

Interrupció farmacològica voluntària de l'embaràs

CT04/2011

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Sunyer B, Sola-Morales O. Interrupció farmacològica voluntària de l'embaràs. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, febrer 2011, Barcelona
Correcció: Rosa Farré Bregolat (AIAQS)
Disseny: Isabel Parada (AIAQS)
Dipòsit legal: B.11439-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Interrupció farmacològica voluntària de l'embaràs

Berta Sunyer
Oriol de Solà-Morales



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	6
English summary.....	7
Introducció.....	8
Objectius	13
Metodologia.....	13
Resultats	14
Discussió.....	17
Conclusions.....	19
Recomanacions.....	19
Annex 1. Estratègia de cerca per a les bases de dades bibliogràfiques	20
Annex 2. Criteris d'inclusió	22
Annex 3. Estudis inclosos.....	23
Annex 4. Motius d'exclusió	24
Annex 5. Revisions sistemàtiques	27
Annex 6. Assaigs clínics.....	40
Abreviacions.....	55
Bibliografia	56

Introducció

La interrupció voluntària de l'embaràs (IVE) està legalment regulada i està permesa a pràcticament tots els països de la Unió Europea. La Llei orgànica espanyola 2/2010, de 3 de març, de salut sexual i reproductiva de la interrupció voluntària de l'embaràs, ofereix un nou escenari en l'atenció a la IVE, que pot realitzar-se a petició de la dona dins de les primeres catorze setmanes de gestació o per causes mèdiques en diferents setmanes de gestació. A Catalunya, al 2008 es van realitzar 26.932 avortaments legals.

Metodologia

Revisió sistemàtica de la literatura sobre l'eficàcia i la seguretat de la IVE farmacològica amb mifepristona fins als quaranta-nou dies de gestació. S'han revisat les principals bases de dades bibliogràfiques i s'hi han inclòs 33 assaigs clínics aleatoritzats i 7 revisions sistemàtiques de la literatura.

Resultats

Els diferents estudis confirmen l'eficàcia de la IVE farmacològica amb mifepristona, que aconsegueix avortament complet en un 94-96% dels casos; i la combinació de mifepristona amb misoprostol és més efectiva que la mifepristona sola (RR 3,76; IC 95% 2,30 a 6,15). El misoprostol pot potencialment induir malformacions fetals, per la qual cosa és cabdal assegurar la interrupció de l'embaràs.

Així mateix, s'han descrit una sèrie de complicacions derivades de la IVE farmacològica com anèmia (3% de les IVE mèdiques), infecció urinària (<0,21%), dolor, nàusees, vòmits, calfreds i d'altres. Cal destacar, en dones de més de cinc setmanes d'embaràs, la importància del diagnòstic per excloure'n l'embaràs ectòpic, ja que està contraindicat en la IVE farmacològica.

També s'ha realitzat una aproximació del cost de la IVE farmacològica i quirúrgica, observant que el cost de la IVE farmacològica és inferior al de la quirúrgica.

Conclusions

En conclusió, la IVE farmacològica amb mifepristona i misoprostol és eficaç i segura, però requereix d'un diagnòstic d'embaràs adequat i de finalització d'aquest per garantir-ne la seguretat.

RESUMEN

Título

Interrupción farmacológica voluntaria del embarazo.

Introducción

La interrupción voluntaria del embarazo (IVE) está legalmente regulada y permitida en prácticamente todos los países de la Unión Europea. La Ley Orgánica española 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva de la interrupción voluntaria del embarazo, ofrece un nuevo escenario en la atención a la IVE, que puede realizarse a petición de la mujer dentro de las primeras catorce semanas de gestación o por causas médicas en diferentes semanas de gestación. En Cataluña, en 2008 se realizaron 26.932 abortos legales.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y la seguridad de la IVE farmacológica con mifepristona hasta los cuarenta y nueve días de gestación. Se han revisado las principales bases de datos bibliográficas y se han incluido 33 ensayos clínicos aleatorizados y 7 revisiones sistemáticas de la literatura.

Resultados

Los diferentes estudios confirman la eficacia de la IVE farmacológica con mifepristona, que consigue aborto completo en un 94-96% de los casos, y la combinación de mifepristona con misoprostol es más efectiva que la mifepristona sola (RR 3,76; IC95% 2,30 a 6,15). El misoprostol puede potencialmente inducir malformaciones fetales, por lo que es fundamental asegurar la interrupción del embarazo.

Asimismo, se han descrito una serie de complicaciones derivadas de la IVE farmacológica como anemia (3% de las IVE médicas), infección urinaria (<0,21%), dolor, náuseas, vómitos, escalofríos y otras. En mujeres de más de cinco semanas de embarazo, hay que destacar la importancia del diagnóstico para excluir el embarazo ectópico, ya que está contraindicado en la IVE farmacológica.

También se ha realizado una aproximación del coste de la IVE farmacológica y quirúrgica, observando que el coste de la IVE farmacológica es inferior al de la quirúrgica.

Conclusiones

En conclusión, la IVE farmacológica con mifepristona y misoprostol es eficaz y segura, pero requiere de un diagnóstico de embarazo adecuado y de finalización del mismo para garantizar su seguridad.

ENGLISH SUMMARY

Title

Pharmacologically-induced voluntary interruption of pregnancy

Introduction

Voluntary termination of pregnancy (VTP) is legally regulated and permitted virtually in all the countries of the European Union. Spanish Organic Law 2/2010, of 3rd of March, on sexual and reproductive health of voluntary termination of pregnancy offers a new scenario in VTP care, which can be performed at the request of the woman within the first fourteen weeks of gestation or as a result of medical reasons at different weeks of gestation. In Catalonia, 26,932 legal abortions were carried out in 2008.

Methodology

A systematic review of the literature on the efficacy and safety of pharmacologically-induced VTP with mifepristone up to 49 days of gestation has been performed. The main bibliographic databases have been reviewed and 33 randomised clinical trials and 7 systematic reviews of the literature have been included in this assessment.

Results

The different studies confirm the efficacy of pharmacologically-induced VTP with mifepristone, which achieves complete abortion in 94-96% of cases; the combination of mifepristone and misoprostol being more effective than mifepristone alone (RR 3.76; CI 95% 2.30 to 6.15). Misoprostol can potentially induce foetal malformations, which makes it essential to terminate the pregnancy.

In addition, a series of complications caused by pharmacologically-induced VTP have been reported such as anemia (3% of medical VTPs), urinary tract infections (<0.21%), pain, nausea, vomiting, and shivering, among others. Also of note is the importance of a diagnosis in women beyond their 5th week of pregnancy in order to exclude an ectopic pregnancy, as pharmacologically-induced VTP is contraindicated in these cases.

An approximation of the costs of pharmacologically-induced VTP vs surgical VTP has also been carried out, showing that the costs of pharmacologically-induced VTP are lower than those of surgical VTP.

Conclusions

In conclusion, pharmacologically-induced VTP with mifepristone and misoprostol is effective and safe but it does require an adequate diagnosis of pregnancy and its termination in order to ensure safety.

INTRODUCCIÓ

Justificació

La Direcció General de Planificació i Avaluació del Departament de Salut sol·licita a l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) una revisió de l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de les diferents tècniques d'interrupció voluntària de l'embaràs (IVE) farmacològica, i especialment de la que fa referència als quaranta-nou primers dies de gestació.

La interrupció voluntària de l'embaràs a Europa: marc legal

La IVE està legalment regulada i està permesa a pràcticament tots els països de la Unió Europea. No obstant això, els requisits establerts varien segons els països.

S'han seleccionat setze països europeus on s'ha autoritzat l'ús de la mifepristona (Mifegyne®) per a l'avortament farmacològic. En la Taula 1 es descriuen els requisits més rellevants inclosos en la legislació de cada país relativa a l'avortament en general, i en particular aquells que fan referència a l'avortament farmacològic. Els requisits revisats fan referència al límit màxim de la IVE segons la legislació, el lloc establert per a l'avortament, els períodes d'espera entre la primera visita al metge i l'avortament, l'obligatorietat de donar assessorament psicològic i informació al pacient, l'obtenció del consentiment informat i el reemborsament.

La IVE pot ser sol·licitada sense justificació prèvia a Àustria, Dinamarca, Grècia, Holanda, Noruega, Portugal i Suècia. A països com Alemanya, Bèlgica, França i Suïssa, s'ha de sol·licitar al·legant «estat d'angoixa». A altres països com el Regne Unit, Luxemburg, Finlàndia i Itàlia es permet l'avortament en situacions diverses com risc mental o físic de la dona o el fill en el cas de continuació de l'embaràs, o raons econòmiques i socials, entre d'altres. El límit establert per a la IVE a Europa varia entre les deu i catorze setmanes de gestació, exceptuant-ne Holanda i Suècia, on es permet la IVE fins a les vint-i-quatre i divuit setmanes d'embaràs, respectivament.

Alguns països tenen períodes d'espera obligatoris entre la primera consulta sobre l'avortament i la IVE. Els temps d'espera són obligatoris perquè la pacient prengui la decisió d'interrompre l'embaràs de manera raonada i meditada. Altres països com Àustria, Dinamarca, Finlàndia, Grècia, Noruega, el Regne Unit o Suïssa no tenen cap període d'espera establert¹⁻⁴. D'altra banda, pràcticament tots els països tenen l'obligació d'informar la pacient sobre els diferents mètodes d'avortament i sobre altres alternatives disponibles. L'assessorament mèdic o psicològic és obligatori en alguns països, i d'altres donen el servei quan la pacient el demana¹⁻⁴.

El lloc on legalment es permet la pràctica de l'avortament és normalment a hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits determinats. A Finlàndia només es pot fer la IVE en hospitals. En canvi, a França, la IVE es pot dur a terme també en consultes privades, sempre que tinguin dispositius de diagnòstic.

Taula 1. Legislació de la interrupció voluntària de l'embaràs (IVE) a països europeus seleccionats

Països	Límit màxim IVE segons legislació	Lloc (avortament farmacològic)	Períodes d'espera	Assessorament psicològic/mèdic	Informació	Consentiment informat	Reemborsament
Alemanya^a	12 setmanes des de la concepció (estat d'angoixa)	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	3 dies	Sí	-	-	No (a vegades reemborsament parcial)
Àustria^a	3 mesos des de la implantació	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	No	Assessorament mèdic	-	-	No (privat)
Bèlgica^a	12 setmanes des de la concepció (estat d'angoixa /emergència)	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	6 dies	Sí	-	Si	Reemborsament total o parcial segons on es fa l'avortament
Dinamarca^a	12 setmanes d'embaràs	Hospitals públics i clíniques que estan pròximes a un hospital	No	-	Sí	Si	100%
Espanya^a	14 setmanes des de la gestació	Hospitals públics o institucions privades que compleixen uns requisits	3 dies	Sí (a demanda)	Sí	Si	No
Finlàndia^a	12 setmanes d'embaràs (raons especials) (amb el consentiment de dos metges, o un si és menor de 17 anys o major de 40, o si ha tingut més de quatre fills)	Només a hospitals	No	Sí	Sí	Si	Reemborsament (excepte taxes de l'hospital)
França^a	12 setmanes d'embaràs (estat d'angoixa); avortament farmacològic fins a 7 setmanes d'amenorrea	Hospitals, i en el cas de l'avortament farmacològic a consultes privades ^b	7 dies	Sí	Sí	Si	20% del cost el paga el pacient
Grècia^a	12 setmanes d'embaràs	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	No	-	-	-	100% reemborsat a hospitals estatals
Itàlia	Fins a 90 dies des de la gestació (raons especials)	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	7 dies	Sí	Sí	Sí	100%
Luxemburg^a	12 setmanes (raons especials)	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits ^c	7 dies	-	Sí	Sí	100%
Holanda^a	24 setmanes de gestació	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	5 dies	Sí	Sí	Sí	100%

Països	Límit màxim IVE segons legislació	Lloc (avortament farmacològic)	Períodes d'espera	Assessorament psicològic/mèdic	Informació	Consentiment informat	Reemborsament
Noruega^a	12 setmanes de gestació	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	No	Sí (a demanda)	Sí	Sí	100%
Portugal	10 setmanes de gestació calculades des de l'última menstruació	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	3 dies	Sí (a demanda)	Sí	Sí	100%
Regne Unit^a	24 setmanes (raons especials)	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	No	Sí (a demanda)	Sí	-	100% pel National Health Service
Suècia^a	18 setmanes	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits ^d	2 dies (no obligat)	Sí	-	-	100% (exceptuant-ne taxes)
Suïssa	12 setmanes d'amenorrea, 10 setmanes des de la concepció (estat d'angoixa)	Hospitals públics i institucions privades que compleixen uns requisits	No	Sí	-	Sí	No

a Països on està autoritzat l'ús de Mifegyne per a la interrupció de l'embaràs fins a 63 dies d'amenorrea.

b Consultes privades sempre que tinguin dispositius de diagnòstic.

c Les regulacions per al Mifegyne, autoritzat des de 2001, permeten l'ús d'avortament farmacològic només a hospitals i clíniques amb prescripció d'un ginecòleg; el Luxemburg FPA no pot fer-ho.

d Suècia i Àustria recomanen donar opcions a les dones per prendre la medicació a l'hospital o a casa. Als EUA, està aprovat per prendre'l a casa des de 2004.

La interrupció voluntària de l'embaràs a Espanya: marc legal

A Espanya, el 4 de març de 2010 va entrar en vigor la nova llei de l'avortament, segons la qual es permet la IVE a petició de la dona i amb el seu consentiment exprés i per escrit durant les primeres catorze setmanes de gestació. La llei estipula un període d'espera de tres dies un cop rebuda la informació sobre els seus drets i les prestacions públiques que donen suport a la maternitat. La IVE s'ha de realitzar en centres de la xarxa sanitària pública o vinculats a aquesta ⁵.

Mifepristona (Mifegyne®) i misoprostol: contraindicacions i condicions d'ús

La IVE farmacològica es pot dur a terme administrant per via oral la mifepristona, un esteroide sintètic amb acció antiprogestàgena, majoritàriament comercialitzat amb el nom de Mifegyne®. Aquest medicament està aprovat a Alemanya, Àustria, Bèlgica, Dinamarca, Espanya, Finlàndia, França, Grècia, Luxemburg, Holanda, Noruega, Regne Unit i Suècia, per a la interrupció farmacològica de l'embaràs intrauterí juntament amb un anàleg de la prostaglandina (misoprostol) fins a **seixanta-tres dies d'amenorrea**. També està indicat per a estovament i dilatació del coll uterí abans de la interrupció quirúrgica de l'embaràs durant el primer trimestre, preparació per a l'acció d'anàlegs de prostaglandines en la interrupció de l'embaràs per raons mèdiques (després del primer trimestre) i inducció del part en la mort fetal intrauterina ^{6,7}.

Les contraindicacions de la mifepristona per a la IVE farmacològica de l'embaràs són:

- Insuficiència suprarenal crònica
- Porfíria hereditària
- Asma greu, no controlada per tractament antiastmàtic
- Al·lèrgia coneguda a la mifepristona o a algun dels components del comprimit
- Existència d'una contraindicació o d'una al·lèrgia coneguda als anàlegs de les prostaglandines que es combinen amb la mifepristona
- Embaràs no confirmat
- Sospita d'embaràs extrauterí
- Embaràs de seixanta-tres dies d'amenorrea

Per manca d'estudis específics sobre la seguretat de la seva administració, no és recomanable l'ús de mifepristona en pacients amb insuficiència renal, insuficiència hepàtica o desnutrició. Tampoc no és recomanable associar el tractament amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), incloent-hi l'àcid salicílic, ja que pot produir una reducció de l'eficàcia del mètode.

Durant la IVE farmacològica en el primer trimestre de l'embaràs, s'ha de tenir especial cura amb pacients que pateixen trastorns hemostàtics que vagin acompanyats d'hipocoagulabilitat o d'anèmia ⁸. En el cas de pacients amb diabetis mellitus complicada o en el cas de sospita d'insuficiència renal aguda, cal derivar-los a un centre hospitalari de referència. Amb pacients asmàtics, cal tenir en compte que la mifepristona pot disminuir l'eficàcia de la crisoteràpia a llarg termini. Tampoc no es recomana aquest mètode en dones de més de 35 anys que fumin més de 10 cigarretes al dia ⁸.

Actualment, l'únic fàrmac amb misoprostol per via oral disponible a Espanya és el Cytotec®, i està indicat en el tractament de l'úlcer duodenal i prevenció de lesions gastrointestinals induïdes per AINE.

Com a comprimits vaginals amb misoprostol, tenen autorització de comercialització el Misive® i el Misofar®. No obstant això, cap dels dos no es troben encara en el mercat. Únicament el Misive® està indicat en la interrupció terapèutica de l'embaràs intrauterí. També està indicat en la dilatació i preparació del coll uterí abans de la interrupció quirúrgica de l'embaràs, en la inducció al part en cas de mort fetal intrauterina i en el tractament farmacològic de l'avortament espontani i diferit⁹. El Misofar® està indicat en la dilatació del cèrvix de l'úter no gràvid previ a una histeroscòpia o altres procediments ginecològics que requereixin accedir a la cavitat uterina¹⁰.

Les contraindicacions del misoprostol són:

- Existència d'una contraindicació o d'una al·lèrgia coneguda al misoprostol, a les prostaglandines o a algun excipient del comprimit
- Pacients en què normalment estan contraindicats els fàrmacs oxitòtics
- Embaràs no confirmat
- Sospita d'embaràs extrauterí

Es recomana administrar el misoprostol amb precaució en pacients amb epilèpsia o antecedent d'epilèpsia, malalties cardiovasculars, hipotensió, historial de cesària o cirurgia major uterina. No és recomanable l'ús de misoprostol en pacients amb insuficiència renal, insuficiència hepàtica o desnutrició.

Tenint en compte els aspectes mencionats anteriorment, abans de realitzar la IVE és convenient/necessari la realització prèvia de:

1. **Història clínica** completa i avaluació clínica sobre possibles contraindicacions a avortament farmacològic^{8,11}.
2. **Confirmació de l'embaràs** per ecografia, proves biològiques (orina) o clínicament. L'ús de l'ecografia no és obligatori, però sí recomanat en cas de sospitar un embaràs extrauterí^{8,11-13}.
3. **Analítica** que inclogui: grup sanguini i Rh, hemograma i proves de coagulació^{8,12,14}. Opcionalment es poden determinar els nivells d'hemoglobina.
4. **Citologia cervical**¹⁴.
5. Segons la situació clínica, pot ser necessari fer un cribratge de **malalties de transmissió sexual**¹³.

Un cop finalitzada la IVE farmacològica és important realitzar una consulta de control en què es dugui a terme la confirmació de l'expulsió completa del sac gestacional i la desaparició de metrorràgies.

OBJECTIUS

Conèixer l'eficàcia i l'efectivitat de la IVE farmacològica enfront de la IVE quirúrgica, així com els paràmetres de seguretat i eficiència relativa d'ambdues.

METODOLOGIA

Per a l'abordatge d'aquesta consulta s'ha fet una revisió sistemàtica de la literatura sobre l'eficàcia i la seguretat de la IVE farmacològica fins als 49 dies de gestació. S'han revisat les principals bases de dades i s'han considerat totes les revisions sistemàtiques i assaigs clínics aleatoritzats, que s'han resumit en unes taules d'evidència. S'han avaluat la qualitat dels estudis segons l'escala proposada per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Es pot trobar detall dels resultats de la cerca i dels articles inclosos i exclosos en els annexos 1-4.

A partir dels resultats obtinguts en aquesta revisió s'ha fet una proposta de resultats rellevants dels tres àmbits estudiats (eficàcia, seguretat i eficiència), tot combinant els assaigs clínics amb les revisions sistemàtiques quan la qualitat dels resultats així ho permetia.

Per tal de fer l'estudi d'eficiència s'ha realitzat una avaluació econòmica. Atès que s'assumeix que ambdós mètodes assoleixen un 100% d'efectivitat (la IVE farmacològica és complementada amb instrumentació quirúrgica), s'ha realitzat un estudi de minimització de costos. S'ha fet una estimació dels costos en què es podia incórrer en el cas típic (o cas base). Totes dues informacions s'han posat en comú per fer una estimació de l'eficiència d'ambdós procediments. Per fer el càlcul del cas base s'han suposat els pitjors escenaris possibles (major taxa d'efectes adversos i menor taxa d'efectivitat) i costos publicats en el DOGC per a centres de baixa complexitat, sense ajust per estructura ni per complexitat del centre.

RESULTATS

Eficàcia, seguretat i eficiència

Per a l'elaboració d'aquest informe s'han identificat 5 revisions sistemàtiques i 13 assaigs clínics publicats a partir de l'any 2003. Les taules descriptives dels estudis inclosos es poden trobar en els annexos 5 i 6.

A continuació es farà una descripció i contextualització dels resultats obtinguts a partir de la revisió sistemàtica.

Eficàcia

La IVE farmacològica es pot practicar amb diferents fàrmacs, però en el context europeu, la pràctica habitual i amb menys efectes adversos és l'ús de la mifepristona combinada amb misoprostol.

Diferents estudis confirmen l'eficàcia de la IVE farmacològica (vegeu els annexos 5 i 6: taules d'evidència). Les dades més importants són:

- La mifepristona aconsegueix l'avortament complet en un 94-96% dels casos, deixant un 2-4% d'avortaments incomplets i un 1-3% d'embarassos viables. L'avortament s'assoleix en la majoria dels casos (68%) en <6 hores, i quasi tots (99%) en <1 setmana¹⁵. Aquest percentatge millora com més precoç és la IVE farmacològica¹⁶.
- La combinació mifepristona + misoprostol és més efectiva que la mifepristona sola, i permet una dosificació de 200 mg de mifepristona¹⁷ i, en un interval de 24-48 hores, 800 mg de misoprostol^{a,18}.
- Mifepristona 200 mg és estadísticament igual d'eficaç que mifepristona 600 mg, però pot conduir a increments de l'avortament fallit. Hi ha un percentatge no menyspreable de dones que no fan el seguiment i que, havent pres misoprostol, tenen un risc elevat de malformacions al fetus. Cal tenir això molt en compte quan hi ha sospita que no es podrà fer el seguiment a la setmana de la finalització de l'embaràs.
- Misoprostol sublingual és igual d'eficaç que vaginal, encara que té més efectes adversos¹⁶.
- Mifepristona i misoprostol s'han de donar en un interval superior a les 8 hores, preferentment abans de les 48 hores, tot i que això augmenti lleugerament els efectes adversos. El misoprostol a domicili és preferit per una àmplia majoria de dones, i l'oral sembla més ben acceptat¹⁹. El tractament de mifepristona seguit de misoprostol bucal és igual d'eficaç que el tractament amb mifepristona seguit de misoprostol vaginal²⁰.
- La cirurgia per indicació mèdica pot ser de fins al 5%²¹.

^a Aquestes dosis, recomanades per l'OMS i altres protocols de la IVE farmacològica¹⁴, són en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica. Cal seguir les recomanacions emeses per a aquests casos.

Seguretat

La IVE farmacològica dona lloc a les complicacions següents:

- Sagnat: mifepristona 600 mg < mifepristona 200 mg; el sagnat pot iniciar-se als 6-7 dies i perllongar-se fins a quasi tres setmanes. En el 70% de les dones és un sagnat superior al de la menstruació.
- Anèmia que es tradueix en una caiguda d'hematòcrit: 3%.
- Necessitat de realitzar una hemostàsia quirúrgica: del 0,36 al 0,71% dels casos.
- Anèmia que requereix transfusió: 0,08 a 0,48%.
- Infecció urinària: <0,21%.
- Dolor (mifepristona 600 mg < mifepristona 200 mg).
- Nàusees (mifepristona 600 mg < mifepristona 200 mg, oral > vaginal).
- Vòmits (mifepristona oral > mifepristona vaginal).
- Calfreds: misoprostol 15-20% (bucal > oral).
- Altres: febre, diarrea, etc.

Als EUA s'han descrit 5 morts en dones joves (18-23 anys) a causa d'un xoc sèptic per *Clostridium sordellii* 4-10 dies després de rebre la combinació de mifepristona i misoprostol per a la IVE²²⁻²⁴. Fins ara no s'ha descrit cap mort per *Clostridium sordellii* a Europa. Cal recordar que alguns protocols recomanen administrar antibioteràpia específica especialment per a les usuàries de misoprostol vaginal.

Eficiència

S'ha fet una estimació del nombre d'IVE mèdiques fallides i a quines taxes de complicació donaven lloc. Amb això s'ha fet també una estimació del cost de les complicacions, en funció dels costos publicats al DOGC i prenent alguns tractaments farmacològics probables com a cost de les complicacions.

Tenint això en compte, en el sector públic la IVE farmacològica té un cost de 51 €, mentre que la IVE quirúrgica de 495 €. Per tant, i amb aquesta aproximació, la IVE farmacològica és nou vegades més econòmica que les IVE quirúrgiques (Taula 2), tot i que en els càlculs de la IVE farmacològica s'han considerat els casos en què caldrà, a banda de donar el tractament farmacològic, atendre les principals complicacions i/o la finalització de l'embaràs de forma quirúrgica.

Aquesta anàlisi no té en compte els efectes ni els costos de les dones que per no acudir als controls finalitzen l'embaràs (amb risc elevat de malformacions) o que finalitzen l'embaràs per altres mètodes.

Malgrat que aquestes dades donen una imatge de quina és la dimensió d'ambdues intervencions, cal procedir amb cautela i interpretar les dades com el que són, una aproximació. Caldria afinar alguns paràmetres. En qualsevol cas, però, veient les magnituds

d'ambdós costos, i havent realitzat una anàlisi de sensibilitat sobre les principals variables, es pot dir que no és creïble un escenari diferent del que es planteja, en què el cost de la IVE farmacològica és molt inferior al de la IVE quirúrgica.

Taula 2. Anàlisi de minimització de costos

Atenció privada (sense visites)							
	Tractament	Completar IVE	Hemorràgia + cirurgia	Transfusió	ITU	Altres	TOTAL
IVE mèdica	100,00%	6,00%	0,71%	0,48%	0,21%	20,00%	
Cost	84,24 €	286,66 €	286,66 €	122,85	16,6	2,00 €	
Cost ajustat	84,24 €	17,20 €	2,04 €	0,59 €	0,03 €	0,40 €	104,50 €
IVE quirúrgica	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Cost	286,66 €						
Cost ajustat	286,66 €						286,66 €
DIFERÈNCIA							-182,16 €

ITU: infecció tracte urinari; IVE: interrupció voluntària de l'embaràs

Per a aquest càlcul s'han considerat els PVP dels fàrmacs i el cost (sense visita) de les proves complementàries, exploracions i tècniques mitjans al sector assegurador privat a Catalunya.

Atenció pública							
	Tractament	Completar IVE	Hemorràgia + cirurgia	Transfusió	ITU	Altres*	TOTAL
IVE mèdica	100,00%	6,00%	0,71%	0,48%	0,21%	20,00%	
Cost	16,12 €	495,10 €	495,10 €	291,00 €	4,11 €	2,00 €	
Cost ajustat	16,12 €	29,71 €	3,52 €	1,40 €	0,01 €	0,40 €	51,15 €
IVE quirúrgica	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Cost	495,10 €						
Cost ajustat	495,10 €						495,10 €
DIFERÈNCIA							-443,95 €

ITU: infecció tracte urinari; IVE: interrupció voluntària de l'embaràs

Per a aquest càlcul s'han considerat els preus publicats al DOGC i els preus ajustats a la dosi dels fàrmacs.

* Tractaments adjuvants

DISCUSSIÓ

La combinació de mifepristona amb misoprostol aconsegueix una taxa d'èxit molt elevada, una taxa de complicacions moderadament baixa i també un cost menor que altres alternatives.

No era objectiu d'aquesta consulta fer una comparació amb els procediments quirúrgics, però hi ha literatura, tot i que escassa, que apunta una major taxa de nàusees, vòmits i diarrea (efecte vinculat al fàrmac) i que no hi ha diferències en la pèrdua de sang, encara que la durada de l'hemorràgia és lleugerament superior. No hi ha dades concloents pel que fa al dolor. Cal dir, però, que només una petita fracció d'aquestes hemorràgies es traduiran en una caiguda de l'hematòcrit o en una necessitat de transfusió. S'ha de fer notar també que dues de cada tres dones preguntades utilitzarien el mateix procediment que el que han utilitzat (quirúrgic o farmacològic)⁹.

L'eficàcia de la mifepristona en combinació amb misoprostol és alta, però no és del 100%. Això és rellevant en tant que no s'hauria de permetre que dones que hagin estat sotmeses a aquest tractament arribin a donar a llum a causa de l'elevat risc teratogen que té el misoprostol a aquestes dosis i en aquesta fase de l'embaràs. És per això que cal insistir molt en aquest procés en la visita de control i la confirmació efectiva de la interrupció de l'embaràs, així com de l'expulsió completa del sac gestacional per evitar complicacions posteriors i errors en la interpretació de deteccions analítiques.

Un altre punt crític del procés és el moment del diagnòstic. No és que el diagnòstic sigui en si mateix difícil, però sí que cal assegurar que la gestació es produeix a l'úter i no es tracta d'un embaràs ectòpic. No es pot deixar de recordar que les complicacions d'un embaràs ectòpic estan entre les primeres causes de mortalitat entre les dones gestants (encara que aquesta xifra en si mateixa és molt baixa). Cal, doncs, descartar l'embaràs ectòpic, conèixer i informar bé de les contraindicacions i efectes indesitjables del tractament, que no són pocs i, si no s'expliquen de manera adequada, poden donar lloc a un nombre elevat de consultes a urgències i/o als diferents especialistes durant el procés. La informació a la dona és molt important ja que, amb els canvis que necessàriament es produiran, i que com ja s'ha indicat poden provocar dolor intens, nàusees, vòmits, etc., una informació adequada sobre el tractament de manera prèvia pot ajudar.

Entre d'altres motius, aquesta informació és molt important de cara a l'eficiència del protocol. Si no s'eviten aquestes consultes suplementàries, se'n pot perdre part del benefici econòmic. Cal recordar, però, que no s'ha tingut en compte (no és quantificable amb la informació de què es disposa) el valor de la preferència de passar el procés d'avortament al domicili. Sigui com sigui, una part important de la decisió recau sobre dos eixos: la independència de la dona i l'eficiència de la IVE farmacològica. Si es falla en el consell previ, totes dues se'n poden veure molt afectades.

Tot i que hi ha suficient evidència científica que recolza la combinació de 200 mg de mifepristona amb 800 mg de misoprostol per a la IVE fins als quaranta-nou dies d'amenorrea (vegeu les taules d'evidència), les dosis esmentades són en condicions diferents a les

autoritzades i, per tant, s'haurà de dispensar segons la instrucció 05/2010 del Servei Català de la Salut-CatSalut²⁵.

Finalment, cal insistir en la necessitat de la visita de control, ja que aquesta en determinarà si cal o no fer una intervenció ulterior. Els càlculs econòmics que s'han fet han tingut en compte aquesta possibilitat, però assumint que el sistema és capaç de capturar el 100% de dones en aquestes visites. Els estudis revisats mostren que aquest percentatge queda lluny de la realitat. Així doncs, caldrà dirigir els esforços a intentar aconseguir el seguiment de totes aquestes dones, fet que no sembla gens fàcil atès l'elevadíssima casuística de la IVE.

CONCLUSIONS

- La IVE farmacològica, quan combina mifepristona i misoprostol, és eficaç, segura i eficient, essent per tant una alternativa vàlida i preferible a la IVE quirúrgica en els primers quaranta-nou dies de gestació.
- És important que professionals amb experiència confirmin tant la gestació de l'embaràs com la seva interrupció en consultes posteriors, per evitar riscos derivats d'un embaràs ectòpic o malformacions fetals en el cas de continuar amb l'embaràs un cop fet el tractament.
- Els efectes adversos (dolor, sagnat, diarrea, nàusees, vòmits i d'altres) de la IVE farmacològica són relativament lleus i controlables amb medicació o tractaments habituals.

RECOMANACIONS

Aquest document no conté recomanacions d'una manera explícita, ja que es considera que aquestes han de sorgir de la discussió d'aquest document amb els clínics i altres agents del sistema. L'operativització del que aquí s'explica ha de ser una tasca consensuada entre planificadors, clínics i altres professionals en funció de la capacitat instal·lada, els coneixements dels professionals i les directrius en política sanitària que s'estableixin.

ANNEX 1. ESTRATÈGIA DE CERCA PER A LES BASES DE DADES BIBLIOGRÀFIQUES

MEDLINE (PubMed, 18.06.2010)

#1 "Mifepristone"{Mesh} 4525
#2 mifepristone{tw} 4998
#3 RU 486{tw} 1653
#4 RU486{tw} 1664
#5 (((#1) OR #2) OR #3) OR #4 5797
#6 "Abortion, Induced"{Mesh} 29970
#7 abortion{tiab} 36067
#8 pregnancy termination{tiab} 1524
#9 termination of pregnancy{tiab} 3786
#10 (((#6) OR #7) OR #8) OR #9 52626
#11 (#5) AND #10 1341
#12 systematic review{tiab} OR Meta-Analysis{pt} OR Meta-Analysis as Topic{mh} OR Meta-Analys*{tiab} OR "Cochrane Database Syst Rev"{Journal:___jrid21711} 60924
#13 (randomized controlled trial{pt} OR controlled clinical trial{pt} OR randomized{tiab} OR placebo{tiab} OR drug therapy{sh} OR randomly{tiab} OR trial{tiab} OR groups{tiab}) NOT (animals{mh} NOT (humans{mh} AND animals{mh})) 2252783
#14 (#11) AND #12 16
#15 (#11) AND #13 419
#16 (#15) NOT #14 408
CENTRAL (The Cochrane Library 2010, June issue)
#1 MeSH descriptor Mifepristone explode all trees 312
#2 mifepristone 480
#3 RU 486 119
#4 RU486 56
#5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) 495
#6 MeSH descriptor Abortion, Induced explode all trees 829
#7 abortion:ti OR abortion:ab 1359
#8 pregnancy termination 813
#9 termination of pregnancy 813
#10 (#6 OR #7 OR #8 OR #9) 1965
#11 (#5 AND #10) 231

EMBASE (Ovid, 18.06.2010)

1 exp mifepristone/ (7235)
2 mifepristone.mp. (7309)
3 RU 486.mp. (3363)
4 RU486.mp. (1600)
5 1 or 2 or 3 or 4 (7540)
6 exp induced abortion/ (5842)
7 abortion.ti,ab. (16682)
8 pregnancy termination.ti,ab. (1105)
9 termination of pregnancy.ti,ab. (2971)

10 6 or 7 or 8 or 9 (21869)

11 5 and 10 (1177)

12 exp "Systematic Review"/ or Meta Analysis/ or systematic review.mp. or Meta-Analys\$.mp. or Cochrane.mp. (75655)

13 random:.tw. or clinical trial:.mp. or exp health care quality/ (1621847)

14 11 and 12 (35)

15 11 and 13 (552)

16 15 not 14 (521)

ANNEX 2. CRITERIS D'INCLUSIÓ

Tipus d'estudi

Assaigs clínics aleatoritzats.

Tipus de pacient

Dones en un estat gestacional previ als quaranta-nou dies (set setmanes) en situació d'interrompre voluntàriament l'embaràs (IVE).

Tipus d'intervenció

La intervenció d'interès va ser la mifepristona (RU 486).

Es van incloure els estudis en què s'administrava mifepristona per a la IVE. Els estudis que han comparat mifepristona amb placebo han mostrat l'efecte subterapèutic d'aquesta intervenció, motiu pel qual la gran majoria d'estudis disponibles administren una combinació de mifepristona amb un altre fàrmac, generalment una prostaglandina). Per tant, es van incloure estudis que estableixen les següents comparacions:

- Mifepristona vs. placebo
- Mifepristona vs. un control actiu
- Mifepristona en combinació amb un altre fàrmac vs. placebo
- Mifepristona en combinació amb un altre fàrmac vs. un control actiu
- Comparacions de dosis de mifepristona
- Comparació de vies d'administració de mifepristona
- Comparació de pautes d'administració de mifepristona

Tipus de variable de resultat

Les principals variables de resultat d'interès van ser:

- expulsió completa del sac gestacional
- desaparició metrorràgies
- satisfacció / acceptació

També es van avaluar variables relacionades amb la seguretat:

- taxa d'efectes adversos
- freqüència dels efectes adversos més comuns
- abandonaments de l'estudi per efectes adversos

ANNEX 3. ESTUDIS INCLOSOS

Revisions sistemàtiques

Tema	Data de cerca	Assaigs
Kulier 2004		
Comparar diferents mètodes mèdics per a la interrupció de l'embaràs durant el primer trimestre	2003	19
Kahn 2000		
Comparar diferents mètodes mèdics per a la interrupció de l'embaràs durant el primer trimestre	1998	23
Wedisinghe 2010		
Comparar l'efecte de flexibilitzar el període comprès entre l'administració de la mifepristona i el misoprostol, escurçant el període acceptat de 24/48 hores	2008	5
Schaff 2006		
Comparar l'efecte de flexibilitzar el període comprès entre l'administració de la mifepristona i el misoprostol, escurçant el període acceptat de 24/48 hores	2006	5
Lièvre 2009		
Comparar l'eficàcia i la seguretat de la dosi de mifepristona de 200 i 600 mg	2005	4

Assaigs clínics

ID	Període gestacional	Comparació
Rutes d'administració		
Fekih 2010	56 dies (45 de mitjana)	RU 486 200+misoprotol 400 oral vs. sublingual
Von Hertzen WHO 2010	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200+misoprotol sublingual vs. vaginal
Raghavan 2009	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200+misoprotol sublingual vs. oral
Von Hertzen WHO 2009	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200 o 100+misoprotol vaginal 1 o 2 dies després
Winikoff 2008	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200+misoprotol oral vs. bucal
Shannon 2006	56 dies (44 dies de mitjana)	RU 486 200+misoprotol (400 oral vs. 600 oral vs. vaginal)
Arvidsson 2005	49 dies	RU 486 600+misoprotol oral vs. vaginal
Middleton 2005	56 dies	RU 486 200+misoprotol oral vs. vaginal
Mittal 2005	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200+misoprotol sublingual vs. vaginal
Tang 2003	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200+misoprotol sublingual vs. vaginal
Von Hertzen WHO 2003	63 dies (dades desagregades)	RU 486 200+misoprotol oral vs. vaginal
Dosis		
Liao 2004	49 dies	RU486 75 vs. 150 seguit de misoprotol
Coyaji 2007	56 dies (45 dies de mitjana)	RU486 200+misoprotol 400 dosi única vs. 2 dosis

ANNEX 4. MOTIUS D'EXCLUSIÓ

Estudi motiu d'exclusió

Schaff 2010	Revisió narrativa
Clark 2007	Revisió narrativa
Gallo 2006	Revisió narrativa
Cheng 2006	Revisió narrativa
Schaff 2006	Cita duplicada entre dues bases de dades, inclosa com a revisió sistemàtica
Creinin 2007	Inclosos a la revisió de Wedisinghe 2010
Creinin 2004	Inclosos a la revisió de Wedisinghe 2010
Guest 2007	Inclosos a la revisió de Wedisinghe 2010
Wang 2010	Estudi prospectiu no comparatiu
Akin 2009	Estudi prospectiu no comparatiu
Shannon 2005	Estudi prospectiu no comparatiu
Chen 2006	Dades de seguretat de Creinin 2004
Rossi 2004	Dades duplicades de Creinin 2004
Creinin 2006	Resum de congrés amb dades de Creinin 2007
Guest 2005	Protocol d'assaig clínic
Stockheim 2006	Intervenció postavortament fracassat, sense dades clares sobre el període gestacional
Robson 2009	Període gestacional superior al d'interès
Kushwah 2009	Període gestacional superior al d'interès
Niinimaki 2006	Període gestacional superior al d'interès
Hamoda 2005	Mediana gestacional de 65 i 68 dies, sense possibilitat d'obtenir dades de <49 dies
Rorbye 2004	Període gestacional superior al d'interès
Say 2002	Comparació abordatge farmacològic enfront de quirúrgic en dones amb un període gestacional superior al d'interès

Referències dels estudis exclosos

Akin A, Dabash R, Dilbaz B, et al. Increasing women's choices in medical abortion: a study of misoprostol 400 microg swallowed immediately or held sublingually following 200 mg mifepristone. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14(3):169-75.

Chen AY, Mottl-Santiago J, Vragovic O, Wasserman S, Borgatta L. Bleeding after medication-induced termination of pregnancy with two dosing schedules of mifepristone and misoprostol. *Contraception*. 2006;73(4):415-9.

Cheng L. Medical abortion in early pregnancy: experience in China. *Contraception*. 2006;74(1):61-5.

Clark WH, Gold M, Grossman D, Winikoff B. Can mifepristone medical abortion be simplified? A review of the evidence and questions for future research. *Contraception*. 2007;75(4):245-50.

Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 1):851-9.

Creinin MD, Schreiber CA, Bednarek P, Lintu H, Wagner MS, Meyn L. A multicenter randomized equivalence trial of mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion through 63 days gestation (abstract). *Contraception*. 2006; 74(2):178.

Creinin MD, Schreiber CA, Bednarek P, Lintu H, Wagner MS, Meyn LA. Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):885-94.

Gallo MF, Cahill S, Castleman L, Mitchell EM. A systematic review of more than one dose of misoprostol after mifepristone for abortion up to 10 weeks of gestation. *Contraception*. 2006; 74(1):36-41.

Guest J, Chien P, Thomson M, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing efficacy same day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36- to 48-hour protocol. *BJOG*. 2005;112(10):1457.

Guest J, Chien PF, Thomson MA, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG*. 2007;114(2):207-15.

Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *BJOG*. 2005;112(8):1102-8.

Kushwah B, Singh A. Sublingual versus oral misoprostol for uterine evacuation following early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(1):43-5.

Niinimäki M, Jouppila P, Martikainen H, Talvensaari-Mattila A. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage. *Fertil Steril*. 2006;86(2):367-72.

Robson SC, Kelly T, Howel D et al. Randomised preference trial of medical versus surgical termination of pregnancy less than 14 weeks' gestation (TOPS). *Health Technol Assess*. 2009; 13(53):1-124, iii-iv.

Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study. *Contraception*. 2004;70(5):393-9.

Rossi B, Creinin MD, Meyn LA. Ability of the clinician and patient to predict the outcome of mifepristone and misoprostol medical abortion. *Contraception*. 2004;70(4):313-7.

Say L, Kulier R, Gulmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1):CD003037.

Schaff EA. Evidence for shortening the time interval of prostaglandin after mifepristone for medical abortion. *Contraception*. 2006;74(1):42-4.

Schaff EA. Mifepristone: ten years later. *Contraception*. 2010;81(1):1-7.

Shannon CS, Winikoff B, Hausknecht R, et al. Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):345-51.

Stockheim D, Machtinger R, Wiser A, et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril*. 2006;86(4):956-60.

Wang G, Li D, Manconi F, Dong B, Zhang Y, Sun B. Timing and indication for curettage after medical abortion in early pregnant women with prior uterine incision. *Contraception*. 2010;81(1):62-6.

ANNEX 5. REVISIONS SISTEMÀTIQUES

Taula 1. Kahn 2000. Kahn JG, Becker BJ, Maclsa L, Amory JK, Neuhaus J, Olkin I, Creinin MD. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. Contraception. 2000; 61(1):29-40. {PMID: 10745067}

MÉTODOS	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES DE RESULTADO DE INTERES	COMENTARIOS
<u>Autor/año</u> Kahn 2000 <u>País</u> Estados Unidos <u>Objetivo/Tema</u> Evaluar la eficacia del tratamiento abortivo con 1.mifepristone/misoprostol, 2.mifepristone/otra prostaglandina y 3.metrotexate/misoprostol <u>A diferentes edades gestacionales (≤49, 50-56 y ≥57 días)</u> <u>Financiamiento</u> No se describe. <u>Diseño</u> Revisión sistemática con meta-análisis. <u>Búsqueda</u> 1998 <u>Sesgo de publicación</u> Muy poco probable <u>Calidad global</u> SIGN ++	<u>Tipo de intervención</u> Tres tipos de tratamiento abortivo: Grupo1: mifepristone (200 ó 600mg) vía oral y luego de 48hrs misoprostol (de 200 a 800µg) oral y/o vaginal, en una o más dosis. Grupo2: mifepristone (de 200 a 600mg) vía oral y luego de 42 a 55 hrs otra prostaglandina(gameprost, sulprostone,9MethPGE2 ó PGO2) oral, vaginal o intramuscular (IM). Grupo 3: Metrotexate (de 25 a 75mg) IM. Y luego de 2 a 7 días misoprostol (de 500 a 800µg) oral o vaginal. <u>Comparación</u> Se comparan: 1.Los tres tratamientos a diferentes edades gestacionales (≤49, 50-56 y ≥57 días) 2.Las vías de administración de la prostaglandina: oral, vaginal o IM. 3. El número de dosis de prostaglandina. 4.El tiempo transcurrido entre la administración del mifepristone o el metrotexate y la prostaglandina. <u>Duración del seguimiento</u> Grupos 1 y 2: 1 semana. Grupo 3: 2 semanas. <u>Diseño de los estudios</u> Ensayos clínicos. No se define aleatorización ni cegamiento.	<u>Criterios de inclusión</u> No descrito. <u>Criterios de exclusión</u> No descrito. <u>N. de pacientes</u> 33 369 en 44 estudios. <u>Edad Gestacional</u> Los autores analizan los datos en diferentes grupos: ≤49 días en 41 estudios ≤56 días en 22 estudios. ≥57 días en 8 estudios. En 13 estudios no se especifica la edad gestacional.	<u>Variable principal</u> Aborto después del tratamiento. Éxito de tratamiento = aborto completo. Aborto incompleto. Falla de tratamiento = embarazo viable. <u>Variables secundarias</u> Eficacia de la vías de administración de la prostaglandina. Eficacia del número de dosis de prostaglandina. Tiempo de aborto después de la administración de la prostaglandina. Complicaciones: sangrado que requiere hemostasia quirúrgica, anemia que requiere transfusión, histerectomía de emergencia, infecciones urinarias.	DE LOS AUTORES: Los tres métodos tienen similar eficacia para lograr el aborto en ≤49días embarazo. Para gestantes ≥50días debe considerarse el aborto quirúrgico con más frecuencia. Es recomendable la segunda dosis de prostaglandina y la vía vaginal de la misma en los grupos 1 y 2. No se pueden concluir factores asociados al embarazo viable debido a la escasa aparición de este resultado. En ningún estudio se comparó directamente mifepristone vs. metrotexate. Las complicaciones no se asocian con el método abortivo. DE LOS REVISORES: <u>CALIDAD DE EVIDENCIA</u> La calidad de la evidencia se evaluó en todos los estudios de menos a más: a,b,c: Confirmación del embarazo: a) exámen físico, b)βhCG de baja sensibilidad, c) βhCG de alta sensibilidad, o en sangre o ecografía. Edad gestacional: a) exámen físico, b) ecografía abdominal, c) ecografía transvaginal. Seguimiento hasta la confirmación de aborto: a)<95%, b)95-99%, c)≥99% Medición del aborto: a)no definido, historia o examen clínico, b)βhCG poco específica y ecografía si hay duda, c) βhCG específica y ecografía en todos los casos. La mayoría de los estudios tuvieron b y c como calificaciones en los 4 aspectos. No se encontró asociación entre calidad de evidencia baja (calificación a) y superioridad de los resultados entre los grupos.
			<u>RESULTADOS</u> En gestantes de ≤49 días los resultados son similares para los tres grupos de intervención. Aborto completo: 94-96%, aborto incompleto: 2-4% y embarazo viable: 1-3%. En gestantes de ≥57 días el aborto completo fue menor en el grupo 1 (85% IC 78-91%) que en el grupo2 (95% IC 91-98%) p=0.006. En el grupo 1 la frecuencia de abortos completos en las gestantes que recibieron dos o más dosis de prostaglandina parece ser superior a la frecuencia en las que recibieron solo una dosis p=0,06. Y la prostaglandina oral se asoció a mayor frecuencia al aborto incompleto (6.4% IC 5.3-7.6%) que la vía vaginal (2.1% IC 0.1-6.3%) p=0.05. La frecuencia de abortos completos fue: Grupo 1: 68% en <6hrs, 91% en<1 día y 99%<1sem. Grupo 2: 62% en <6hrs, 83% en<1 día y 89%<1sem. Grupo 3: 65% en <1día,76% en<1sem y 83%<2sem. <u>Efectos adversos</u> Hemostasia quirúrgica: Grupo1: 0.36-0.54%, Grupo2: 0.7-0.71%, Grupo3: 0.62-0.71%. Anemia que requiere transfusión: Grupo1: 0.18-0.26%, Grupo2: 0.08% , Grupo3: 0.4-0.48%. Infección Urinaria: Grupo1: 0.01-0.03%, Grupo2: 0.21% , Grupo3: 0%.	

Taula 2. Kulier 2004 Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub3.

Métodos	<p>Autor/año Kulier 2004 País Suiza Objetivo/Tema Comparar diferentes métodos médicos para abortos en el primer trimestre. Financiamiento No describe Diseño Revisión sistemática con meta-análisis. Búsqueda 2003 Sesgo de publicación Muy poco probable Qualitat global SIGN 1+</p>
Calidad de la evidencia	<p>+ La mayoría de los estudios tienen una generación de la secuencia de aleatorización de carácter dudosa.</p>
Intervención	<p>Tipos de intervención Diferentes métodos médicos (Mifepristone, misoprostol, methotrexate, dinoprost, caborprost, sulprostone, gemeprost meteneprost, lilopristone, onapristone, epostane, oxitocina, RU486, mifegyne) utilizados para realizar abortos durante el primer trimestre Comparación 1.- Dosis de mifepristone (600mg vs. 200mg). 2.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: dosis de prostaglandina 3.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: Tipo de prostaglandina. 4.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: Tiempo de prostaglandina 5.- Mifepristone sola versus régimen combinado mifepristone/prostaglandina (VO versus V vaginal). 6.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: única vs. dosis fraccionada 7.- Mifepristone sola vs. mifepristone/prostaglandina 8.- Mifepristone (200 mg) plus placebo dosis única vs. misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo. 9.- Mifepristone/prostaglandina versus mifepristone/prostaglandina y tamoxifen.</p> <p>Duración del seguimiento No corresponde</p> <p>Diseños de los estudios incluidos (N) Ensayos clínicos aleatorizados comparando métodos médicos(un fármaco en en combinación), vías de administración, diferentes regímenes de dosis. Fueron evaluados e incluidos si tenían adecuado proceso de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de la aleatorización y seguimiento.</p>

Participantes	<p>Criterios de inclusión Embarazadas en el primer trimestre, sometidas a aborto médico.</p> <p>Criterios de exclusión No descritos</p> <p>N. de pacientes Comparación Falla para alcanzar el aborto completo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- 3482 Dosis de mifepristone). 2.- 1284 Régimen combinado mifepristone / prostaglandina: dosis de prostaglandina (gemeprost 1 mg versus 0,5 mg) 3.- 19.661 Régimen combinado mifepristone /prostaglandina: tipo de prostaglandina. 4.- 1650 Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: Tiempo de prostaglandina 5.- 1407 Mifepristone sola versus régimen combinado mifepristone/prostaglandina (VO versus vaginal). 6.- 154 Régimen combinado mifepristone/prostaglandina (dosis única de prostaglandina vs. dosis fraccionada de prostaglandina) 7.- 273 Mifepristone sola vs. mifepristone/prostaglandina. 8.- 155 Mifepristone (200 mg) plus placebo dosis única vs. misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo. 9.- 932 Mifepristone/prostaglandina versus mifepristone/prostaglandina y tamoxifen. <p>Edad 16 años o más (1 ECA) 18 años o más (1 ECA) 35 años o menos (1 ECA)</p>
Variales de resultado de interés	<p>Falla para alcanzar el aborto completo. Seguridad</p>

<p>Resultados</p>	<p>1.- Falla para alcanzar el aborto completo 1.1.- Dosis de mifepristone (600mg vs. 200mg): RR: 1, 07 (IC95% 0,87 a 1,32) (4 ECAs). 1.2.- Régimen combinado mifepristone / prostaglandina: dosis de prostaglandina (gemeprost 1 mg versus 0,5 mg) RR: 0,75 (IC95% 0,54 a 1,05) (2 ECAs). 3.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: Tipo de prostaglandina. (4 ECAs) No hubo combinación de estudios por las diferencia entre dosis y vías de administración. Según los autores, el misoprostol (800 mcg) por vía vaginal parece ser más efectivos (RR 2,86 IC95% 1,14 a 7,18). 4.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: Tiempo de prostaglandina (3 ECAs) No hubo combinación de estudios por diferentes dosis e intervalos de administración. Misoprostol administradao el día 3 parece ser menos efectivo comparado con la administración en el día 1. 5.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina RR: 4,41 (IC95% 2, 32 a 8,38) (2 ECAs) 6.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina (dosis única de prostaglandina vs. dosis fraccionada de prostaglandina) RR : 0,70 IC95% 0,21 a 2,39 (1 ECA) 7.- Mifepristone sola vs. mifepristone/prostaglandina RR: 3,76 (IC95% 2, 30 a 6,15) (3 ECAs). 8.- Mifepristone (200 mg) plus placebo dosis única vs. misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo. RR: 2, 81 IC 95% 0,79 a 10,0 (1 ECA). 9.- Mifepristone/prostaglandina versus mifepristone/prostaglandina y tamoxifen. RR: 1,29 IC 95% 0,82 a 2,02 (1 ECA).</p> <p>2.- Seguridad 2.1.- Dosis de mifepristone (600mg vs. 200mg): RR: 1,05 IC95% 1,05 a 0,86 a 1,28) (2 ECAs) (Nausea) 2.2.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina: Tiempo de prostaglandina (3 ECAs) No hubo diferencias entre los grupos para eventos adversos (nausea, vómito y diarrea) (comparado con la administración en el día 1. (2 ECAs) 2.3.- Régimen combinado mifepristone/prostaglandina (dosis única de prostaglandina vs. dosis fraccionada de prostaglandina) No hubo diferencias entre ambos grupos. 2.4.- Mifepristone (200 mg) plus placebo dosis única vs. misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas para eventos tales como nausea o diarrea.</p>
<p>Comentarios</p>	<p>DE LOS AUTORES: Los regimenos combinados son más efectivos que los simples. En los regimenos combinados, la dosis de mifepristone puede ser reducida a 200 mg sin merma siginificativa de su efectividad. El misoprostol administradp por vía vaginal es más efectivo que por vía oral.. Algunos resultados se basan en estudios pequeños. Casi todos los estudios fueron realizados en hospitales con adecuado acceso a cuidados y servicios de emergencia. No está claro si los resultados son aplicables a escenarios carentes de de esas infraestructuras, aun cuando los fármacos estén disponibles.</p> <p>DE LOS REVISORES: Fecha de la búsqueda: 2003 (7 años de antigüedad). Carece de la reciente actualización de evaluación del riesgo de sesgo. La mayoría de los estudios tienen una generación de la secuencia de aleatorización de carácter dudosa.</p>

Taula 3. Lièvre 2009 Lièvre M, Sitruk-Ware R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy. Contraception. 2009;80(1):95-100. {PMID: 19501223}

Métodos	<p>Autor/año Lièvre 2009</p> <p>País Francia</p> <p>Objetivo/Tema Realizar comparación directa entre dos regímenes de dosis.</p> <p>Financiamiento Exelgyn SA, fabricante de mifepirstona.</p> <p>Diseño Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de comparación directa.</p> <p>Búsqueda Hasta diciembre 2005</p> <p>Sesgo de publicación Poco probable (no incluyó la base de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane).</p> <p>Idiomas: Francés e inglés.</p> <p>Calidad global SIGN -</p>
Calidad de la evidencia	<p>- No describe la calidad de los estudios incluidos, ni discute sobre la posible heterogeneidad entre los estudios (destacada en los análisis de la revisión Cochrane)</p>
Intervención	<p>Tipos de intervención Mifepristone 200mg combinada con alguna de las siguientes prostaglandinas: Gemeprost -1mg/vaginal Misoprostol 600mcg VO Misoprostol 400mcg VO</p> <p>Comparación Mifepristone 600mg combinada con alguna de las siguientes prostaglandinas: Gemeprost -1mg/vaginal Misoprostol 600mcg VO Misoprostol 400mcg VO</p> <p>Duración del seguimiento No corresponde</p> <p>Diseños de los estudios incluidos (N) Ensayos clínicos aleatorizados publicados en francés e inglés (4 ECAS)</p>
Participantes	<p>Criterios de inclusión Embarazadas hasta los 63 días de gestación, sometidas a aborto médico.</p> <p>Criterios de exclusión No descritos</p> <p>N. de pacientes 3482</p> <p>Edad No descrito</p>

Variables de resultado de interés	<ul style="list-style-type: none"> 1. Expulsión completa del producto de la concepción sin necesidad de procedimiento quirúrgico 2. Fallo en la interrupción del embarazo (continuación del embarazo) 3. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Sangrado 3.2 Dolor 3.3 Náuseas
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> 1. Expulsión completa del producto de la concepción sin necesidad de procedimiento quirúrgico <ul style="list-style-type: none"> Mifepristona 200mg: 89,3% a 93,8% Mifepristona 600mg: 88,1% a 94,3% Análisis de subgrupo: (Pacientes a los 49 días) McKinley 1993 <ul style="list-style-type: none"> Mifepristona 200mg: 0,89% (44/49) Mifepristona 600mg: 0,88% (46/52) Incremento absoluto del riesgo: 1,33% (IC95% -10,80 % a 13,87%) WHO 1993 <ul style="list-style-type: none"> Mifepristona 200mg: 0,94 (122/129) Mifepristona 600mg: 0,94 (133/141) Incremento absoluto del riesgo: 0,25% (IC95% -5,22% a 5,71%) WHO 2000 <ul style="list-style-type: none"> Mifepristona 200mg: 0,86 (246/284) Mifepristona 600mg: 0,84 (260/309) Incremento absoluto del riesgo: 2,48% (IC95% -3,20% a 8,16%) Análisis de sensibilidad (diferencia absoluta de riesgos) (no inferioridad) Intervalo de confianza: -1,4% a 2,4% Análisis por protocolo Intervalo de confianza: -1,6% a 1,8% Intervalo de confianza (embarazos menor a 50 días) : - 3,0% 1,9% Intervalo de confianza (embarazos 50 días o más) : - 1,6% a 3,6%

Resultados (cont.)	<p>2. Fallo (continuación del embarazo) Mifepristona 200mg: 0,5% a 2,8% Mifepristona 600mg: 0 a 1,9%</p> <p>Análisis de subgrupo: (Pacientes a los 49 días) McKinley 1993 Mifepristona 200mg: 1 paciente Mifepristona 600mg: 0 WHO 1993 Mifepristona 200mg: 1 Mifepristona 600mg: 1 WHO 2000 Mifepristona 200mg: 0,04% (13/284) Mifepristona 600mg: 0,03% (11/309) Incremento absoluto del riesgo: 1,02% (IC95% -2,17% a 4,21%)</p> <p>3. Seguridad 3.1 Sangrado Un estudio sugirió que el sangrado puede ser más severo con Mifepristona a 600mg (WHO 2000). 3.2 Dolor Ligeramente menos severo en el grupo 600mg 3.3 Náuseas Un estudio reportó incremento significativo de pacientes con náuseas a la dosis de 600mg (WHO 2001).</p>
Comentarios	<p>DE LOS AUTORES: Aunque 200 ó 600mg de Mifepristona con 2 prostaglandinas probablemente resulten en incidencias similares de abortos completos, la dosis de 200mg puede conducir a un incremento de aborto fallido. DE LOS REVISORES: Fecha de la búsqueda: 2005 (5 años de antigüedad). No describen los diferentes dominios para evaluar la calidad de los estudios.</p>

Taula 4. Schaff 2006. Schaff E. Evidence for shortening the time interval of prostaglandin after mifepristone for medical abortion. Contraception. 2006 Jul;74(1):42-4. {PMID: 16781259}

Métodos	<p>Autor/año Schaff 2006</p> <p>País USA</p> <p>Objetivo/Tema Comparar regímenes que reduzcan el intervalo entre mifepristona y la prostaglandina (misoprostol o gemeprost) para el a borto médico.</p> <p>Financiamiento No descrito</p> <p>Diseño Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.</p> <p>Búsqueda No descrita</p> <p>Sesgo de publicación Poco probable</p> <p>Calidad global: SIGN -</p>
Calidad de la evidencia	No describe la calidad de los estudios incluidos, no describe eventos adversos de las intervenciones
Intervención	<p>Tipos de intervención</p> <p>Mifepristona: diferentes regímenes</p> <p>Gemeprost -1mg/vaginal</p> <p>Misoprostol 600mcg VO</p> <p>Misoprostol 400mcg VO</p> <p>Comparación</p> <p>Mifepristone : diferentes regímenes</p> <p>Gemeprost -1mg/vaginal</p> <p>Misoprostol 600mcg VO</p> <p>Misoprostol 400mcg VO</p> <p>Duración del seguimiento No corresponde</p> <p>Diseños de los estudios incluidos (N) Ensayos clínicos aleatorizados que comparan diferentes regímenes de mifepristona combinada con misoprostol o gemeprost (5 ECAS)</p>
Participantes	<p>Criterios de inclusión Embarazadas hasta los 63 días de gestación, sometidas a aborto médico.</p> <p>Criterios de exclusión No descritos</p> <p>N. de pacientes 3482</p> <p>Edad No descrito</p>

Variables de resultado de interés	Aborto completo que no requiera evacuación quirúrgica
Resultados	<p>Schaff 2000 Edad gestacional: 56 días Número de pacientes: 2295 Régimen: Mifepristona 200mg vs. Misoprostol vaginal 800 mcg Intervalo: 1 día, 2 días y 3 días 3 días contra 1 día RR: 1,94 (IC 95% 1,05 a 4,58) 3 días contra 2 días RR: 1,69 (IC 95% 0,94 a 3,01) 2 días contra 1 día RR: 1,15 (IC 95% 0,58 a 2,26)</p> <p>Sandstrom 1999 Edad gestacional: 56 días Número de pacientes: 64 Régimen: Mifepristona 600mg vs. Gemeprost 1mg Intervalo: 1 día 2 contra 1 RR: 1,17 (IC 95% 0,035 a 5,07)</p> <p>Creinin 2001 Edad gestacional: 49 días Número de pacientes: 86 Régimen: Mifepristona 600mg vs. Misoprostol oral 400 mcg Intervalo: 6 a 8 horas y 2 días Comparando 6 a 8 horas contra 24 horas RR: 0,48 (IC 95% 0,04 a 5,7)</p>
Comentarios	<p>DE LOS AUTORES: El intervalo entre mifepristona y misoprostol (800mcg/vaginal) puede ser disminuido de 48 a 6-8 horas sin pérdida de la eficacia.</p> <p>DE LOS REVISORES: Fecha de la búsqueda: desde 1999 hasta fecha no determinada. No describen los diferentes dominios para evaluar la calidad de los estudios, ni hay información específica sobre eventos adversos.</p>

Taula 5. Wedisinghe 2010 Wedisinghe L, Elsandabesee D. Flexible mifepristone and misoprostol administration interval for first-trimester medical termination. Contraception. 2010 ;81(4):269-74. {PMID: 20227541}

Métodos	<p>Autor/año Wedisinghe 2010</p> <p>País Reino Unido</p> <p>Objetivo/Tema Evaluar estudios que investigaron diferentes intervalos de tiempo entre la administración de misoprostol y mifepristona.</p> <p>Financiamiento No describe</p> <p>Diseño Revisión sistemática con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados.</p> <p>Búsqueda Hasta diciembre 2008</p> <p>Sesgo de publicación Poco probable (potencial sesgo de selección por restricción idiomática).</p> <p>Calidad global SIGN 1-</p>
Calidad de la evidencia	1- No describe la calidad de los estudios incluidos, ni discute la posible heterogeneidad entre los estudios
Intervención	<p>Tipos de intervención Mifepristone y misoprostol</p> <p>Comparación Diferentes regímenes de mifepristona y misoprostol focalizados sobre el intervalo entre la mifepristona y misoprostol para inducir aborto médico en el primer trimestre.</p> <p>Duración del seguimiento No corresponde</p> <p>Diseños de los estudios incluidos (N) Ensayos clínicos aleatorizados publicados en inglés.</p>
Participantes	<p>Criterios de inclusión Embarazadas en el primer trimestre, sometidas a aborto médico.</p> <p>Criterios de exclusión No descritos</p> <p>N. de pacientes 5139</p> <p>Edad No descrito</p>
Variales de resultado de interés	<p>Fallo para alcanzar el aborto completo.</p> <p>Seguridad</p>

Resultados

1. Eficacia de intervalos de administración entre 0 y 72 horas

1.1. Resultados del meta-análisis

OR=1,054(IC 95%= 0,80 a 1,38) (5 ECAS)

Existe tendencia a menores tasas de éxito para intervalos menores de 8 horas. La incidencia de efectos adversos son al menos similares, si no menores en los regímenes más cortos (6 a 8 horas), en comparación con el régimen estándar.

Descripción de los estudios originales

1.2. Creinin 2007

Edad gestacional máxima (días): 63

Número de pacientes: 1128

Dosis: Mifepristona 200mg VO.

Misoprostol intravaginal inmediatamente en el recinto clínico. (Grupo 1)

Misoprostol intravaginal 24 horas más tarde en casa. (Grupo 2)

1100 pacientes retornaron 7±1 días después de la aleatorización.

Quienes no abortaron recibieron una segunda dosis de misoprostol, una semana después retornaron para nueva evaluación.

Incidencia de aborto completo:

Resultados: RR 1,59(IC95% 0,86 a 2,96)

1.3. Guest 2007

Edad gestacional máxima (días): 63

Número de pacientes: 450

Mifepristona (200mg VO) más misoprostol vaginal (800mcg) a las 6 horas.

Mifepristona (200mg VO) más misoprostol vaginal (800mcg) entre 36 a 48 horas más tarde.

Resultados: culminación exitosa (sin evacuación quirúrgica).

Grupo 1: 90% (189/210)

Grupo 2: 96% (207/215)

Aborto fallido RR: 2.87 (IC95% 1,24 a 6,65)

**Resultados
(cont.)**

1.4. Creinin 2004

Edad gestacional máxima (días): 63

Número de pacientes: 1180

Comparación :

Intervalo 6 a 8 horas contra 24 horas (1080 pacientes hasta 9na semana de gestación).

Fármacos:

Mifepristona 200mg

Grupo 1: Misoprostol autoadministrado 6 a 8 horas.

Grupo 2: Misoprostol a las 23 a 25 horas.

Misoprostol 2da dosis a quienes no abortaron en la primera semana.

Resultados:

Aborto completo:

Grupo 1: 95,8%

Grupo 2: 98,1%

Aborto completo con una sola dosis de misoprostol

Grupo 1: 94,9% (IC95% 92,6 a 96,6)

Grupo 2: 97,2% (IC95% 95,4 a 98,4)

RR de falla de aborto: 2,28 (IC95% 1,07 a 4,86)

1.5. Schaff 2000

Edad gestacional máxima (días): 56

Número de pacientes: 2295

Grupo 1: Mifepristona 200mg más misoprostol vaginal 800mcg 1 día después

Grupo 2: Mifepristona 200mg más misoprostol vaginal 800mcg 2 días después

Grupo 3: Mifepristona 200mg más misoprostol vaginal 800mcg 3 días después

Resultados:

Tasa de aborto completo:

Grupo 1: 98%

Grupo 2: 98%

Grupo 3: 96%

Aborto fallido: (RR)

Grupo 1 vs. grupo 2: 0,87(IC95% 0,43 a 1,73)

Grupo 1 vs. grupo 3: 0,50 (IC95% 0,27 a 0,94)

Grupo 2 vs. grupo 3: 0,58 (IC95% 0,32 a 1,05)

1.6. Creinin 2001

Edad gestacional máxima (días): 49

Número de pacientes: 86

Grupo 1: Mifepristona 600mg más misoprostol oral 400mcg 6 a 8 horas

Grupo 2: Mifepristona 600mg más misoprostol oral 400mcg 2 días después

Dosis adicional de Misoprostol (400mcg) si no hubo aborto a las 24 horas.

Resultados:

Aborto fallido: RR: 2,15 (IC95%: 0,19 a 24,64)

Comentarios**DE LOS AUTORES:**

La eficacia global de aborto completo no es estadísticamente diferente entre los intervalos de administración, sean largos o cortos. Esto pudiera incentivar a los clínicos la adopción de una política flexible con el consentimiento informado y con las consideraciones en todas las circunstancias.

DE LOS REVISORES:

Fecha de la búsqueda: 2008 (2 años de antigüedad).

No describen los diferentes dominios para evaluar la calidad de los estudios.

ANNEX 6. ASSAIGS CLÍNICS

Taula 6. Arvidsoon2005. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;123(1):87-91. {PMID: 16260342}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
<u>Autor/año</u> Arvidsoon 2005 <u>País</u> Suecia <u>Objetivo/Tema</u> Comparar la aceptación y los efectos adversos del tratamiento con 600 mg de mifepristone oral en combinación con misoprostol vaginal versus misoprostol oral en el tratamiento médico abortivo hasta los 49 días de embarazo. <u>Financiamiento</u> No se describe <u>Diseño</u> Estudio piloto de ensayo clínico. <u>Calidad global</u> SIGN -	<u>Grupos de comparación</u> <u>Tipo de intervención</u> (Día 1) Mifepristone 600mg oral Grupo 1 (oral) (Día 3) misoprostol 0.4 mg, diclofenaco 100 mg, paracetamol 500 mg y codeína 30 mg oral. Grupo 2 (vaginal) (Día 3) misoprostol 0.8 mg vaginal y diclofenaco 100 mg, paracetamol 500mg y codeína 30 mg vía oral. <u>Comparación</u> Comparar el nivel de dolor y la aceptabilidad de las gestantes ≤ 49 días tratadas con mifepristone y misoprostol oral versus vaginal. <u>Duración del seguimiento</u> No se consigna.	<u>Criterios de inclusión</u> Solicitud de aborto. Ausencia de contraindicaciones de aborto. Amenorrea ≤ 49 días. Edad gestacional confirmada por ecografía. <u>Criterios de exclusión</u> No se definen <u>N. Pacientes aleatorizadas</u> 100 <u>N. Pacientes incluidas</u> Grupo oral: 50. Grupo vaginal: 50. <u>Edad</u> No se describe <u>Edad Gestacional:</u> No se describe	Principal Aceptación del uso de misoprostol oral en el tratamiento abortivo. Secundarios Efectos adversos: nauseas, vómitos, diarreas, eritema y fiebre (temperatura >38°). Tiempo de inicio de sangrado. RESULTADOS Beneficio: 75% de las mujeres en el grupo oral consideran la adopción de misoprostol en el hogar en comparación con el 46% en el grupo vaginal. Efectos adversos: Las nauseas se presentaron con más frecuencia en al grupo oral (47.9%) versus el vaginal (34.7%). Los vómitos 22.9% en el oral versus 10.2% en el vaginal. Diarreas El promedio de sangrado en el grupo oral fue de 2,73 semanas y en el grupo vaginal fue de 2.14 semanas. La diferencia no es estadísticamente significativas (t = 1,58).	DE LOS AUTORES: La mayoría de las mujeres prefieren la administración oral de misoprostol para el aborto médico ≤ 49 días. Los efectos adversos no muestran diferencias entre los grupos. DE LOS REVISORES: Es un estudio piloto, se perdió una gran cantidad de sujetos de estudio 43 (43%). Quedando solo 29 en el grupo oral y 28 en el vaginal. CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: Número de secuencia generado por ordenador. Encubrimiento: No se especifica el método de encubrimiento de secuencia. Cegamiento: estudio abierto Seguimiento: 3 mujeres se retiraron del estudio después haber sido aleatorizadas. A 20 mujeres no se les preguntó si estaban de acuerdo con responder las preguntas del estudio y 10 no estuvieron de acuerdo con responder a las preguntas sobre efectos adversos y dolor. A 10 mujeres no se las pudo ubicar y no respondieron las preguntas.

Taula 7. Coyaji2007. Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, Bracken H, Raote V, Mandlekar A, Winikoff B. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? BJOG. 2007 Mar;114(3):271-8. {PMID: 17217359}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Coyaji 2007	Intervención (Día 1) Mifepristone 200 mg oral	Criterios de inclusión 1. Edad ≥18 años. 2. Solicitud de aborto. 3. Embarazo intrauterino de ≤ 8 semanas confirmado por examen clínico y ecografía.	Principal Aborto medico completo. Secundarios Efectos adversos: nauseas, vómitos, dolor abdominal bajo, diarrea, cefalea, fiebre, escalofríos. Aceptación del tratamiento.	DE LOS AUTORES: Después de la administración de mifepristone 200 mg, la dosis repetida de 400 µg de misoprostol no aumentó significativamente la tasa de aborto completo pero si logró reducir significativamente la tasa de embarazo viable en comparación a la dosis única de misoprostol. En ambos grupos los efectos adversos y la aceptación del tratamiento fue similar.
País India.	Grupo 1 (una sola dosis): (Día 3) misoprostol oral 400 µg + 3 horas después placebo vía oral.	4. Trabaja o vive a 1 hora del centro donde se realiza el estudio. 5. Aceptación de completar el seguimiento. 6. Acceso telefónico		DE LOS REVISORES:
Objetivo/Tema Evaluar la eficacia del tratamiento combinado con mifepristone oral 200 mg y misoprostol 400 µg (una o dos dosis) en el aborto ≤ 8 semanas.	Grupo 2 (dosis repetida): (Día 3) misoprostol oral 400 µg + 3 horas después misoprostol 400 µg. La evaluación a los 15 días se hizo con ecografía y examen clínico.	Criterios de exclusión 1. Contraindicaciones medicas para el tratamiento con mifepristone o misoprostol.		
Financiamiento Donación anónima y David and Lucile Packard Foundation	Comparación Comparar la eficacia y la aceptabilidad de dos tratamientos combinados con mifepristone 200 mg seguida de una o dos dosis de misoprostol 400 µg vía oral en el tratamiento médico abortivo < 8 semanas.	N. Pacientes aleatorizadas: 300 N. Pacientes incluidas Grupo 1: 150 Grupo 2: 150	RESULTADOS Beneficio: En el grupo1 (1 sola dosis) el 86% de mujeres logró un aborto completo vs. el 92% en el grupo 2 (dosis repetida). La diferencia no fue significativamente diferente OR: 1.81, 95% IC 0.85-3.86. En el grupo 2 el riesgo de embarazo viable fue menor (1%) que el riesgo en el grupo 1 (7%). OR= 0.91, 95% IC 0.01-0.72 p=0.005. Efectos adversos: Los calambres se presentaron con más frecuencia en el grupo 2 (24%) que en el grupo 1 (15%) en el cuarto día de seguimiento p= 0.032 y en el séptimo día 10% vs. 4% p= 0.006. El sangrado tuvo una mayor tendencia a presentarse en el 6to y 7mo día en el grupo 2 en comparación al grupo 1. (67 vs. 62% y 12 vs. 4%) Los demás efectos adversos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No hubo diferencias significativas respecto a la percepción y aceptación del tratamiento entre las mujeres de ambos grupos.	CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: Número de secuencia generado por ordenador. Encubrimiento: Sobre opaco sellado con el nombre del centro y numerado Cegamiento: Ciego para el paciente y para el investigador. . No se definen las características físicas del placebo. Seguimiento: 3 mujeres no utilizaron misoprostol después de haber recibido el mifepristone, 2 de ellas decidieron optar por tratamitneo quirúrgico. 6 mujeres del grupo de una sola dosis de misoprostol no regresaron para el control de los 15 días, 3 de ellas optaron por el tratamiento quirúrgico. 1 desapareció del estudio y 2 abortaron en la clínica.
Diseño Ensayo clínico aleatorizado. Doble ciego. 2 centros.	Duración del seguimiento Hasta los 15 días después de la entrada en el estudio.	Edad: Grupo 1: 27.0 (20-37). Grupo 2: 27.1 (18-38). Edad gestacional en días: Grupo 1: 45.5 (35-54) Grupo 2: 45.8 (35-56)		
Calidad global SIGN ++				

Taula 8. Fekih 2010 Fekih M, Fathallah K, Ben Regaya L, Bouguizane S, Chaieb A, Bibi M, Khairi H. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2010;109(1):67-70. {PMID: 20053398}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Fekih 2010	Grupos de comparación	Criterios de inclusión	Principal	DE LOS AUTORES:
País Túnez	Tipo de intervención	Embarazo intrauterino con edad gestacional ≤ de 56 días. Determinado por ultrasonido transvaginal y un máximo de longitud embrionaria de 17mm.	Disminución del hematocrito (diferencia entre el Hto pre y post aborto)	Después de la ingesta de mifepristona 600 mg, la administración de misoprostol 400mg vía oral a las 6-8hras es menos eficaz para causar aborto en 24 horas, que la administración del misoprostol 400mg vía oral a las 48 horas de la mifepristona.
Objetivo/Tema Comparar la pérdida sanguínea, eficiencia y aceptabilidad de dosis repetidas de misoprostol sublingual con el régimen tunecino estándar de mifepristona-misoprostol para el aborto médico en el primer trimestre.	Mifepriestona + Misoprostol: MM Mifepriestona 200mg (VO) en el hospital. Misoprostol 800mcg sublingual en el hospital a las 8am y luego dada de alta. Si la expulsión del producto de la concepción no había ocurrido en las siguientes 48 horas la paciente retornaba al hospital, previo ultrasonido recibía una 2da dosis y luego la 3ra dosis de misoprostol en su hogar 4 horas más tarde si era necesario una vez que ellas hicieran comunicación telefónica con el asistente de investigación para chequear que pudieran tomar esa 3ra dosis.	Criteris de exclusión Embarazo múltiple Menores de 20 años Desórdenes hemolíticos Asma activa Incapacidad para ir al hospital em menos de 1 hora Más de 3 cicatrices uterinas Valvulopatías N. Pacientes aleatorizadas 252 N. Pacientes incluidas MM: 126 M: 126 Edad MM: 30,42 ± 5,5 M: 29,89 ± 5,83	Secundarios Reducción de la hemoglobina Duración de la hemorragia Uso de útero-tónicos Tiempo para la expulsión Seguridad: (Dolor, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea)	DE LOS REVISORES: Variable de resultado principal: sustituta.
Financiamiento No se describe	Comparación Mifepriestona : 200 mg (VO) en el hospital.	Edad gestacional: MM: 44,66 ± 3,7 M: 45,47 ± 3,9	RESULTADOS Principal Disminución del hematocrito (promedio) MM: 3,65% vs. M: 2,69% Diferencia entre los grupos: 0,96% P = 0.001. Esta diferencia no fue clínicamente relevante (no alcanzó el umbral de 3,0%). Secundarios Reducción de la hemoglobina (promedio) MM: 0,86g/dL vs. M: 0,65g/dL Diferencia entre los grupos: 0,21g/dL P = 0.002 Duración de la hemorragia (no refiere si es horas o días) MM: 12,49 ±2,11 vs. M: 11,35 ±2,41; P = 0,32 Uso de útero-tónicos: No reportado Incidencia de aborto completo (hasta las 2 semanas de seguimiento) MM: 94,5% vs. M: 92,1%; P= 0,3 Tiempo para la expulsión (minutos) MM: no reportado vs. M: 138,3 ± 38,9 Seguridad: Dolor: MM 24,6%, M 37,3% P=0,07 Fiebre: MM 15,8%, M 47,6% P=0,02 Náuseas y vómitos: MM 19%, M 27,8% P=0,12 Diarrea: MM 7,9%, M 11,9% P=0,4 Satisfacción del paciente: MM: 96% vs. M: 92%; P=0,08	CALIDAD DE EVIDENCIA Generación de la secuencia de aleatorización: por computadora. Ocultamiento de la secuencia de la aleatorización: sobre sellado opaco. Cegamiento: No describe nivel de enmascaramiento Seguimiento: completo Sesgo de reporte de desenlace específico: no reporta información sobre uso de útero-tónico y tiempo expulsión del grupo misoprostol (Grupo M).
Diseño Ensayo clínico aleatorizado. 1 centro.	Eventualmente Misoprostol 400mcg (VO) 48 horas más tarde en el hogar, si el aborto no había ocurrido.			
Calidad global SIGN +	Duración del seguimiento 2 semanas			

Taula 9. Liao, 2004. Liao AH, Han XJ, Wu SY, Xiao DZh, Xiong CL, Wu XR. Randomized, double-blind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;116(2):211-6. {PMID: 15358467}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Liao/ 2004	Intervención Grupo A: Recibió una dosis total de 150mg de mifepristone dividida en:	Criterios de inclusión 1) Edad ≥16 y ≤40 años. 2) Examen médico y ginecológico normales. 3) Menstruación regular (26-35 días). 4) Edad gestacional de 49 días aproximadamente. 5) Confirmación de embarazo intrauterino por ecográfica pélvica.	Principal Aborto medico completo.	DE LOS AUTORES: La administración de 75mg de mifepristona en cápsulas es tan eficaz y segura como 150mg de mifepristona en tabletas para el aborto hasta los 49 días. En ambos esquemas debe combinarse el misprostol 600µg.
País China.	(Día 1) 2 tabletas en la mañana y (Día 2) 1 tableta 12 horas después.	6) Cualquier contraindicación de mifepristone o prostaglandinas.	Secundarios Tiempo de aborto completo después de la administración de mifepristone y después de la administración de misoprostol. Efecto adversos: vómitos, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, fatiga y dolor abdominal bajo.	DE LOS REVISORES:
Objetivo/Tema Evaluar la eficacia y los efectos adversos del tratamiento con mifepristone 75mg en cápsula versus 150mg en tableta en el aborto médico hasta los 49 días de gestación.	Además recibieron 75mg de placebo en cápsulas. Grupo B: Recibió una dosis total de 75mg de mifepristone dividida en: (Día 1) 6 cápsulas en la mañana (Día 1) 3 cápsulas 12 horas después (Día 2) 3 cápsulas 12 horas después. Además recibieron 150mg de placebo en tabletas. Al tercer día todas las mujeres recibieron 600 µg de misoprostol y permanecieron 6 hrs para medición de resultados y examen ginecológico.	Criteris de exclusión 1) Enfermedad de importancia, antigua o actual. 2) Alergia al mifepristone o a misoprostol. 3) Dispositivo intrauterino presente. 4) Fumadoras empedernidas 5) Lactancia materna. 6) Cualquier contraindicación de mifepristone o prostaglandinas.		
Financiamiento No se define.	Si persiste el embarazo o si el sangrado es masivo se indica tratamiento quirúrgico.			
Diseño Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. 3 centros.	Comparación Tratamiento médico abortivo con mifepristone 150mg en tabletas versus 75mg en cápsulas.	N. Pacientes aleatorizadass 480 N. Pacientes incluídas Grupo A: 240 Grupo B: 240	RESULTADOS Beneficios Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Grupo 150 mg: Aborto Completo: 95.4% (95% IC 92.7-98.1%). Aborto Incompleto: 3.8%, Embarazo viable: 0.8% Grupo 75 mg: Aborto Completo: 96.3% (95% IC 93.9-98.7%) Aborto Incompleto: 3.3%. Embarazo viable: 0.4% En ambos grupos se evidenció expulsión de tejido fetal en las 6hrs después de la dosis de misoprostol. Grupo A: 80.0%, Grupo B: 85.4%. Efectos Adversos No hubo diferencias significativas en la duración y la cantidad de sangrado vaginal. La incidencia de efectos secundarios, tales como vómitos, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, fatiga y dolor abdominal bajo fue similar en ambos grupos.	CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: tabla de aleatorización generada por ordenador por un investigador ajeno al estudio. Encubrimiento: Paquetes sellados y numerados secuencialmente por un investigador independiente con el nombre del centro y el número de paciente. Cegamiento: Ciego para el paciente, para el personal médico tratante y para el investigador. La intervención era idéntica en tamaño, aspecto, color y sabor. Seguimiento: Registro de un diario de síntomas hasta el día 8. Llamada telefónica el día 8. Al día 15 ecografía pélvica. Visita final: último día de menstruación del primer periodo después del aborto. No hubo pérdidas en el seguimiento.
Calidad global ++	Ambos en combinación con misoprostol 600 µg. Duración del seguimiento Hasta el último día del siguiente periodo menstrual. Grupo A: 36.2±7.4 Grupo B: 37.5±9.9	Edad Grupo A: 26.2±5.2 Grupo B: 26.2±5.2. Edad gestacional: Grupo A: 43.6±4.5 Grupo B: 43.5±4.2.		

Taula 10. Middleton 2005. Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E, Wilkinson T, Winikoff B. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. Contraception. 2005;72(5):328-32. {PMID: 16246656}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Middleton 2005	Grupos de comparación	Criterios de inclusión Edad ≥ 18 años o ≥16 con el consentimiento paterno.	Principal Aborto medico completo.	DE LOS AUTORES: El tratamiento con mifepristone oral 200mg seguido de misoprostol bucal 800 µg es igual de eficaz que el tratamiento con mifepristone seguido de misoprostol vaginal en el tratamiento medico abortivo de gestaciones <56 días.
País India.	Tipo de intervención (Día 1) Mifepristone 200mg oral. Grupo 1 (bucal) (Día 2) 800µg de misoprostol (dos tabletas en cada mejilla hasta disolverlas)	Solicitud de aborto. Mujeres sanas. Embarazo ≤56 definido como longitud fetal ≤17mm por ecografía.	Secundarios Nivel de satisfacción con el tipo de tratamiento. Efectos adversos: nauseas, debilidad, cefalea, fiebre, mareos, vómitos, diarreas.	Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos de comparación. DE LOS REVISORES: El estudio no fue ciego, hubo cruzamiento entre grupos. El día de aborto se reportó por vía telefónica cuando la paciente inició el sangrado con el cese de síntomas de embarazo y prueba de embarazo negativa.
Objetivo/Tema Evaluar la eficacia de tres regimenes de tratamiento con misoprostol oral o vaginal tras una única dosis oral de mifepristone 200mg en gestantes <56 días.	Grupo 2 (vaginal) (Día 2) 800µg de misoprostol cerca del cuello cervical. Se realizaron ecografías el día 3 y 15 después del mifepristone. Si el embarazo fue viable al día 15 se indicó vía quirúrgica.	Criteris de exclusión No se definen N. Pacientes aleatorizadass 442 N. Pacientes incluidas Análisis por intención de tratar. Grupo bucal: 223. Grupo vaginal:219.	RESULTADOS Beneficios: Grupo oral: aborto completo = 95% (206/216) Grupo vaginal: aborto completo = 93% (199/213) Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni entre las edades gestacionales. Efectos Adversos: Los efectos adversos no mostraron diferencias significativas entre los grupos, excepto diarrea que se presentó más frecuentemente en el grupo bucal (36%) comparado con el grupo vaginal (24%, X2=7.55, p=0.006). El nivel de satisfacción en el grupo bucal fue de 92% vs. el nivel de satisfacción el grupo vaginal = 95%, sin diferencias significativas. En embarazos ≤49 días el nivel de satisfacción fue el mismo en ambos grupos: 94%. En embarazos >49 días el nivel de satisfacción fue mayor en el grupo vaginal (97%) vs. el grupo bucal (87%, X2= 5.6, p=0.02).	CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: Número de secuencia generado por ordenador. Encubrimiento: No se especifica el método de encubrimiento de secuencia. Cegamiento: estudio abierto Seguimiento: Hubo cruzamiento entre grupos. Una paciente del grupo bucal utilizó el misoprostol vía vaginal y una del grupo vaginal tomó el misoprostol vía oral. Una paciente del grupo vaginal optó por tratamiento quirúrgico por hiperhemesis y se tomó como falla. Una mujer >56 días fue erróneamente incluida en el grupo bucal y tuvo un resultado exitoso. 21 mujeres no volvieron al control médico, 8 consiguieron el aborto sólo por teléfono. 13 fueron perdidos: 7 en el grupo bucal y 6 en el vaginal
Financiamiento No se describe	Comparación Compara la eficacia del tratamiento bucal y vaginal del misoprostol 800µg en combinación con mifepristone 200mg para aborto médico en gestantes ≤56 días.	Edad Grupo bucal: 26 (18-46). Grupo vaginal:26 (17-45). Edad Gestacional en días: Grupo bucal: 47 (30-62). Grupo vaginal:47 (31-56).		
Diseño Ensayo clínico aleatorizado abierto. 2 centros.				
Calidad global SIGN +	Duración del seguimiento 36 días desde la entrada en el estudio.			

Taula 11. Mittal 2005. Mittal S, Agarwal S, Kumar S, Batra A. Comparison of oral versus vaginal misoprostol & continued use of misoprostol after mifepristone for early medical abortion. Indian J Med Res. 2005;122(2):132-6. {PMID: 16177470}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
<p><u>Autor/año</u> Mittal/ 2005</p> <p><u>País</u> India.</p> <p><u>Objetivo/Tema</u> Evaluar la eficacia de tres regímenes de tratamiento con misoprostol oral o vaginal luego de una única dosis oral de mifepristone 200mg en gestantes <63 días.</p> <p><u>Financiamiento</u> No se describe</p> <p><u>Diseño</u> Ensayo clínico aleatorizado. Doble ciego. 1 centro.</p> <p><u>Calidad global</u> SIGN ++</p>	<p><u>Grupos de comparación</u> <u>Tipo de intervención</u> (Día 1) Todas recibieron mifepristone 200mg vía oral. Grupo 1 (oral/oral) (Día 3) 0.8mg de misoprostol oral y placebo vaginal. (Del día 4 al 10) 0.4mg de misoprostol oral dos veces al día. Grupo 2 (vaginal/oral) (Día 3) 0.8mg de misoprostol vaginal y placebo oral. (Del día 4 al 10) 0.4mg de misoprostol oral dos veces al día. Grupo 3 (sólo vaginal) (Día 3) 0.8mg de misoprostol vaginal y placebo oral. (Del día 4 al 10) placebo oral.</p> <p>Todas fueron evaluadas el día 15 y el día 43.</p> <p><u>Comparación</u> Compara tres tipos de tratamiento con mifepristone 200mg y misoprostol oral y/o vaginal para aborto médico en gestantes <63 días.</p> <p><u>Duración del seguimiento</u> 43 días después del ingreso al estudio.</p>	<p><u>Criterios de inclusión</u> Solicitud de aborto. Embarazo < 9 semanas ó <63 días por amenorrea o por ecografía.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Enfermedad suprarrenal. Hipertensión arterial. Enfermedad cardíaca. Asma bronquial. Glaucoma. Anemia de células falciformes. Hemoglobina <100 g/L. Antecedente o evidencia de tromboembolismo. Enfermedad hepática. Antecedente quirúrgico de cérvix. Sospecha de embarazo ectópico.</p> <p><u>N. Pacientes aleatorizadas</u> 150</p> <p><u>N. Pacientes incluidas</u> Grupo oral/oral: 50 Grupo oral/vaginal:50 Grupo sólo vaginal:50</p> <p><u>Edad</u> Grupo oral/oral: 27.6 (4.8) Grupo oral/vaginal: 27.2 (3.9) Grupo sólo vaginal: 27.1 (2.9)</p> <p><u>Edad Gestacional en días:</u> Grupo oral/oral: 51.68 (6.98) Grupo oral/vaginal: 49.98 (5.54) Grupo sólo vaginal: 51.46 (5.98)</p>	<p>Principal Aborto medico completo.</p> <p>Secundarios Duración del sangrado. Efectos adversos: nauseas, vomitos, diarreas, mareos, cefalea, desmayos, sensibilidad mamaria, dolor abdominal bajo, erupciones.</p>	<p>DE LOS AUTORES: El tratamiento con mifepristone oral 200mg y misoprostol vaginal 0.4mg dos veces al día por 7 días es más eficaz que el misoprostol oral por 7 días y que el vaginal por sólo un día en el tratamiento médico abortivo de gestaciones >57 días. En gestaciones <57 días no se encontró diferencias en los resultados en los 3 grupos. Los efectos adversos fueron similares en los tres grupos a diferentes edades gestacionales.</p> <p>DE LOS REVISORES: El éxito del tratamiento en el grupo sólo vaginal es de 92%, la falla en el 4% y el restante se perdió en el seguimiento.</p>
			RESULTADOS	CALIDAD DE EVIDENCIA
			<p>Beneficios: Grupo oral/oral: El aborto completo se presentó en el 100% Grupo oral/vag: El aborto completo se presentó en el 98%, 1 (2%) requirió intervención quirúrgica. Grupo sólo vag: El aborto completo se presentó en el 96%, 2 (4%) se perdieron durante el seguimiento y 2 (4%) requirieron intervención quirúrgica. En <50días la duración del sangrado fue mayor a un periodo menstrual normal en el 70% de las mujeres: 8.62 (1.22) días en el grupo oral/oral, 8.41 (1.42) días en el grupo oral/vaginal y 9.55 (1.86) días en el grupo sólo vaginal.</p> <p>Efectos Adversos: Los efectos adversos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.</p>	<p>Método de aleatorización: Generación: Número de secuencia generado por ordenador. Encubrimiento: No se especifica el método de encubrimiento de secuencia.</p> <p>Cegamiento: ciego para el paciente y para el médico tratante.</p> <p>Seguimiento: En el grupo solo vaginal se perdieron dos pacientes en el seguimiento.</p>

Taula 12. Raghavan 2009 Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Friptu V, Bracken H, Winikoff B. Two-pill regimens of misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: a randomized controlled trial of sublingual and oral misoprostol. Contraception. 2009;79(2):84-90. {PMID: 19135563}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Raghavan 2009	Grupos de comparación Mifepristona 200mg seguido de misoprostol sublingual (400 mcg) u oral (400 mcg) administrados 24h después.	Criterios de inclusión Edad gestacional ≤ 63 días Vivir a menos de una hora del centro de salud Estar de acuerdo con el seguimiento del estudio.	Principal Aborto completo Secundarios Frecuencia y duración de eventos adversos Aceptabilidad de eventos adversos Satisfacción global	DE LOS AUTORES: La vía sublingual parece ser superior a la vía oral cuando se administra 400 mcg de misoprostol y puede ser una buena opción para combinarlo con mifepristona para el aborto médico.
País Moldavia	Tipo de intervención Mifepristona 200mg seguido de misoprostol sublingual (400 mcg)	Criterios de exclusión Embarazo ectópico, alergia a mifepristona o misoprostol; insuficiencia adrenal, consumo de corticoides, antecedentes de desórdenes hemorrágicos, porfiria		DE LOS REVISORES: El 89% de las pacientes tenían 49 o menos días de edad gestacional. No hubo enmascaramiento para evaluar satisfacción y aceptabilidad del método y eventos adversos.
Objetivo/Tema Comparar misoprostol sublingual (400mcg) con vaginal (800mcg) 24 horas después de mifepristona oral (200mg) para inducir aborto completo en embarazadas hasta 63 días de edad gestacional.	Comparación Mifepristona 200mg seguido de misoprostol oral (400 mcg)		RESULTADOS	CALIDAD DE EVIDENCIA
Financiamiento Donante anónimo	Cointervención con acetaminofeno oral (500 mg), cuando fue necesario Duración del seguimiento 2 semanas	N. Pacientes aleatorizadas 480 N. Pacientes incluidas 471	Principal – Aborto completo Global Sublingual vs. oral: 98,7% vs. 94,0% RR: 1,05 (IC 95% 1,01 a 1,09) Pacientes 49 días o menos de edad gestacional Sublingual vs. oral: 98,6% vs. 94,9% RR: 1,04 (IC 95% 1,00 a 1,08) Pacientes 50 a 63 días de edad gestacional Sublingual vs. oral: 100% vs. 83,3% RR: 1,20 (IC 95% 0,98 a 1,48)	Generación de la secuencia de aleatorización: código aleatorizado en bloques de 10 en una oficina independiente. Ocultamiento de la secuencia de la aleatorización: sobre sellado opaco, numerados secuencialmente.
Diseño Ensayo clínico aleatorizado. 1 centro.		Edad Misoprostol sublingual: 25,0 (rango: 18 a 45) Misoprostol oral 24,6 (rango: 18 a 46)	Secundarios Aborto fallido Pacientes 49 días o menos de edad gestacional Sublingual vs. oral: 1.4% vs. 5% RR: 0.28 (IC 95% 0.08 a 0.99) Continuación del embarazo (datos globales) Sublingual vs. oral: 2.1% vs. 0.4% RR: 0.2 (IC 95% 0.02 a 1.66)	Cegamiento: no describe nivel de enmascaramiento Seguimiento: 98%
Calidad global SIGN ++		Edad gestacional: Misoprostol sublingual: ≤49: 87,5% (210/240) 50 a56: 11,7 (28/240) 57 a 63: 0,8% (2/240) Misoprostol oral ≤49: 91,6% (218/239) 50 a56: 6,7 % (16/239) 57 a 63: 1,7 (4/239)	Seguridad Sangrado: 97,9% Dolor Sublingual vs. oral: 76.5% vs. 75.9% RR: 1.05 (IC 95% 1.00 a 1.10) Aceptabilidad del método Sublingual vs. oral: 95.8% vs. 91.4% RR: 1.05 (IC 95% 1.00 a 1.10)	

Taula 13. Shannon 2006 Shannon C, Wiebe E, Jacot F, Guilbert E, Dunn S, Sheldon WR, Winikoff B. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. BJOG. 2006;113(6):621-8. {PMID: 16709204}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS de INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Shannon 2006 País Canadá Objetivo/Tema Comparar la eficacia, eventos adversos y aceptabilidad de los tres regímenes de misoprostol combinado con mifepristona para el aborto médico. Financiamiento Packard Foundation Diseño Ensayo clínico aleatorizado. Multicéntrico (tres). Calidad global SIGN +	Grupos de comparación Tipo de intervención Misoprostol en el hogar 24 a 48 horas post mifepristona. Una 2da dosis 24 horas más tarde sólo si la hemorragia era menor al sangrado menstrual. Grupo 1: Misoprostol 400mcg (VO) Grupo 2: Misoprostol 600mcg (VO) Grupo 3: Misoprostol 800mcg (intravaginal) Todos los grupos recibieron Mifepristona: 200mg (1 tableta, VO). Co-intervención: Anti-eméticos y analgésicos según necesidad. Duración del seguimiento 36 días	Criterios de inclusión Edad: 16 o más años Solicitud de aborto electivo con edad gestacional menor de 57 días. Consentimiento informado. Someterse a aspiración quirúrgica en caso de fallar el aborto médico. Tener acceso telefónico. Criterios de exclusión Hb menor de 9,5g/dL Enfermedad hepática o renal. Diabetes mellitus tipo I, Insuficiencia adrenal, glaucoma, anemia drepanocítica, coagulopatías, epilepsia no controlada, Enfermedad cardiovascular severa, alergia o intolerancia a la mifepristona o al misoprostol, esteroides o anticoagulantes orales y cualquier otra condición médica. N. Pacientes aleatorizadas No describen número de aleatorizadas. N. Pacientes incluídas: 971 Número de pacientes analizadas: 956 Grupo 1 vs. 2 vs. 3: 319 vs. 319 vs. 318 Edad (años±DE): Grupo 1 vs. 2 vs. 3: 27,6 ±6,6 vs. 27,4 ±6,5 vs. 27,8± 6,6 Edad gestacional (días±DE): Grupo 1 vs. 2 vs. 3: 43,0±5,8 vs. 43,7±6,1 vs. 44,0±6,1	Principal Aborto exitoso sin cirugía Secundario Fallas Seguridad: Eventos adversos: dolor, aceptabilidad RESULTADOS Todas las comparaciones se presentan Grupo 1 vs. 2 vs. 3 Aborto exitoso sin cirugía: 94% No hubo diferencias significativas entre los tres grupos del estudio. (P=0,975) Grupo 1: 94,7% (IC95%:92,4 a 97,1) Grupo 2: 93,4% (IC95%:91,1 a 95,8) Grupo 3: 94,3% (IC95%:92,0 a 96,7) Tratamiento exitoso según edad gestacional (días): Menos de 42: 97,1% vs. 97,6% vs. 99,1% (P=0,105) De 42 a 49 : 93,0% vs. 92,5% vs. 92,1% (P=0,004) De 50 a 56: 92,2% vs. 86,4% vs. 98,8% (P=0,01) Cirugía por aborto fallido: 1: 0% vs. 0,3% vs. 0% Cirugía por indicación médica: 5% vs. 6% vs. 5% Cirugía a petición de la patient: 0,3% vs. 0,3% vs. 0,7% Seguridad Eventos adversos: No hubo diferencias estadísticamente significativas a excepción de escalofríos. Dolor: 84,6% vs. 84,8% vs. 74,1% (P=0,003) Aceptabilidad (Global: 90,6%) 92,4% vs. 91,2% vs. 88,1% (P=0,07) Sangrado, tiempo requerido para el tratamiento y eventos adversos fueron aceptables en todos los grupos.	DE LOS AUTORES: Parece existir un rango de opciones seguras y efectivas para el aborto médico precoz con mifepristona , incluyendo una elección entre la administración oral y vaginal de misoprostol. DE LOS REVISORES: 2. Descripción confusa del flujograma de pacientes en relación con el número de aleatorizadas. CALIDAD DE EVIDENCIA Generación de la secuencia de aleatorización: por computadora. Ocultamiento de la secuencia de la aleatorización: sobre sellado opaco Cegamiento: abierto Seguimiento: 1,4% de pérdidas (15%). Es confuso si fueron pérdidas pre o post aleatorización. Se desprende que los autores utilizan la palabra "enrolled" como sinónimo de aleatorización.

Taula 14. Tang 2003 Tang OS, Chan CC, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. Hum Reprod. 2003;18(11):2315-8 {PMID: 14585880}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Tang/2003	Intervención (Día 1) 200 mg de mifepristone y 48 horas después:	Criterios de inclusión 1) Edad gestacional ≤ 9 sems. 2) Solicitud de aborto legal.	Principal Aborto completo	DE LOS AUTORES: Después del tratamiento con mifepristona 200mg la eficacia del misoprostol sublingual es igual al misoprostol vaginal en el aborto médico antes de las 9 semanas de gestación.
País China	(Día 3) Grupo V: 800µg misoprostol vaginal y placebo sublingual.	Criterios de exclusión 1) Tratamiento médico crónico. 2) Dispositivo intrauterino. 3) Lactancia materna. 4) Multípara. 5) Fumadoras empedernidas.	Secundarios Nivel de hemoglobina, duración del sangrado. Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarreas, mareos, fatiga, dolor abdominal bajo, cefalea, fiebre, escalofríos, desmayos, sensibilidad mamaria	DE LOS REVISORES: Solamente un tercio de la muestra (29/112 sublingual vs. 26/112 vaginal) corresponde al periodo gestacional de interés.
Objetivo/Tema Comparar la eficacia de 800µg de misoprostol sublingual o vaginal en combinación con una dosis previa de 200mg de mifepristone en el tratamiento médico del aborto hasta las 9 semanas de gestación.	(Día 3) Grupo S: 800µg misoprostol sublingual y placebo vaginal. (Día 15) Si persiste el embarazo se opta por la opción quirúrgica. Comparación Tratamiento médico abortivo con 800µg de misoprostol vía sublingual o vaginal 48 horas después de una dosis de mifepristone 200mg. Duración del seguimiento 43 días desde la entrada del estudio	N. Pacientes aleatorizadas 224 N. Pacientes incluidas 224 Grupo V: 112 Grupo S: 112. Edad Grupo V: 23.3 (5.2) Grupo S: 23.5 (5.8) Edad gestacional en semanas Grupo V: 7.7 (1.0) Grupo S: 7.7 (0.9)	RESULTADOS Beneficios Grupo V: aborto completo: 93.8% (95% IC 88-97) En mujeres ≤7 semanas el 96.2% tuvo aborto completo, el 3.8% aborto incompleto y el 2.7% embarazo viable. Grupo S: aborto completo: 98.2% (95% IC 93-99) En mujeres ≤7 semanas el 100% tuvo aborto completo. No hubo cambios significativos en los niveles de hemoglobina antes y después del aborto en ningún grupo. Efectos Adversos La mediana de la duración de sangrado fue 17 días en ambos grupos. La incidencia de vómitos (41%), diarreas (45%), fiebre (44%) y escalofríos (33%) fue significativamente superior en el Grupo S que en el Grupo V (14%, 18%, 3% y 10%).	CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: tabla de aleatorización generada por ordenador. Encubrimiento: no se ofrecen datos respecto a este dominio. Cegamiento: Definido como doble ciego, sin datos de la implementación del cegamiento. Seguimiento: Día 15: examen ginecológico, ecografía pélvica, y hemoglobina. Luego del aborto todas utilizaron un método de barrera La última visita se realizó a las mujeres que persistía con sangrado o que no habían presentado menstruación normal hasta el día 43. No se describieron pérdidas en el seguimiento.
Financiamiento No se define				
Diseño Ensayo clínico aleatorizado. 1 solo centro.				
Calidad global SIGN: ++				

Taula 15. Winikoff2008. Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J, Howe M, Moskowitz J, Prine L, Shannon CS. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1303-10. {PMID: 19037040}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
<u>Autor/año</u> Winikoff/ 2008	<u>Grupos de comparación</u>	<u>Criterios de inclusión</u>	Principal	DE LOS AUTORES:
<u>País</u> Estados Unidos.	<u>Tipo de intervención</u> (Día 1) Mifepristone 200mg oral Grupo 1 (bucal) (Día 2 ó 3) misoprostol 400 µg en cada mejilla por 30 minutos hasta que se disuelva todo el contenido. Grupo 2 (oral) (Día 2 ó 3) misoprostol 800 µg en una sola toma.	1. Edad ≥ 18 años. 2. Solicitud de aborto. 3. Embarazo intrauterino de ≤ 63 días confirmada por evaluación clínica y ecografía. 4. Hablar y escribir en inglés. 5. Acceso telefónico y transporte en caso de emergencia.	Aborto medico completo. Secundarios Efectos de la segunda dosis de misoprostol. Efectos adversos: nauseas, vómitos, diarreas, dolor. Aceptación del tratamiento.	El tratamiento con mifepristone 200 mg oral y misoprostol 800 µg disuelto bucalmente es efectivo en el tratamiento médico del aborto hasta los 63 días. El misoprostol 800 µg oral incrementa su tasa de falla a edades gestacionales mayores de 49 días. La fiebre/escalofrío se presentó más frecuentemente en el grupo oral.
<u>Objetivo/Tema</u> Evaluar la eficacia del misoprostol 800 µg disuelto en la boca versus el misoprostol ingerido oralmente en el tratamiento abortivo de gestaciones ≤ 63 días.	Al día 7 se evaluaron los resultados mediante ecografía transvaginal y β-hCG, si persistía el embarazo la mujer podía elegir entre aborto quirúrgico o una nueva dosis de misoprostol.	<u>Criterios de exclusión</u> 1. Contraindicaciones de aborto médico según la Food and Drug Administration <u>N. Pacientes aleatorizadass</u> 966	RESULTADOS Beneficio: La eficacia en el grupo bucal fue superior (96.2%) al del grupo oral (91.3% p=0.003). En gestaciones de 57 a 63 días el embarazo viable se presentó en el 7.9% (3.7-14.5) del grupo oral frente al 1.7% (0.2-6.1) en el grupo bucal p=0.029. En gestaciones de 43-49 días, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El aborto completo en el grupo bucal fue de 96.4% (91.7-98.8) y en el grupo oral fue de 94.7% (88.8-98.8) RR= 0.93 (0.86-1). Y el embarazo viable se presentó en 0.7% (0.0-4.0) en el grupo bucal, versus 0.9% (0.0-4.8) en el grupo oral RR= 1.21 (0.08-19.17)	DE LOS REVISORES:
<u>Financiamiento</u> No se describe	<u>Comparación</u> Comparar la eficacia del tratamiento con mifepristone y misoprostol disuelto bucalmente vs. el misoprostol ingerido oralmente en el aborto médico hasta los 63 días de embarazo.	<u>N. Pacientes incluidas</u> Grupo bucal: 484 Grupo oral: 482.		CALIDAD DE EVIDENCIA
<u>Diseño</u> Ensayo clínico abierto. 7 centros.		<u>Edad</u> Diferencia significativa entre ambos grupos. Grupo bucal: 26.7 (6.1). Grupo oral: 25.5 (5.8).	Efectos adversos: La fiebre/escalofrío se presentó con más frecuencia en el grupo bucal (47.6%) frente al grupo oral (36.1%) RR= 0.76 (0.65-0.9) p=0.001. En los demás efectos adversos no se encontró diferencias estadísticamente significativas.	Método de aleatorización: Generación: Número de secuencia generado por ordenador. Encubrimiento: No se especifica el método de encubrimiento de secuencia. Cegamiento: estudio abierto
<u>Calidad global</u> SIGN ++	<u>Duración del seguimiento</u> 14 días desde la entrada en el estudio.	<u>Edad Gestacional en días:</u> Grupo bucal: 49.9 (8.1). Grupo oral: 49.7 (8.3).		Seguimiento: 5 (0.5%) mujeres se retiraron del estudio después haber sido aleatorizadas. 92 (9.5%) fueron perdidas en el seguimiento. 47 en el grupo bucal y 45 en el grupo oral.

Taula 16. Herten 2003 von Herten H, Honkanen H, Piaggio G, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, Gopalan S, Horga M, Jerve F, Mittal S, Ngoc NT, Peregoudov A, Prasad RN, Pretnar-Darovec A, Shah RS, Song S, Tang OS, Wu SC; WHO Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. BJOG. 2003;110(9):808-18. {PMID: 14511962}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año von Herten 2003 WHO País China, India, Finlandia, Viet Nam, Eslovenia, Noruega, Singapur, Suecia, Hungría Rumania y Mongolia. Objetivo/Tema Comparar la eficacia, los efectos adversos y la duración de sangrado de tres régimenes de tratamiento abortivo con misoprostol oral y vaginal después de una sola dosis de mifepristona de 200mg vía oral en gestantes de ≤63 días. Financiamiento Nota en comentarios de los revisores Diseño Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Multinacional. 15 Centros. Calidad global ++	Intervención (Día 1) Todas recibieron dosis única de mifepristone 200 mg vía oral. Grupo O/O: (Día 3) 0.8 mg de misoprostol oral y placebo vaginal. (Día 4 al 10) 0.4 mg de misoprostol oral dos veces al día Grupo V/O: (Día 3) 0.8 mg de misoprostol vaginal y placebo oral. (Día 4 al 10) 0.4 mg de misoprostol oral dos veces al día. Grupo solo V: (Día 3) 0.8 mg de misoprostol vaginal y placebo oral. (Día 4 al 10) placebo oral dos veces al día. El seguimiento en los días 15 y 43 evaluó los resultados mediante ecografía, exámen médico y hemoglobina. Comparación Comparar los tres regímenes de tratamiento con misoprostol evaluando eficacia, incidencia de efectos adversos y duración del sangrado. Duración del seguimiento 43 días desde la entrada en el estudio	Criterios de inclusión 1) Edad legal para el consentimiento de aborto. 2) Solicitud de aborto. 3) Buen estado de salud. 4) Edad gestacional ≤ 63 días confirmado ecografía. 5) Embarazo uterino único. 6) Hemoglobina > 100 g/L 7) Disposición a no utilizar métodos hormonales ni dispositivo intrauterino el primer mes después del aborto. Criterios de exclusión 1) Enfermedad médica que contraíndique le mifepristone o el misoprostol. 2) Alergia al mifepristone o al misoprostol. 3) Historia de tromboembolia. 4) Enfermedad hepática o prurito del embarazo. 5) Cirugía de cervix previa. 6) Dispositivo intrauterino. 7) Sospecha de emb. Ectópico. 8) Fumadora >10/día x 2 años. 9) Riesgo cardiovascular. 10) Lactancia materna N. Pacientes aleatorizadass 2219 N. Pacientes incluidas Análisis por intención de tratar: Grupo O/O: 740 Grupo V/O: 741 Grupo solo V: 738 Edad Grupo O/O : 26.9 (5.8) Grupo V/O : 26.6 (5.6) Grupo Sólo V : 27 (5.8) Edad gestacional: 28-49 días: 236 (31.9) 50-56 días: 240 (32.4) ≥ 57 días: 264 (35.7)	Principal Aborto medico completo. Secundarios Tiempo de expulsión y duración del sangrado post aborto. Efectos adversos: vómitos, náuseas, diarrea y dolor abdominal bajo. RESULTADOS Beneficios El análisis por intención de tratar analizó como fracaso en la interrupción del embarazo todos los casos con resultados desconocidos. Grupo O/O: Aborto Completo: 92.3% (95% IC 90.1- 94.1%). Embarazo viable: 1.2% Grupo V/O: Aborto Completo: 94.7% (95% IC 92.9- 96.2%) Embarazo viable: 0.1% Grupo Sólo V: Aborto Completo: 93.5% (95% IC 91.5- 95.2%. Embarazo viable: 0.3% El riesgo de embarazo viable en el grupo O/O fue 9 veces mayor (95% IC 1.1-71) que en el grupo V/O y 4.5 veces mayor (95% IC 1-20.7) que en el grupo Sólo V. En embarazos de ≤49 días, el riesgo de fracaso no fue significativo en el grupo O/O (RR=1.2, 95% IC 0.5-2.4) ni en el grupo Sólo V (RR=0.9, 95% IC: 0.4-2%). Efectos Adversos No hubo diferencias significativas en la duración y la cantidad de sangrado vaginal. La media del sangrado en ≤49 días fue de 12 días. Dos gestantes de >57 días, recibieron transfusión. La incidencia de efectos secundarios, tales como vómitos, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, fatiga y dolor abdominal bajo fue similar en ambos grupos.	DE LOS AUTORES: En gestantes de >57 días, la administración oral del misoprostol es más eficaz que la vaginal cuando se continúa con 0,4 mg de misoprostol oral dos veces durante siete días. Y es más eficaz que una sola dosis de 0.8 mg de misoprostol vaginal. Sin embargo, no se encontró disminución del tiempo ni cantidad de sangrado. No se observaron diferencias en eficacia ni disminución de efectos adversos en gestantes <57 días. DE LOS REVISORES: Financiado por UNDP/UNFPA/WHO/WORLD Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: tabla de aleatorización tabla de aleatorización generada por ordenador . Encubrimiento: Paquetes sellados por el centro de investigación central en Ginebra fueron entregados a cada centro rotulados secuencialmente con el número de paciente y fecha de expiración. Cegamiento: Ciego para el paciente, para el personal médico tratante y para el investigador encargado de analizar los resultados. No se aportan datos detallados sobre cómo se aseguró el cegamiento. Seguimiento: 46 mujeres fueron retiradas del estudio. 35 se administraron el misoprostol 56 horas después del mifepristone. 318 descontinuaron el tratamiento. Se realizaron dos controles a todas las mujeres a los 15 y a los 43 días del estudio.

Taula 17. von Hertzen WHO 2009 von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Marions L, My Huong NT, Tang OS, Fang AH, Wu SC, Kalmar L, Mittal S, Erdenetungalag R, Horga M, Pretnar-Darovec A, Kapamadzija A, Dickson K, Anh ND, Tai NV, Tuyet HT, Peregoudov A; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. BJOG. 2009;116(3):381-9. {PMID: 19187370}

DISEÑO	INTERVENCIÓN	PARTICIPANTES	VARIABLES de RESULTADOS DE INTERÉS	COMENTARIOS
Autor/año Von Hertzen/ 2009	Intervención Grupo 1: mifepristone oral 100 mg + placebo oral + en 24 horas	Criterios de inclusión Edad legal para el aborto. Buen estado de salud.	Principal Aborto medico completo.	DE LOS AUTORES: El tratamiento con 100 y 200 mg de mifepristone seguido de misoprostol 800 µg a las 24 ó 48 horas tienen una eficacia similar en el aborto <63 días.
País China, India, Mongolia, Rumania, Eslovenia	Grupo 2: misoprostol vaginal 800 µg.	Embarazo intrauterino de ≤63 días confirmada por ecografía. Hemoglobina ≥ 100 g/L.	Secundarios Efectos adversos: nauseas, vomitos, dolor abdominal bajo, diarrea, cefalea, fiebre, escalofríos.	En <49 días los 4 esquemas propuestos tienen eficacias similares.
Sudáfrica, Vietnam y Serbia.	Grupo 3: mifepristone oral 100 mg + placebo + en 48 horas	Aceptación de aborto quirúrgico si fuera necesario.		DE LOS REVISORES: Financiado UNDP/UNFPA/WHO World Bank special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Department of Reproductive Health and Research, WHO
Objetivo/Tema Evaluar la eficacia de cuatro esquemas de tratamiento combinado con mifepristone oral (100 ó 200 mg) y misoprostol vaginal (24 ó 48 horas después) en el aborto ≤63 días.	Grupo 4: misoprostol vaginal 800 µg. Grupo 3: mifepristone oral 200 mg + en 24 horas misoprostol vaginal 800 µg Grupo 4: mifepristone oral 200 mg + en 48 horas misoprostol vaginal 800 µg.	Criterios de exclusión Antecedente o enfermedad actual grave. Alergia a mifepristone o misoprostol.		
Financiamiento Nota en comentarios de los revisores.	La primera evaluación a las 2 semanas y segunda evaluación a las 6 semanas se hicieron con ecografía y examen clínico. Comparación Comparar la eficacia de los cuatro esquemas combinados de mifepristone y misoprostol 24 ó 48 horas después en el tratamiento médico abortivo hasta los 63 días de embarazo.	Enfermedad adrenal crónica. Asma no controlada. Porfiria. Fuma >20 cigarrillos por día. Riesgo cardiovascular. Glaucoma. Enfermedad hepática. Dispositivo intrauterino. Lactancia materna. Coagulopatía.	RESULTADOS Beneficio: La dosis de mifepristone y el intervalo de tiempo de administración de misoprostol no se asociaron significativamente al riesgo de embarazo viable (P=0.92) El intervalo de 24 horas tiende a tener menor falla que el de 48 horas (diferencia -1.8% 95% IC -4.0-0.5). En <49 ambas dosis y ambos intervalos tienen el mismo riesgo de falla: Mifepristone 100 vs. 200 mg (diferencia de riesgo 1.4 95% IC -1.7-4.4) 24 vs. 48 horas (diferencia de riesgo 1.2 95% IC -1.8-4.2) Efectos adversos: El dolor abdominal, las nauseas y vómitos se presentaron con más frecuencia en el grupo con intervalo de 48 horas entre mifepristone y misoprostol.	CALIDAD DE EVIDENCIA Método de aleatorización: Generación: Número de secuencia generado por ordenador. Encubrimiento: Sobre opaco sellado con el nombre del centro y numerado. Las tabletas de placebo fueron iguales en tamaño, forma y sabor a las tabletas de mifepristone 100 mg. Cegamiento: Doble ciego, los preparados tenían un aspecto y color similar. El intervalo del misoprostol no fue ciego Seguimiento: Se desconce el resultado de 102 mujeres incluidas en el estudio. 6 se retiraron del estudio después haber sido aleatorizadas. 55 fueron perdidas en el seguimiento de forma homogénea en los 4 grupos. 47 no regresaron a la segunda evaluación de forma homogénea en los 4 grupos y se consideró como falla en el tratamiento.
Diseño Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. Multinacional	Duración del seguimiento Hasta los 43 días después de ingreso al estudio.	N. Pacientes aleatorizadas: 2181 N. Pacientes incluidas Grupo 1: 545 Grupo 2: 547 Grupo 3: 544 Grupo 4: 545 Edad: Grupo 1: 26.2 (5.7). Grupo 2 : 26.2 (5.7). Grupo 3: 26.4 (5.7). Grupo 4: 26.1 (5.4). Nº pacientes < 49 días: Grupo 1: 228 Grupo 2: 241 Grupo 3: 244 Grupo 4: 245		
Calidad global SIGN ++				

Taula 18. von Hertzen WHO 2010 von Hertzen H, Huong NT, Piaggio G, Baylag M, Cabezas E, Fang A, Gemzell-Danielsson K, Hinh ND, Mittal S, Ng EH, Chaturachinda K, Pinter B, Puscasiu L, Savardekar L, Shenoy S, Khomassuridge A, Tuyet HT, Velasco A, Peregoudov A; for the WHO Research Group on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomised controlled noninferiority trial. BJOG. 2010 Jun 18. {Epub ahead of print} {PMID: 20560941}

Diseño	<p>Autor/año Von Hertzen WHO 2010 País 10 países coordinados desde la sede de la OMS Objetivo/Tema Comparar Misoprostol sublingual(400mcg) con vaginal (800mcg) 24 horas después de mifepristona oral (200mg) para inducir aborto completo en embarazadas hasta 63 días de edad gestacional. Financiamiento OMS y Banco Mundial Diseño Ensayo clínico aleatorizado factorial de no inferioridad. Multicéntrico (15) internacional (10 países). Calidad global ++</p>
Calidad de la evidencia	<p>Generación de la secuencia de aleatorización: por computadora, en bloques de tamaño variable. Ocultamiento de la secuencia de la aleatorización: sobres sellados y numerados secuencialmente. Cegamiento: las tabletas de misoprostol y el placebo eran similares en forma y color, pero no en sabor. El placebo no tenía la etiqueta del fabricante. Seguimiento: 98%</p>
Intervención	<p>Grupos de comparación Mifepristona 200mg seguido de misoprostol tras 24h en las siguientes dosis y vías de administración: Misoprostol sublingual 400mcg Misoprostol sublingual 800mcg Misoprostol vaginal 400mcg Misoprostol vaginal 800mcg Duración del seguimiento 2 a 6 semanas</p>

Participantes	Criterios de inclusión				
	Embarazadas (simple intrauterino) sanas				
	Edad superior a la edad legalmente consentida para abortar				
	Hb \geq a 90g/L				
	Edad gestacional \leq 63 días verificado por ultrasonido				
	Acuerdo para culminar quirúrgicamente el embarazo en caso de fallar el tratamiento				
	Criterios de exclusión				
	Enfermedad grave; Alergia a mifepristona o amisoprostol; Cntraindicación médica de mifepristona; Hipertensión arterial; Consumo de corticoides y anticoagulantes; Embarazadas con dispositivo intrauterino; Embarazadas lactando; Mola hidatiforme; Embarazo no viable; Cirugía uterina previa o del cervix excluyendo cesárea segmentaria				
	Mayores de 35 años, fueron incluídas cuando no eran fumadoras, presión arterial diastólica menor de 90 mmHg y sin factores de riesgo conocidos para enfermedad cardiovascular.				
	N. pacientes aleatorizadas 3005				
N. pacientes incluídas					
Para seguridad 99,8% (3000/3005)					
Para eficacia 98,5% (2962/3005)					
Total de mujeres incluídas con edad gestacional \leq 49 : 1072/3005 (35.7)					
Grupo 1 270 (36.0) vs. Grupo 2 265 (35.2) vs. Grupo 3 272 (36.2) vs. Grupo 4 265 (35.3)					
Edad (años \pm DE)					
Grupo 1: 27 \pm 6,3 vs. Grupo 2: 26,6 \pm 6,0 vs. Grupo 3: 26,7 \pm 6,1 vs. Grupo 4: 26,6 \pm 5,8					
Edad gestacional:					
Global	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	
\leq 49 : 35,7% (1072/3005)	\leq 49 : 36%	\leq 49: 35,2%	\leq 49: 36,3%	\leq 49: 35,3%	
50 a 56: 34,6% (1041/3005)	50 a 56: 33,6%	50 a 56: 36,3%	50 a 56: 33,6%	50 a 56: 35,2%	
57 a 63: 29,7% (892/3005)	57 a 63: 30,5%	57 a 63: 28,5%	57 a 63: 30,2%	57 a 63: 29,6%	
Variables de resultados de interés	Principal				
	Aborto completo sin intervención quirúrgica				
	Secundarios				
	Aborto fallido				
	Inducción para acortar el tiempo del aborto				
	Eventos adversos				
Percepción de la mujer					

Resultados	Principal																								
	ABORTO COMPLETO {datos para toda la muestra, sin disponibilidad de datos desagregados para las mujeres con ≤49 de días de gestación}:																								
	Misoprostol sublingual 400mcg: 678 (91,5%)																								
	Misoprostol sublingual 800mcg: 694 (93,9%)																								
	Misoprostol vaginal 400mcg: 661 (89,6%)																								
	Misoprostol vaginal 800mcg: 703 (94,5%)																								
	La dosis de misoprostol de 400mcg no demostró la no inferioridad al compararla con la de 800mcg:																								
	Misoprostol sublingual (400 mcg): 90,5%																								
	Misoprostol vaginal (800mcg): 94,2%																								
	Diferencia absoluta: 3.7% (IC95%: 1.8 a 5.6)																								
	Secundario																								
	ABORTO FALLIDO																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>400mcg</th> <th>800mcg</th> <th>IC99%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤49 :</td> <td>29/535 (5,4%)</td> <td>21/522 (4%)</td> <td>1,4(-2,0 a 4,8)</td> </tr> <tr> <td>50 a 56:</td> <td>50/494 (10%)</td> <td>31/527 (5,9%)</td> <td>4,2(-0,1 a 8,6)</td> </tr> <tr> <td>57 a 63:</td> <td>61/450 (13,6%)</td> <td>34/434 (7,8%)</td> <td>5,7(0,4 a 11,0)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>IC95%</td> </tr> <tr> <td>Global:</td> <td>140/1479 (9,5%)</td> <td>86/1483(5,8%)</td> <td>3,7 (1,8 a 5,6)</td> </tr> </tbody> </table>		400mcg	800mcg	IC99%	≤49 :	29/535 (5,4%)	21/522 (4%)	1,4(-2,0 a 4,8)	50 a 56:	50/494 (10%)	31/527 (5,9%)	4,2(-0,1 a 8,6)	57 a 63:	61/450 (13,6%)	34/434 (7,8%)	5,7(0,4 a 11,0)				IC95%	Global:	140/1479 (9,5%)	86/1483(5,8%)	3,7 (1,8 a 5,6)
		400mcg	800mcg	IC99%																					
	≤49 :	29/535 (5,4%)	21/522 (4%)	1,4(-2,0 a 4,8)																					
50 a 56:	50/494 (10%)	31/527 (5,9%)	4,2(-0,1 a 8,6)																						
57 a 63:	61/450 (13,6%)	34/434 (7,8%)	5,7(0,4 a 11,0)																						
			IC95%																						
Global:	140/1479 (9,5%)	86/1483(5,8%)	3,7 (1,8 a 5,6)																						
Edad gestacional																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>vaginal</th> <th>sublingual</th> <th>IC99%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤49 :</td> <td>24/528 (4,5%)</td> <td>26/529 (4,9%)</td> <td>0,4(-3,0 a 3,7)</td> </tr> <tr> <td>50 a 56:</td> <td>38/509 (7,5%)</td> <td>43/512 (8,4%)</td> <td>0,9(-3,4 a 5,3)</td> </tr> <tr> <td>57 a 63:</td> <td>56/445 (12,6%)</td> <td>39/439 (8,9%)</td> <td>-3,7(-9,1 a 1,7)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>IC95%</td> </tr> <tr> <td>Global:</td> <td>118/1482 (8%)</td> <td>108/1480(7,3%)</td> <td>-0,7 (-2,6 a 1,2)</td> </tr> </tbody> </table>		vaginal	sublingual	IC99%	≤49 :	24/528 (4,5%)	26/529 (4,9%)	0,4(-3,0 a 3,7)	50 a 56:	38/509 (7,5%)	43/512 (8,4%)	0,9(-3,4 a 5,3)	57 a 63:	56/445 (12,6%)	39/439 (8,9%)	-3,7(-9,1 a 1,7)				IC95%	Global:	118/1482 (8%)	108/1480(7,3%)	-0,7 (-2,6 a 1,2)	
	vaginal	sublingual	IC99%																						
≤49 :	24/528 (4,5%)	26/529 (4,9%)	0,4(-3,0 a 3,7)																						
50 a 56:	38/509 (7,5%)	43/512 (8,4%)	0,9(-3,4 a 5,3)																						
57 a 63:	56/445 (12,6%)	39/439 (8,9%)	-3,7(-9,1 a 1,7)																						
			IC95%																						
Global:	118/1482 (8%)	108/1480(7,3%)	-0,7 (-2,6 a 1,2)																						
Vía de administración:																									
Riesgo de aborto fallido: Diferencia absoluta sublingual menos vaginal: - 0,7%(IC95% -2,6% a -1,2%) P = 0,47.																									
Misoprostol 400mcg mostró alto riesgo de aborto incompleto (P<0,01) y de aborto fallido (P<0,01) con respecto a la dosis de 800mcg																									
SATISFACCIÓN																									
94% o más con los regímenes																									
53% prefirió la vía sublingual																									
47% la vaginal																									
Comentarios	<p>DE LOS AUTORES:</p> <p>El misoprostol a una dosis de 400mcg no debe reemplazar la dosis de 800mcg cuando se administra 24 horas después de 200mg de mifepristona para inducir abortos hasta una edad gestacional de 63 días.</p> <p>El misoprostol sublingual y vaginal tiene la misma eficacia pero la administración vaginal está asociada con menor frecuencia de eventos adversos.</p>																								

ABREVIACIONS

AIAQS: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals

DOG: Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya

IVE: interrupció voluntària de l'embaràs

Rh: Rhesus

BIBLIOGRAFIA

1. Abortion legislation in Europe (updated January 2007). Brussels (Belgium): IPPF European Network. International Planned Parenthood Federation (IPPF); 2007 [consultat novembre 2010]. Disponible a: www.ippfen.org/NR/rdonlyres/2EB28750-BA71-43F8-AE2A-8B55A275F86C/0/Abortion_legislation_Europe_Jan2007.pdf
2. Abortion in Europe. Entre Nous. The European Magazine for Sexual and Reproductive Health. 2005; 59. Disponible a: www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/69763/en59.pdf
3. El aborto en Europa y en España. Madrid: Instituto de Política Familiar (IPF); 2010 [consultat novembre 2010]. Disponible a: www.ipfe.org
4. Abortion policies. A global review. New York, NY (US): United Nations Population Division; 2002 [consultat novembre 2010]. Disponible a: www.un.org/esa/population/publications/abortion
5. Expertise zum Schwangerschaftsabbruch mit Mifepriston und Misoprostol. Fachinformationen für FrauenärztInnen und BeraterInnen. Frankfurt am Main (Deutschland): Pro Familia. Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung e.V. Bundesverband; 2008 [consultat novembre 2010]. Disponible a: <http://abtreibung.at/fur-fachkrafte/expertise-mifegyne/expertise-mifegyne>
6. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de interrupción voluntaria del embarazo. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE): núm 55, sec.1. p. 21001.
7. Mifegyne 200 mg comprimidos. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2008 [consultat novembre 2010]. Disponible a: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62728&formato=pdf&formulario=FICHAS>
8. List of the invented names, pharmaceutical form, strength of the medicinal products, route of administration and marketing authorisation holders in the member states; 2007 [consultat novembre 2010]. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007061427908/anx_27908_en.pdf
9. Induced abortion up to 14 weeks. Paris (France): Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES); 2001 [consultat novembre 2010]. Disponible a: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/induced_abortion.pdf
10. Say L, Brahmi D, Kulier R, Campana A, Gülmezoglu AM. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003037. DOI: 10.1002/14651858.CD003037.pub2
11. Misofar 200 microgramos comprimidos vaginales. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política

Social e Igualdad; 2008 [consultat novembre 2010]. Disponible a:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69683&formato=pdf&formulario=FICHAS>

12. Grossma D. Métodos médicos para el aborto en el primer trimestre: Aspectos prácticos de la BSR. Ginebra (Suiza): La Biblioteca de Salud Reproductiva (BSR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS); 2004 [consultat novembre 2010]. Disponible a: <http://apps.who.int/rhl/fertility/abortion/dgguide/es>
14. The care of women requesting induced abortion. London (United Kingdom): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004 [consultat novembre 2010]. Evidence-based clinical guideline number 7. Disponible a: www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/care-women-requesting-induced-abortion
15. Preguntas clínicas frecuentes acerca del aborto farmacológico. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud (OMS); 2008 [consultat novembre 2010]. Disponible a: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789243594842_spa.pdf
16. Kahn JG, Becker BJ, Maclsa L, Amory JK, Neuhaus J, Olkin I, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception*. 2000;61(1):29-40.
17. Tang OS, Chan CC, Ng EH, Lee SW, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2315-8.
18. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub3.
19. von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Marions L, My Huong NT, Tang OS, et al. Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial. *BJOG*. 2009;116(3):381-9.
20. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123(1):87-91.
21. Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E, et al. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception*. 2005;72(5):328-32.
22. Shannon C, Wiebe E, Jacot F, Guilbert E, Dunn S, Sheldon WR, et al. Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG*. 2006;113(6):621-8.
23. Ho CS, Bhatnagar J, Cohen AL, Hacker JK, Zane SB, Reagan S, et al. Undiagnosed cases of fatal Clostridium-associated toxic shock in Californian women of childbearing age. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):459-7.

24. Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, Zane SB, D'Angeli MA, Fischer M, et al. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1027-33.
25. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2352-60.
26. Utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica. *CatSalut. Instrucció 05/2010.* Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010 [consultat novembre 2010]. Disponible a: www10.gencat.net/catsalut/archivos/instruccions/instruccio_05_2010.pdf

La resta de la bibliografia consultada es pot trobar en l'Annex 5.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu