.
- Trastornos del sistema nervioso/psiquiátrico: mareo, confusión, somnolencia, síncope, cefalea, temblores, ansiedad, neurosis.
- Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, calambres y agarrotamientos musculares, dolor de espalda.
- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: contractilidad uterina anormal con o sin bradicardia fetal, ruptura uterina, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por líquido amniótico, hemorragia vaginal.
- Genitourinarias: En raras ocasiones aparece dismenorrea y hemorragia vaginal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hipertermia transitoria, escalofríos.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos dermatológicos, alérgicos: rash, erupciones exantémicas, dermatitis, alopecia.
- Trastornos oculares: Trastornos en la visión y conjuntivitis.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Tabla 5. Aborto médico vs aborto quirúrgico en el segundo trimestre.

Referencia:⁹

Estudio de comparación de eficacia del aborto quirúrgico vs médico en mujeres en el segundo trimestre del embarazo.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Aborto quirúrgico (D&E) n=9	Aborto médico (Aberdeen) n=9	Ponderación de OR	IC (95%)
-Necesidad de legrado adicional	0/9	4/9	0,06	0,00 a 1,43
-Personas con efectos adversos	1/9	6/9	0,06	0,01 a 0,76
-Nauseas	3/9	5/9	0,40	0,06 a 2,70
-Necesidad de hospitalización por una noche	0/9	5/9	0,04	0,00 a 0,96
-Dolor en el abdomen inferior	6/9	7/9	0,57	0,07 a 4,64

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

La FDA ha emitido una información postcomercialización de seguridad¹⁶ sobre muertes (muertes entre 2000 y 2004, 1/100.000 mujeres que abortaron) debidas a sepsis tras uso de mifepristona más misoprostol. La mayoría de las afectadas estaban infectadas con la bacteria *Clostridium sordellii*. No se sabe si estos fármacos son los causantes de estas muertes. En todos los casos la vía de administración del misoprostol fue vaginal.

Es posible que este régimen (que involucra la inserción vaginal en condiciones no estériles) pueda predisponer a las pacientes a infecciones mientras el cérvix esta abierto. Los síntomas de la infección por *C. sordellii* son calambres, dolor abdominal, náuseas y vómitos tras 24 tras finalizar el aborto.

La EMEA ha incluido en la ficha técnica una advertencia del riesgo de uso de comprimidos de misoprostol por vía vaginal.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Debe usarse con precaución en:

- Epilepsia.
- Enfermedad cardiovascular.
- Hipotensión.
- Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
- Enfermedad renal y/o hepática.

En los casos de la asociación de misoprostol con mifepristona, se deben tener las siguientes precauciones relacionadas con esta última:

- En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona.
- Debido a la actividad antiglucocorticoidea de la mifepristona, la eficacia de la corticoterapia a largo plazo, incluyendo corticoesteroides inhalados, puede disminuir durante los 3 a 4 días siguientes a la administración de mifepristona.

Embarazo

-Misoprostol tiene efectos teratógenos, describiéndose más de 35 tipos de anomalías en niños expuestos a misoprostol en primer trimestre de embarazo. Si la paciente desea continuar con su embarazo tras la administración de misoprostol, se establecerá un control clínico y ecográfico cuidadoso del embarazo.

Lactancia:

Es excretado en leche, aunque su concentración es insignificante a las cinco horas

Interacciones:

- Acenocumarol: se ha observado una posible inhibición del efecto anticoagulante, cuando se utiliza concomitantemente con misoprostol.
- Antiácidos: Los antiácidos con magnesio podrían aumentar la frecuencia e intensidad de las diarreas asociadas al misoprostol.
- AINE: En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenilbutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenaco, indometacina).
- Laxantes: La administración de laxantes junto con misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Preparación cervical 1er trimestre	ILE 2º trimestre
Precio unitario (PVL+IVA) *	3,9€	3,9€
Posología	600 mcg (3 comp) 1 h antes quirófano	4 comp + 2 comp/4h
Coste día	11,7 €	46,8€
Costes asociados (mifepristona)		16,38€**
Coste global o coste global tratamiento/año	11,7	63,18€***

* La primera dosis puede variar de 3 a 4 comp., siendo el coste para un día con una dosis inicial de 3 comp de 42,9€
 **PVL + IVA del comprimido de mifepristona que se administra 24-36 horas antes de la administración de misoprostol.
 ***Coste para el tratamiento completo de un día con un comprimido de mifepristona, 4 comprimidos de misoprostol en la dosis inicial y 2 comprimidos de misoprostol cada 4 horas hasta un máximo de 4 tomas.

Se consideran los dos regímenes propuestos en el protocolo de Interrupción legal del embarazo (ILE). El resto de uso de misoprostol quedan pendientes de la elaboración de un protocolo de uso.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos:

-Misoprostol es un análogo de prostaglandina E1. A nivel ginecológico produce contracciones de gran intensidad, maduración del cérvix y puede inducir el parto. Estas acciones se ven potenciadas con la administración de mifepristona 24-36 horas antes.

-En la ILE del primer trimestre se recomienda el uso de misoprostol previo a la aspiración.

-Según las revisiones disponibles, el régimen de mifepristona + misoprostol es una alternativa adecuada e igual de eficaz que el aborto quirúrgico en el segundo trimestre de gestación.

-Tiene la ventaja frente a otras prostaglandinas la mayor eficacia, la facilidad de su uso y el menor coste.

-Los efectos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal. La incidencia de los efectos adversos parece ser menor con la administración de formas vaginales. Se debe vigilar la posible aparición de infecciones.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

La evidencia disponible recomienda su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital para la Interrupción legal del embarazo en el primer trimestre previo a la aspiración y en el segundo trimestre asociado a mifepristona, según el protocolo de ILE elaborado en el Hospital. Para el resto de indicaciones (muerte fetal, aborto espontáneo) deberá elaborarse un protocolo de uso.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica especialidad Misofar, disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69683&formato=pdf&formularjo=FICHAS>

² Ficha técnica especialidad Misive, disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69681&formato=pdf&formularjo=FICHAS>

³ Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14:2139-42.

⁴ Maclsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93:766-70.

⁵ Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. Mifepristone versus vaginally administered misoprostol for cervical priming before first-trimester termination of pregnancy: a randomized, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:998-1002.

⁶ el-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost *Lancet* 1994;343:1207-9. [Erratum in *Lancet* 1994;343:1650]. ⁶ Singh K, Fong YF, Prasad S, Dong F. Randomized trial to determine optimal use of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998;80:795-8.

⁷ Ngai SW, Yeung KC, Lao T, Ho PC. Oral misoprostol versus vaginal gemeprost for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in women in the sixth to twelfth week of gestation. *Contraception* 1995;51:347-50.

⁸ Singh K, Fong YF, Prasad S, Dong F. Randomized trial to determine optimal use of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998;80:795-8.

⁹ Grimes DA, Smith MS, Witham AD. Mifepristone and misoprostol versus dilation and evacuation for midtrimester abortion: a pilot randomised controlled trial *BJOG* 2004;111(2):148-53.

¹⁰ Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Tratamiento médico para la muerte fetal prematura (menos de 24 semanas) (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹¹ Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 876-9.

¹² Martínez Fernández-Llamazares C, Aguarón de la Cruz A, Giménez Manzorro A, Ortiz Quintana L. Misoprostol en Obstetricia y Ginecología. Protocolos de Medicamentos Fuera de Indicación. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid 2007.

¹³ Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG* 2009; 116 (Suppl. 1): 61-69.

¹⁴ OMS. Aborto sin riesgos: Guía técnica y de políticas para Sistemas de Salud. Ginebra 2003.

¹⁵ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists The Care of Women Requesting Induced Abortion. Guidelines No. 7. RCOG, London. 2004.

¹⁶ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111323.htm>

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 17/02/2010

Fecha de notificación: 28/04/2010

“Decisión adoptada por la CFyT” : Incluir en GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Interrupción legal del embarazo en el primer trimestre previo a la aspiración y en el segundo trimestre asociado a mifepristona, según el protocolo ILE elaborado en el Hospital. Para el resto de las indicaciones (muerte fetal, aborto espontáneo) deberá elaborarse un protocolo de uso.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Miguel Isidoro García y Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas