

# INFORMES AQUAS

Juny 2014

## **Mifepristona (Mifegyne®) en la interrupció farmacològica de l'embaràs intrauterí en ús seqüencial amb un anàleg de prostaglandina, fins als 63 dies d'amenorrea**



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), de la Guidelines International Network (G-I-N), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Sunyer B, Catalan A. Mifepristona (Mifegyne®) en la interrupció farmacològica de l'embaràs intrauterí en ús seqüencial amb un anàleg de prostaglandina, fins a 63 dies d'amenorrea. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:  
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2014, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Primera edició: Barcelona, juny 2014

Dipòsit legal: B 14838-2014



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

# Mifepristona (Mifegyne®) en la interrupció farmacològica de l'embaràs intrauterí en ús seqüencial amb un anàleg de prostaglandina, fins als 63 dies d'amenorrea

## **Autoria**

Berta Sunyer Carreras-Candi

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Arantxa Catalan Ramos

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

## **Revisors externs**

Dolors Costa Sampere

Coordinació ASSIR-Institut Català de la Salut (ICS)

Declaració de conflicte d'interès (Ex. Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document). Els autors han de confirmar quina frase ha de sortir.



# ÍNDEX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut.....	5
Àrea d'acció farmacològica: mifepristona + misoprostol .....	7
Avaluació de l'eficàcia .....	9
Avaluació de la seguretat .....	14
Conclusions.....	17
Annex 1. Revisions sistemàtiques .....	19
Annex 2. Assaigs clínics.....	27
Annex 3. Estratègia de cerca a les bases de dades bibliogràfiques.....	31
Annex 4. Criteris d'inclusió .....	32
Bibliografia .....	33

---

# ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

## Descripció del medicament

**Nom genèric:** mifepristona.

**Nombre comercial:** Mifegyne®.

**Laboratori:** Exelgyn.

**Grup terapèutic:** antiprogestàgens.

**Codi ATC:** G03XB.

**Via d'administració:** oral.

**Tipus de dispensació:** ús hospitalari.

**Informació de registre:** reconeixement mutu. Primer país aprovació: França (desembre 1988).

### Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu *
Mifegyne 200 mg	3	8151004	73,75 €

\* PVP IVA segons BOT PLUS

## Descripció de la interrupció voluntària de l'embaràs

La interrupció voluntària de l'embaràs (IVE) és la finalització de la gestació per decisió de la dona, realitzada per professionals mèdics, o sota la seva direcció, d'acord amb la normativa legal vigent.

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 per sol·licitud i consentiment per escrit de la dona durant les primeres catorze setmanes de gestació<sup>a</sup>. 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 a centres de la xarxa sanitària pública o que hi estiguin vinculats<sup>1</sup>.

A Catalunya, per tal de garantir una atenció de qualitat i eficient en l'atenció a la IVE, s'ha elaborat un protocol per coordinar de la millor manera possible tots els dispositius assistencials implicats: unitats d'atenció a la salut sexual i reproductiva (ASSIR), hospitals de la xarxa hospitalària d'utilització pública (XHUP) i clíniques contractades, entre d'altres<sup>17</sup>.

Durant l'any 2012 el nombre d'IVE realitzades a Catalunya (dones residents i no residents) ha estat de 21.956. El perfil de les dones que se sotmeten a una IVE són dones sense fills ni

---

<sup>a</sup> En cas de risc greu per a la vida o la salut de l'embarassada o sempre que hi hagi anomalies greus en el fetus es permet la interrupció de l'embaràs fins a les vint-i-dues setmanes de gestació. Així mateix, transcorregudes les vint-i-dues setmanes de gestació, se'n permet quan es detectin anomalies fetals incompatibles amb la vida o quan el fetus tingui una malaltia extremament greu i incurable en el moment del diagnòstic.

IVE anteriors amb una mitjana d'edat de 28,7 anys. La mitjana de temps de gestació en el moment d'interrompre l'embaràs va ser de 8,1 setmanes de gestació, essent el motiu d'IVE més freqüent la petició de la dona (86,8% dels casos). El mètode d'IVE més utilitzat durant l'any 2012 ha estat la combinació de dilatació i aspiració, tot i que ha disminuït respecte a l'any passat com a conseqüència de l'augment important del tractament farmacològic (mifepristona + misoprostol), que s'aplica en gairebé una quarta part de les IVE realitzades<sup>7</sup>. L'any 2010 l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQUAS) va elaborar una revisió sistemàtica de la literatura sobre l'eficàcia i la seguretat de la IVE farmacològica amb mifepristona fins als quaranta-nou dies de gestació<sup>15</sup>. L'informe va permetre elaborar un protocol de la IVE farmacològica fins als quaranta-nou dies d'embaràs<sup>16</sup> sobre la base del coneixement i l'evidència científica, i les recomanacions de l'Organització Mundial de la Salut (OMS). Actualment aquest protocol ha estat implantat a la majoria d'unitats d'atenció a la salut sexual i reproductiva (ASSIR) de Catalunya.

El Departament de Salut ha sol·licitat una actualització de l'eficàcia i la seguretat de la IVE farmacològica amb mifepristona fins als 63 dies de gestació, i també de l'autoadministració a casa del misoprostol.

## **Mètodes d'avortament durant el primer trimestre d'embaràs**

L'avortament es pot dur a terme per tècniques quirúrgiques o farmacològiques:

- Quirúrgic: hi ha diverses tècniques quirúrgiques per a la IVE durant els tres primers mesos. Aquestes són raspament (dilatació i curetatge per raspar les restes de l'úter), avortament per aspiració (succió de les restes de l'úter amb un dispositiu manual o elèctric) i histerotomia (cirurgia a través de l'úter, com una cesària). El coll uterí (l'obertura de l'úter) es pot preparar amb antelació amb hormones per minimitzar el risc de danys.
- Farmacològic: actualment hi ha diversos fàrmacs utilitzats per a la IVE en el primer trimestre d'embaràs. El mètode farmacològic de referència és la combinació de mifepristona amb misoprostol. Altres protocols inclouen l'administració de misoprostol en monoteràpia, misoprostol amb diclofenac i metotrexat amb misoprostol.

La mifepristona pot administrar-se en dues dosis de 600 mg o 200 mg i el misoprostol s'administra entre 24-48 h (36-48 h) després de la mifepristona per via vaginal, via oral sistèmica o via transmucosa (bucal o sublingual). Els diferents assaigs clínics que han avaluat aquesta pauta han comparat diferents protocols en funció de la dosi de la mifepristona o misoprostol, la via d'administració del misoprostol i el temps d'espera fins a l'administració del misoprostol per tal d'avaluar quin és més eficaç i segur.

---

# ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA: MIFEPRISTONA + MISOPROSTOL

## Mecanisme d'acció<sup>2</sup>

La **mifepristona** és un esteroide sintètic amb acció antiprogestàgena com a resultat de la competència amb la progesterona en els seus receptors. En dones que reben dosis superiors o iguals a 1 mg/kg, la mifepristona antagonitza els efectes endometrials i miometrials de la progesterona. Durant l'embaràs se sensibilitza el miometri enfront de l'acció inductora de contraccions de les prostaglandines. En el curs del primer trimestre el pretractament amb mifepristona permet la dilatació i obertura del coll uterí.

El **misoprostol** és un anàleg sintètic de la prostaglandina E1. Indueix la contracció de la musculatura uterina, actua com a agent dilatador de vasos sanguinis i com a lleuger broncodilatador sobre la fibra muscular llisa bronquial. També actua sobre el tracte gastrointestinal amb la inhibició de la secreció d'àcid actuant directament sobre les cèl·lules parietals gàstriques, disminuint la producció de pepsina, estimulants la secreció duodenal de bicarbonat i augmentant la producció gàstrica de moc.

## Indicació<sup>2-5</sup>

La **mifepristona** (Mifegyne®) està aprovada 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 fins als 63 dies d'amenorrea.

Mifegyne® també està indicat per:

1. Estovament i dilatació del coll uterí abans de la interrupció quirúrgica de l'embaràs durant el primer trimestre.
2. Preparació per a l'acció d'anàlegs de prostaglandines en la interrupció de l'embaràs per raons mèdiques (després del primer trimestre).
3. Inducció del part en la mort fetal intrauterina en pacients en què no es pot utilitzar prostaglandina o oxitocina

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.

Tanmateix, l'únic fàrmac amb misoprostol per via vaginal disponible a Espanya és el Misofar®, un fàrmac d'ús hospitalari que està indicat en la dilatació del cervix de l'úter no gràvid previ a una histeroscòpia o altres procediments ginecològics que requereixin accedir a la cavitat uterina.

## Posologia, forma de preparació i administració<sup>2</sup>

Mifegyne® s'administra per via oral. Segons fitxa tècnica la posologia de la mifepristona per a l'avortament farmacològic és:

### ***Fins als 49 dies d'amenorrea***

600 mg de mifepristona en una dosi oral única, seguit de l'administració d'un anàleg de prostaglandina 36 a 48 hores més tard; misoprostol 400 micrograms per via oral, o gemeprost 1 mg per via vaginal.

Alternativament, pot administrar-se també 200 mg de mifepristona en una dosi oral única seguida, 36 a 48 hores més tard, de l'administració de l'anàleg de prostaglandina gemeprost 1 mg per via vaginal.

### ***Entre 50 i 63 dies d'amenorrea***

600 mg de mifepristona en una dosi oral única, seguit de l'administració de l'anàleg de prostaglandina (misoprostol) o gemeprost 1 mg per via vaginal, 36 a 48 hores més tard.

Alternativament, també es pot administrar 200 mg de mifepristona en una dosi oral única seguida, 36 a 48 hores més tard, de l'administració de l'anàleg de prostaglandina gemeprost 1 mg per via vaginal.

A data d'avui el gemeprost no està comercialitzat a Espanya.



---

## AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Aquest nou informe revisa l'eficàcia i la seguretat de la IVE farmacològica fins als 63 dies de gestació (9 setmanes) i també de l'autoadministració a casa de misoprotol, des de l'any 2010<sup>15</sup>. S'han revisat les principals bases de dades per identificar revisions sistemàtiques i assaigs clínics aleatoritzats (ACA). Es pot trobar detall de l'estratègia de la cerca i dels articles inclosos en els annexos 3 i 4.

S'han identificat tres revisions sistemàtiques publicades a partir de l'any 2010 que avaluen la IVE farmacològica fins als 63 dies de gestació (Taula 1) i quatre ACA publicats abans de desembre de 2013 i no inclosos en les revisions prèviament esmentades (Taula 2). En l'Annex 1 es recull, en taules d'evidència, les característiques i resultats de les revisions sistemàtiques i dels ACA considerats.

### **Resum de les característiques de les revisions sistemàtiques incloses (vegeu Taula 1)**

L'objectiu de la revisió sistemàtica de Raymond et al. 2013 va ser avaluar l'eficiència i la seguretat de mifepristona 200 mg amb misoprostol en dones embarassades fins als 63 dies de gestació. Aquesta revisió va incloure tant assaigs clínics com estudis de cohort i sèries de casos. Les variables estudiades són l'avortament incomplet, l'embaràs en curs, els efectes secundaris i les hospitalitzacions i transfusions<sup>8</sup>.

L'objectiu de la revisió sistemàtica amb metanàlisi de Kulier et al. 2011 va ser comparar diferents mètodes farmacològics per a la IVE durant el primer trimestre d'embaràs. La variable principal avaluada va ser la taxa d'avortament incomplet. Tot i que la metanàlisi inclou dones embarassades durant el primer trimestre, tots els ACA inclosos a la revisió, excepte un estudi, van incloure dones en edat gestacional  $\leq 63$  dies<sup>10</sup>.

L'objectiu de la revisió sistemàtica i metanàlisi de Ngo et al. 2011 va ser comparar l'efectivitat, la seguretat i l'acceptabilitat de l'avortament farmacològic administrant el misoprostol a casa o a la clínica després de rebre mifepristona en dones en edat gestacional  $\leq 56$  dies. La revisió va incloure ACA i estudis prospectius de cohort. La variable principal va ser la proporció d'avortament complet. Les variables secundàries avaluades van ser l'acceptabilitat del tractament i els efectes adversos<sup>9</sup>.

**Taula 1. Característiques de les revisions sistemàtiques recentment publicades que avaluen la IVE farmacològica fins als 63 dies de gestació**

	Raymond 2013 <sup>b</sup>	Kulier 2011 <sup>10</sup>	Ngo 2011 <sup>9</sup>
<b>Objectiu</b>	Eficiència i seguretat de mifepristona 200 mg amb misoprostol (diferents dosis)	Comparar diferents mètodes mèdics* per a la interrupció de l'embaràs durant el primer trimestre	Comparar eficàcia, seguretat i acceptabilitat de l'avortament mèdic practicat a casa seva i a la clínica
<b>Data de cerca</b>	2011	2010	2010
<b>Tipus d'estudis inclosos</b>	ACA, estudis de cohort i sèries de casos	ACA	ACA i estudis prospectius de cohort
<b>Assaigs (Nre. dones)</b>	87 (47.283 dones)	58 (no es descriu)	9 (4.522 dones)
<b>Comparacions</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Disseny de l'estudi</li> <li>Regió geogràfica</li> <li>Nombre de centres</li> <li>Temps entre administracions mifepristona i misoprostol</li> <li>Dosi addicional de misoprostol</li> <li>Administració misoprostol al centre</li> <li>Interval de seguiment</li> <li>Ecografia requerida per protocol per avaluar l'avortament incomplet</li> <li>% població nul·lípara</li> <li>% població en edat gestacional</li> <li>Ruta administració i dosis misoprostol</li> </ol>	Combinació mifepristona/prostaglandina: <ol style="list-style-type: none"> <li>Dosis de mifepristona</li> <li>Dosis de prostaglandina</li> <li>Tipus de prostaglandina.</li> <li>Temps de prostaglandina</li> <li>Mifepristona via oral enfront de via vaginal</li> <li>Mifepristona bucal enfront de via vaginal</li> <li>Mifepristona bucal enfront de via oral</li> <li>Mifepristona sublingual enfront de via vaginal.</li> <li>Mifepristona sublingual enfront de via oral.</li> <li>Règim combinat mifepristona/prostaglandina</li> <li>Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi repetida</li> <li>Mifepristona sola enfront de mifepristona/prostaglandina</li> <li>Mifepristona (200 mg) plus placebo dosi única enfront de misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo. Tractament únic</li> <li>Prostaglandina sola: ruta d'administració</li> <li>Mifepristona sola: dosi alta enfront de dosi baixa</li> </ol> Combinació metotrexat/prostaglandina: <ol style="list-style-type: none"> <li>Temps de prostaglandina</li> <li>Ruta d'administració metotrexat: intramuscular enfront d'oral</li> <li>Dosi metotrexat</li> <li>Ruta d'administració prostaglandina</li> </ol> Tamoxifèn enfront de metotrexat <ol style="list-style-type: none"> <li>Dosi baixa de tamoxifèn (40 mg)</li> <li>Dosi alta de tamoxifèn (160 mg)</li> </ol> Combinació mifepristona/prostaglandina enfront de mifepristona/prostaglandina amb tamoxifèn	Compara les variables principals i secundàries administrant el tractament a casa o a la clínica
<b>Variable principal</b>	Avortament incomplet	Avortament incomplet	Proporció d'avortament complet
<b>Variables secundàries</b>	Embaràs en curs. Efectes secundaris, hospitalitzacions i transfusions	Embaràs en curs. Seguretat	Acceptabilitat (satisfacció amb el mètode, probabilitat d'utilitzar-ho una altra vegada, probabilitat de recomanar-ho a una amiga). Efectes adversos

\* Mifepristona, misoprostol, metotrexat, dinoprost, carboprost, sulprostona, gemeprost, meteneprost, dinoprost, onapristona, epostà, oxitocina; ACA: assaig clínic aleatoritzat

Dels quatre ACA inclosos, un va comparar la teràpia combinada enfront de monoteràpia, dos van comparar l'administració del misoprostol sublingual enfront de bucal, i l'altre va comparar dues dosis de misoprostol bucal. Tots els estudis van incloure dones embarassades fins als 63 dies de gestació (vegeu la Taula 2).

**Taula 2. Assaigs clínics aleatoritzats que avaluen la IVE farmacològica fins als 63 dies de gestació, no inclosos a les revisions sistemàtiques més recents**

ID	Període gestacional	Comparació
<b>Teràpia combinada enfront de monoteràpia</b>		
Nogc N.T. 2011	63 dies	Mifepristona+misoprostol enfront de misoprostol monoteràpia
<b>Rutes d'administració</b>		
Chai J. 2013	63 dies	Mifepristona 200+misoprostol sublingual enfront de bucal
Raghavan S. 2010	63 dies	Mifepristona + misoprostol sublingual enfront de bucal
<b>Dosis</b>		
Chong E. 2012	63 dies	Mifepristona + misoprostol bucal a diferents dosis

## Resultats d'eficàcia

En l'Annex 1 es descriuen en detall els resultats de les revisions sistemàtiques i els ACA inclosos en aquest informe. A continuació es fa una descripció i contextualització dels resultats d'eficàcia observats en les revisions sistemàtiques i en els ACA inclosos.

### Eficàcia

Els resultats de les revisions sistemàtiques incloses confirmen que el règim combinat mifepristona/misoprostol és un mètode eficaç i segur per a la interrupció de l'embaràs fins als 63 dies de gestació<sup>8,10</sup>. Es va observar un rang entre 89,7%-95,2% d'avortament complet, 4,8% d'avortament incomplet i un 1,1-1,5% d'embaràs viable en dones embarassades fins als 63 dies de gestació tractades amb mifepristona/misoprostol<sup>8-14</sup>.

Concretament, les revisions sistemàtiques i els ACA inclosos van observar que:

- 1. La combinació de mifepristona amb misoprostol és més efectiva que la mifepristona sola.** Segons la metanàlisi de Kulier et al. es va observar un augment significatiu del risc d'avortament incomplet en dones tractades amb misoprostol en monoteràpia comparat amb la combinació mifepristona i misoprostol (RR d'avortament incomplet: 3,76; 95% IC: 2,30-6,15)<sup>10</sup>. Tanmateix, l'assaig clínic de Nogc N.T. 2011, publicat posteriorment a la revisió sistemàtica, també va observar una reducció significativa de l'avortament incomplet en les dones tractades amb la combinació (RR: 0,79; 95 IC%: 0,73-0,86)<sup>13</sup>.
- 2. La dosificació de 200 mg de mifepristona és igual d'eficaç que la de 600 mg sempre que s'administri una dosi  $\geq 400$  mcg de misoprotol,** ja que les dosis més baixes de misoprostol es van associar a taxes més elevades d'avortament incomplet o embaràs en curs<sup>8,10</sup>. Kulier et al. va observar una reducció significativa d'embaràs en curs en dones tractades amb 800 mcg de misoprostol comparat amb 400 mcg de misoprostol per via oral (RR: 0,10; 95 IC%: 0,01-0,76)<sup>10</sup>. Raymont et al. va observar que la dosi de 400 mcg de misoprostol s'associa a una menor eficàcia del tractament. No

obstant això, no es va observar aquesta associació en totes les dosis (800 i 600) i vies d'administració comparades (oral, vaginal, sublingual i bucal)<sup>8</sup> (vegeu Taula 3).

**Taula 3. Raymond et al. 2013. Associacions entre la via d'administració i dosis en la variable principal: avortament incomplet**

	Avortament incomplet		Avortament incomplet		
	OR	95% IC	OR	95% IC	
<b>Misoprostol via d'administració per dosi</b>			<b>Misoprostol dosi per via d'administració</b>		
<b>400 mcg</b>			<b>Via oral</b>		
Sublingual	0,5	0,4-0,7	≥800 mcg	0,7	0,5-0,9
Bucal	0,5	0,3-0,8	600 mcg	0,9	n.s
Vaginal	0,6	n.s	400 mcg	1	
Oral	1		<b>Via vaginal</b>		
<b>600 mcg</b>			≥800 mcg		
Sublingual	0,2	0,1-0,3	600 mcg	0,7	n.s
Bucal	-	-	400 mcg	1	
Vaginal	0,5	0,2-0,9	<b>Via sublingual</b>		
Oral	1		≥800 mcg	0,8	n.s
<b>≥800 mcg</b>			600 mcg		
Sublingual	0,6	0,4-0,9	400 mcg	1	
Bucal	0,6	0,4-0,9	<b>Via bucal</b>		
Vaginal	0,6	0,5-0,8	≥800 mcg	0,7	n.s
Oral	1		400 mcg	1	

n.s.: no significatiu

D'altra banda, l'assaig clínic de Chong et al. 2012 va comparar l'eficàcia i la seguretat de dues dosis de misoprostol bucal (400 i 800 mcg) per a l'avortament en dones amb ≤63 dies de gestació. En aquest estudi no es van observar diferències en l'eficàcia del tractament entre les dosis estudiades<sup>14</sup>.

- 3. L'administració de misoprostol per via vaginal i per via transmucosa oral (bucal i sublingual) sembla ser més eficaç que l'administració sistèmica oral<sup>8,10</sup>** (taules 3 i 4). No s'han trobat diferències significatives entre l'administració de misoprostol vaginal, bucal o sublingual<sup>8,10</sup>. No obstant això, en les revisions sistemàtiques no s'inclouen estudis de comparació entre misoprostol sublingual i misoprostol bucal. Raghavan et al. 2010 va publicar dades d'un assaig clínic que compara l'administració de misoprostol sublingual amb misoprostol bucal combinat amb mifepristona en dones embarassades fins als 63 dies de gestació<sup>12</sup>. L'avortament complet va ser similar a tots dos grups (97,4% misoprostol sublingual i 97,1% misoprostol bucal)<sup>12</sup>.

**Taula 4. Diferències en la variable principal (avortament incomplet) entre la via d'administració del misoprostol en la metanàlisi de Kulier et al.**

Avortament incomplet	
Oral enfront de vaginal	RR 3,05 (95% CI:1,98-4,70)
Bucal enfront de vaginal	n.s.
Bucal enfront d'oral	RR 0,45 (95% CI:0,25-0,79)
Sublingual enfront de vaginal	n.s
Sublingual enfront d'oral	RR 0,21 (95% CI:0,06-0,72)
Sublingual enfront de bucal	-

n.s: No estadísticament significatiu

4. **Segons l'evidència disponible l'interval entre l'administració de mifepristona i misoprostol més eficaç es entre 24-48 h.** Segons les dades de Raymond et al. 2013 la taxa d'avortament incomplet es va incrementar en el grup de dones que van prendre el misoprostol amb un interval menor a 23 h des de la presa de mifepristona (OR 2,1; 95% IC 1,4-3,2)<sup>8</sup>. Aquestes dades coincideixen amb les reportades per Kulier et al. 2011 que va observar un augment significatiu de l'avortament incomplet comparant entre el dia 2 i 1 amb el dia 0 (dia 2 enfront de dia 0=RR: 0,39 (95% IC: 0,24-0,65); dia 1 enfront de dia 0=RR: 0,65 (95% IC: 0,46-0,92))<sup>10</sup>. Així també es va observar un augment significatiu de l'avortament incomplet en el grup de dones que van prendre el misoprostol a les 72 hores enfront de les 24 hores de l'administració de mifepristona (RR: 1,94 95% IC: 1,05-3,58)<sup>10</sup>.
5. Segons les dades de la revisió sistemàtica i metanàlisi de Ngo et al. 2011, **l'avortament farmacològic autoadministrant el misoprostol a casa és igual d'eficaç que administrant-lo a la clínica amb una taxa d'èxit d'un 90%**<sup>9</sup>.

### ***Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats***

La revisió sistemàtica amb metanàlisi de Kulier et al. 2011 es considera de molt bona qualitat segons l'escala SIGN (1++), ja que inclou ACA de bona qualitat. Raymond et al. 2013 va incloure tant assaigs clínics com estudis de cohort i sèries de casos. No es defineix l'aleatorització ni cegament dels estudis inclosos i no se'n descriu la qualitat. Segons l'escala SIGN es considera que aquesta revisió és d'una qualitat més baixa (2+). D'altra banda, en la revisió de Ngo et al. 2011 es van incloure ACA i estudis prospectius de cohort. Es descriu la qualitat dels estudis inclosos i es considera que aquesta revisió és de bona qualitat (2++) però, atès que la majoria d'estudis inclosos són estudis de cohort, segueix existint un elevat risc de biaix.

La majoria dels assaigs considerats en la revisió de Kulier et al. 2011 tenien criteris d'inclusió, els quals eren estrictes: confirmació d'embaràs intrauterí per ultrasò, instal·lacions de suport d'emergència disponibles i una taxa alta de seguiment. Això pot ser un factor limitant per la generalització dels resultats en algunes regions on no es disposa de totes les facilitats esmentades.

### ***Avaluació de fonts secundàries***

#### ***Guies de pràctica clínica***

Les guies de pràctica clínica més recentment publicades sobre la IVE són: la GPC de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) del 2011<sup>16</sup> i la GPC del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) al Regne Unit revisada l'any 2011<sup>19</sup>.

Totes dues guies recomanen la combinació de mifepristona amb misoprostol per a l'avortament farmacològic per embarassades en edat gestacional de 9 setmanes (63 dies) com a màxim. Concretament recomanen 200 mg de mifepristona via oral seguida de misoprostol 24-48 hores més tard. La dosi recomanada de misoprostol varia segons la via d'administració: via vaginal, bucal o sublingual 800 mcg; i via oral 400 mcg. No es recomana administrar el misoprostol per via oral en dones embarassades amb edat gestacional de més de 49 dies.

## AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Segons les dades de les revisions sistemàtiques i els ACA inclosos, l'avortament farmacològic amb mifepristona i misoprostol és un mètode segur.

Segons les dades de les revisions sistemàtiques un 0,1%-0,3% de les dones varen requerir hospitalització<sup>8,9</sup>. La majoria de les hospitalitzacions van ser per hemorràgia vaginal, dolor pelvià i infecció; algunes de les hospitalitzacions van ser per embaràs ectòpic o altres condicions no relacionades amb l'avortament<sup>8</sup>. La complicació més freqüent durant els estudis va ser el requeriment de transfusió de sang que es va observar en un rang de 0,1-0,2% de les dones tractades amb mifepristona i misoprostol<sup>8-10</sup>.

Segons Raymond et al. 2013 les hospitalitzacions i transfusions de sang van ser menys freqüents en dones que van autoadministrar-se el misoprostol a casa en comparació de l'administració a la clínica (hospitalitzacions: 0,15% enfront de 0,45% i transfusions de sang: 0,008% enfront de 0,14%; administració a casa i clínica, respectivament)<sup>8</sup>.

Els efectes adversos observats majoritàriament van ser: hemorràgia, vòmits, diarrea, febre, dolor i infecció.

En la revisió sistemàtica i metanàlisi de Kulier et al. 2011 no es van observar diferències en la freqüència dels efectes adversos entre les diferents dosis de mifepristona, les dosis de misoprostol, temps d'interval entre la mifepristona i el misoprostol. Sí que es va observar una major freqüència de nàusees i diarrees en les dones tractades amb misoprostol oral i sublingual comparat amb el misoprostol vaginal. També es va observar més freqüència de diarrees en dones tractades amb misoprostol bucal comparat amb misoprostol vaginal. Tanmateix, es va observar major freqüència de nàusees amb el misoprostol oral comparat amb el bucal (vegeu Taula 5).

**Taula 5. Resultat dels efectes adversos amb diferències significatives observades en el metanàlisi de Kulier et al. 2011**

Efectes adversos	Kulier et al. 2011
<b>Nàusees</b>	Misoprostol <u>via oral enfront de via vaginal</u> : més freqüents en el grup misoprostol oral (RR 1,13 95% IC 1,02 a 1,25) Misoprostol <u>sublingual enfront de via vaginal</u> : Tang 2003 va observar major freqüència de nàusees en el grup sublingual comparat amb el vaginal (RR 1,67 95% IC 1,21 a 2,29)
<b>Vòmits</b>	Misoprostol <u>sublingual enfront de via vaginal</u> : major freqüència en el grup sublingual (RR 2,93 95% IC 1,69 a 5,06)
<b>Diarrea</b>	Misoprostol <u>via oral enfront de via vaginal</u> : més freqüents en el grup misoprostol oral (RR 1,80 95% IC 1,49 a 12,18) Misoprostol <u>bucal enfront de via vaginal</u> : més freqüent en el grup amb misoprostol bucal (RR 1,51 95% IC 1,12 a 2,03) Misoprostol <u>sublingual enfront de via vaginal</u> : major freqüència en el grup sublingual RR 2,5 95% IC 1,55 a 4,04

n.s: no significatiu

Un estudi recentment publicat va observar un augment estadísticament significatiu de calfreds en dones tractades amb misoprostol sublingual (41%) comparat amb misoprostol bucal (25%) a dosis de 800 mcg. No es van observar diferències en la resta d'efectes

secundaris (nàusees, vòmits, dolor abdominal, diarrea, etc.)<sup>11</sup>. D'altra banda, Raghavan et al. 2010 no va observar diferències significatives d'efectes secundaris en dones tractades amb misoprostol sublingual comparat amb misoprostol bucal a dosis de 400 mcg<sup>12</sup>. La diferència en el resultat pot ser degut a la dosi de misoprostol o al fet que Raghavan et al. 2010 va mesurar els calfreds de manera conjunta amb la febre (variable combinada).

També va observar que les dones tractades amb misoprostol a casa van tenir una durada més perllongada (0,3 dies) de dolor i rampes, vòmits i febre en comparació de l'administració a la clínica<sup>9</sup>.

El grau de satisfacció del mètode d'avortament va ser satisfactori sense diferències significatives en les dones tractades a la clínica i les dones amb autoadministració de misoprostol a casa (mitjana de dones satisfetes: 85,6% enfront de 88,4%, respectivament). Les dones que van prendre misoprostol a casa eren set vegades més propenses a triar l'avortament farmacològic de nou que les dones que van prendre misoprostol a la clínica<sup>9</sup>.

## Precaucions, contraindicacions i poblacions especials<sup>2,4,5</sup>

### **Precaucions**

**Embaràs:** L'efecte abortiu de la mifepristona no ha permès, a les dosis terapèutiques, avaluar els possibles efectes teratogènics en el fetus. Si es diagnostica un embaràs en curs viable, i la pacient vol continuar amb el seu embaràs, les dades disponibles són molt limitades per assegurar una correcta terminació de l'embaràs.

**Lactància:** Es desconeix si la mifepristona s'excreta amb la llet materna. Ús contraindicat durant la lactància.

**En pacients amb alteracions de la coagulació o anèmia:** avaluar la conveniència del mètode mèdic o quirúrgic ja que fins a un 1,4 % poden tenir hemorràgia copiosa que obligui a un raspament hemostàtic.

L'ús de mifepristona requereix la determinació Rh i per tant l'alloimmunització Rh així com altres mesures generals utilitzades habitualment durant qualsevol terminació d'embaràs. En cas de sospita d'insuficiència suprarenal aguda, es recomana l'administració de dexametasona (1 mg de dexametasona antagonitza una dosi de 400 mg de mifepristona).

### **Contraindicacions**

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

- Insuficiència suprarenal crònica.
- Porfíria hereditària
- Asma severa, no controlada pel 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 més de 63 dies d'amenorrea.

Contraindicacions del **misoprostol**:

- 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.

***Poblacions especials***

No és recomanable l'ús de mifepristona o misoprostol en pacients amb insuficiència renal, insuficiència hepàtica o desnutrició.

No és recomanable associar el tractament de mifepristona amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), incloent-hi l'àcid salicílic, ja que pot produir una reducció de l'eficàcia del mètode.

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.



---

## CONCLUSIONS

Segons l'evidència científica disponible la combinació de mifepristona amb misoprostol és un mètode d'avortament segur i eficaç fins als 63 dies de gestació. Aquesta eficàcia no es redueix en disminuir la dosi de mifepristona a 200 mg sempre que s'administri una dosi  $\geq 400$  mcg de misoprostol. L'interval de temps entre la mifepristona i el misoprostol més eficaç és entre 24-48 hores. A més, l'administració de misoprostol vaginal, bucal i sublingual sembla ser més eficaç que l'administració oral.

L'avortament farmacològic amb mifepristona i misoprostol es considera un mètode segur. S'han descrit taxes de complicacions que van requerir hospitalització baixes, essent la complicació més freqüent el requeriment de transfusió de sang. Els efectes adversos observats majoritàriament van ser: hemorràgia, vòmits, diarrea, febre, dolor i infecció. Segons les dades descrites anteriorment sembla que la via d'administració oral del misoprostol dona més efectes adversos que la via vaginal, sublingual o bucal. Tanmateix, sembla que el misoprostol sublingual té més efectes adversos que el misoprostol bucal i vaginal.

Tot i que no s'ha descrit cap mort en els estudis esmentats en aquesta revisió, cal informar que entre l'any 2000-2009, als EUA, s'han descrit 7 morts en dones joves (18-29 anys) degudes a un xoc sèptic per *Clostridium sordelis* i *Clostridium perfringens* quatre-catorze dies després de rebre la combinació de mifepristona i misoprostol per la IVE<sup>18</sup>. Fins ara no s'ha descrit cap mort per *Clostridium sordelis* o *Clostridium perfringens* a Europa.

L'avortament farmacològic amb autoadministració de misoprostol a casa sembla que és igual d'eficaç que amb administració de misoprostol a la clínica i no comporta un augment significatiu d'efectes adversos (tot i que es descriu un augment de 0,3 dies de durada d'alguns efectes adversos en dones tractades al domicili en comparació de tractament a la clínica). El grau de satisfacció del mètode d'avortament va ser satisfactori sense diferències significatives en les dones tractades a la clínica i les dones amb autoadministració de misoprostol a casa. Però les dones que van prendre misoprostol a la llar eren set vegades més propenses a triar l'avortament farmacològic de nou que les dones que van prendre misoprostol a la clínica<sup>9</sup>. Un estudi prospectiu recentment publicat va comparar l'eficàcia, l'acceptabilitat i preferència pel lloc futur de l'administració de misoprostol, en dones amb gestació inferior a 50 dies o de 50 a 63 dies tractades a la clínica o al domicili. No es van observar diferències entre els dos grups, coincidint amb els resultats obtinguts a la revisió sistemàtica i conclouent que l'avortament farmacològic amb mifepristona seguida de misoprostol vaginal administrat a casa és segur i altament acceptable fins als 63 dies de gestació<sup>20</sup>. Cal destacar, però que hi ha dades limitades d'eficàcia del tractament amb misoprostol administrat a domicili que provinguin d'ACA.

Les guies de pràctica clínica recentment publicades recomanen la combinació de mifepristona amb misoprostol per a l'avortament farmacològic d'embarassades en edat gestacional de 9 setmanes (63 dies) com a màxim. Concretament recomanen 200 mg de mifepristona via oral seguida de misoprostol 24-48 hores més tard. La dosi recomanada de

misoprostol varia segons la via d'administració: via vaginal, bucal o sublingual 800 mcg; i via oral 400 mcg. No es recomana administrar el misoprostol per via oral en dones embarassades amb edat gestacional de més de 49 dies. Aquestes recomanacions no discrepen de les conclusions derivades de l'evidència científica disponible prèviament discutida.

# ANNEX 1. REVISIONS SISTEMÀTIQUES

**Taula 1. Raymond E, Shannon C, Weaver M, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception* 87 (2013) 26-27.**

MÈTODES	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT
<u>Autor/any</u> Raymond E. 2013 <u>País</u> Estats Units i Regne Unit <u>Objectiu/Tema</u> Avaluar l'eficàcia i la seguretat de mifepristona 200 mg amb misoprostol en dones embarassades fins als 63 dies de gestació <u>Finançament</u> Finançat anònimament per una ONG <u>Disseny</u> Revisió sistemàtica amb <i>logistic regression models</i> <u>Cerca</u> 2011 <u>Biaix de publicació</u> Poc probable <u>Qualitat global</u> SIGN -	<u>Intervenció</u> Mifepristona (200) via oral amb misoprostol <u>Comparació</u> Es comparen: Grandària de la mostra Disseny de l'estudi Regió geogràfica Nombre de centres Temps entre administracions mifepristona i misoprostol (<23 h; 23-72 h) Dosi addicional de misoprostol Administració misoprostol al centre Interval de seguiment (<1 setmana; ≥1 setmana) Ecografia requerida per protocol per avaluar l'avortament incomplet % població nul·lípara % població en edat gestacional >56 dies (>25% ≤25%) Ruta administració i dosi misoprostol (sublingual; oral; vaginal; bucal) <u>Disseny dels estudis</u> Assaigs clínics, estudis de cohort i sèries de casos No es defineix aleatorització ni cegament	<u>Criteris d'inclusió</u> Dones embarassades que varen rebre al menys mifepristona en edat gestacional fins als 63 dies o menys, sense embaràs ectòpic i que varen reportar estat d'avortament <u>Criteris d'exclusió</u> No descrit <u>Nre. de pacients</u> 47.283 dones en 87 estudis <u>Edat gestacional</u> >63 dies de gestació. (es consideren dones <63 dies; ≤63 dies, <9 setmanes; ≤9 setmanes)	<u>No s'especifica quines són les variables principals i les secundàries</u> Avortament incomplet Embaràs en curs Efectes secundaris, hospitalitzacions i transfusions

## RESULTATS

### Característiques dels estudis

Es van incloure 87 estudis amb 120 grups de dones. La dosi de misoprostol estudiada variava entre 200-6400 mcg. En la majoria dels estudis el misoprostol va administrar-se en una única dosi. Les rutes d'administració de misoprostol van ser: oral, bucal, vaginal i sublingual. El règim de tractament més freqüent va ser: 800 mcg misoprostol vaginal o 400 mcg oral. L'interval de temps entre la mifepristona i el misoprostol va variar entre 0-72 h. El temps fins a la visita de seguiment per avaluar l'avortament va variar entre 1-21 dies després de l'administració de mifepristona. En aproximadament el 50% dels estudis es va utilitzar l'ecografia de manera rutinària per confirmar l'avortament complet

### Resultats d'eficàcia

96% del 47.283 participants van ser avaluables. El 4,8% dels subjectes tractats avaluables va tenir avortament incomplet i un 1,1% embaràs en curs.

Els grups en que al menys un 25% de les dones incloses estaven en la 9a setmana d'embaràs van tenir més taxes d'avortament incomplet en comparació amb els grups en menys dones amb avançada edat gestacional (OR 1,5; 95% IC 1,1-2,0).

Temps d'interval entre el misoprostol i la mifepristona <23h també va tenir una taxa d'avortament incomplet significativament més elevat (OR 2,1; 95% IC 1,4-3,2)

Misoprostol oral va tenir una taxa d'avortament incomplet més elevada que la resta de rutes (vaginal, bucal, sublingual i la dosis més baixes de misoprostol també es van associar a taxes d'avortament incomplet:

### Misoprostol ruta per dosi:

#### 400 mcg

Sublingual enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,5 (0,4-0,7); embaràs en curs: OR 0,5 (0,3-0,7)

Bucal enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,5 (0,3-0,8); Embaràs en curs: n.s.

Vaginal enfront d'oral: n.s.

#### 600 mcg

Sublingual enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,2 (0,1-0,3); embaràs en curs: no dades

Vaginal enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,5 (0,2-0,9); embaràs en curs: OR 4,6 (1,2-18)

#### ≥800 mcg

Sublingual enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,6 (0,4-0,9); embaràs en curs: OR 0,3 (0,2-0,6)

Bucal enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,6 (0,4-0,9); embaràs en curs: OR 0,3 (0,2-0,6)

Vaginal enfront d'oral: avortament incomplet: OR 0,6 (0,5-0,8); embaràs en curs: OR 0,3 (0,3-0,6)

### Misoprotol dosi per ruta:

**Misoprostol oral ≥800 mcg enfront de 400 mcg:** avortament incomplet: OR 0,7 (0,5-0,9). La resta de comparacions de dosi no significativa

**Misoprostol vaginal ≥800 mcg enfront de 400 mcg:** avortament incomplet: OR 0,6 (0,4-0,9); embaràs en curs: OR 0,3 (0,2-0,6). La resta de comparacions de dosi no significativa.

**Misoprostol vaginal 600 mcg enfront de 400 mcg:** embaràs en curs: OR 3,6 (1,2-11,5). La resta de comparacions de dosi no significativa.

**Misoprostol sublingual 600 mcg enfront de 400 mcg:** avortament incomplet: OR 0,3 (0,2-0,6). La resta de comparacions de dosi no significativa.

**Misoprostol sublingual ≥800 mcg enfront de 400 mcg:** embaràs en curs: OR 0,4 (0,2-0,8). La resta de comparacions de dosi no significativa.

**Misoprostol bucal ≥800 mcg enfront de 400 mcg:** embaràs en curs: OR 0,4 (0,2-0,8). La resta de comparacions de dosi no significativa.

### Resultats de seguretat

0,3% (119/45.528) dels subjectes avaluables varen requerir hospitalització. La majoria de les hospitalitzacions van ser per hemorràgia vaginal, dolor pelvià, infecció. Algunes de les hospitalitzacions eren per embaràs ectòpic o altres condicions no relacionades amb l'avortament. Hospitalització i transfusions de sang van ser menys freqüents en dones que van prendre el misoprostol a casa (0,15% i 0,08%, respectivament) comparat amb els assajos en què es va administrar el misoprostol a la clínica (0,45% i 0,14%, respectivament).

## COMENTARIS DELS AUTORS

Els autors conclouen que la gran quantitat de dades que es presenten en la revisió demostra que els règims d'avortament amb medicaments utilitzats en l'actualitat són tan eficaços i segurs que la investigació addicional dirigida a la millora clínica tindrà poc benefici per a la salut pública.

**Taula 2– Ngo T, Ark MH, Shakur, Free C. Comparative effectiveness safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review. Bull World Health Organ 2011; 89:360-370**

MÈTODES	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT
<u>Autor/any</u> NgoT . 2011 <u>País</u> Regne Unit <u>Objectiu/Tema</u> Comparar l'efectivitat, seguretat i acceptabilitat del avortament farmacològic a casa o a la clínica <u>Finançament</u> Research and Metrics team at Marie Stoopes International <u>Disseny</u> Revisió sistemàtica i metanàlisis <u>Cerca</u> 2010 <u>Baix de publicació</u> Poc probable <u>Qualitat global</u> SIGN +	<u>Intervenció</u> Diferents mètodes d'avortament farmacològic administrats a casa o a la clínica  <u>Comparació</u> Compara les variables principals i secundaries administrant el tractament a casa o a la clínica  <u>Disseny dels estudis</u> Assaigs clínics aleatoritzats i estudis prospectius de cohort. Es va avaluar la qualitat dels estudis inclosos  <u>Qualitat de l'evidència</u> 7 estudis van ser catalogats com molt bona qualitat i 2 estudis amb baixa qualitat.	<u>Creris d'inclusió</u> Dones embarassades (15-49 anys) que volien avortar  <u>Nre. de pacients</u> 4.522 dones en 9 estudis  <u>Eat gestacional</u> No es descriu	<u>Variable principal:</u> proporció d'avortament complet  <u>Variables secundaries</u> Acceptabilitat (satisfacció amb el mètode, probabilitat d'utilitzar-ho una altra vegada, probabilitat de recomanar-ho a una amiga) Efectes adversos incloent-hi hemorràgia, vòmits, diarrea, febre, dolor i infecció

## RESULTATS

### Descripció dels estudis inclosos (9 estudis)

Mitjana d'edat de participants: 24,7-32,2

L'edat gestacional en 7 estudis va ser  $\leq 56$  dies i en 2 estudis  $\leq 49$  dies

Intervenció: mifepristona 200 mg seguit de misoprostol 400 mcg a les 48 h en 7 estudis; mifepristona 600 mg seguit de misoprostol 400 mcg a les 36-48 h en 2 estudis

Mifepristona es va administrar a la clínica i misoprostol a casa o a la clínica

Tots els estudis van donar analgèsics per al dolor

Set estudis van fer el seguiment a les 2 setmanes des de l'administració de mifepristona, un estudi ho va fer als 10-20 dies

### Eficàcia

Avortament complet (3.478 dones) prenen el misoprostol a casa: 86-97% de les dones va tenir avortament complet. La mitjana de la taxa d'èxit va ser: 89,7% (95% IC 88,7-90,7%)

Avortament complet (1.044 dones) prenen el misoprostol a la clínica: 80-99% de les dones va tenir avortament complet. La mitjana de la taxa d'èxit va ser: 93,1% (95% IC 91,4-94,5%)

Les dades agrupades dels 9 estudis inclosos no varen trobar diferències estadísticament significatives entre administrar misoprostol a casa o a la clínica (OR 0,8; 95% IC 0,5-1,5%); estudi d'heterogeneïtat alt ( $I^2$  69,4%). Anàlisi de subgrups tampoc no varen trobar diferències significatives. Els resultats excloent els 2 estudis de baixa qualitat tampoc no van trobar diferències significatives entre els dos grups. Els resultats dels estudis per separat: 3 estudis van observar una major taxa d'èxit amb l'administració de misoprostol a la clínica, un estudi va observar millora en el grup administrant misoprostol a casa i 5 no varen trobar diferències entre grups

### Seguretat

Efectes adversos:

Dolor i rampes: >90% de les dones varen tenir dolor i rampes durant 0,5-3 dies. L'anàlisi de les dades agregades (3 estudis) indica que el dolor durava 0,3 dies més en el grup tractat a casa ( $n=1.761$ ) comparat amb el tractat a la clínica ( $n=297$ ) (0,3 dies; IC 95%: 0,1-0,5)

Vòmits: en un 12-34% de les dones i va durar 0,3 dies més en el grup tractat a casa ( $n=1.761$ ) comparat amb el tractat a la clínica ( $n=297$ ) (0,32 dies; IC 95%: 0,1-0,5)

Febre: va durar més en el grup tractat a casa ( $n=2.058$ ) comparat amb el tractat a la clínica ( $n=297$ ) (0,3 dies; IC 95%: 0-0,3)

No es van trobar diferències en hemorràgies o nàusees

4 dones varen tenir hemorràgies severes que van requerir transfusions (2 dones varen administrar-se misoprostol a casa i 2 no es descriu). Infecció que va requerir hospitalització en una dona però no es descriu si va administrar-se misoprostol a casa o a la clínica

### Acceptabilitat

El 84-99% de les dones que van prendre misoprostol a casa ( $n=3.138$ ) estaven satisfetes. La mitjana va ser: 88,4% (95% IC 86,9-89,1%)

El 72-97% de les dones que van prendre misoprostol a la clínica ( $n=867$ ) estaven satisfetes. La mitjana va ser: 85,6% (95% IC 82,6-87,4%)

L'anàlisi de les dades agregades no mostra diferències entre grups quant a la satisfacció OR 1,46 (95% IC 0,59-3,60%)  $I^2$  82,2%

Les dones que van prendre misoprostol a la llar eren set vegades més propenses a triar l'avortament farmacològic de nou que les dones que van prendre misoprostol a la clínica OR 7,1 IC 95%: 2,7-18,6)  $I^2$  =94%

### Biaix

Metanàlisi dels resultats d'estudis no aleatoritzats augmenta la possibilitat de biaixos, biaix d'autoselecció en particular derivada del fet que les dones podien triar entre la llar i la clínica

## COMENTARIS DELS AUTORS

No hi ha evidència que l'avortament farmacològic a la llar sigui menys efectiu, segur, acceptable que l'avortament amb medicaments a les clíniques. És necessari establir les mesures de seguretat i sistemes de suport adequats abans d'oferir l'avortament farmacològic a domicili. Per aclarir encara més comparativa de l'eficàcia, la seguretat i l'acceptabilitat de l'avortament farmacològic a domicili, s'han de realitzar més estudis

**Taula 3. Kulier 2011 Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews 20011, Issue 11. Art. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub4**

<b>Mètode</b>	<p>Autor/any: Kulier 2011  País: Suïssa  Objectiu/Tema: comparar diferents mètodes mèdics per avortament durant el primer trimestre  Finançament: no es descriu  Disseny: revisió sistemàtica amb metanàlisi  Cerca: 2011  Biaix de publicació: molt poc probable  Qualitat global SIGN 1++</p>
<b>Qualitat de l'evidència</b>	<p>++ La majoria dels estudis inclosos (35) tenen una generació de la seqüència d'aleatorització adequada. 23 tenen una generació de la seqüència dubtosa</p>
<b>Intervenció</b>	<p><b>Tipus d'intervenció</b>  Diferents mètodes mèdics (mifepristona, misoprostol, metotrexat, dinoprost, carboprost, sulprostona, gemeprost, meteneprost, lilopristona, onapristona, epostà, oxitocina, RU486, mifegyne) utilitzats per realitzar avortament durant el primer trimestre</p> <p><b>Comparació:</b>  <b>Combinació mifepristona/prostaglandina:</b>  1. Dosis de mifepristona  2. Dosi de prostaglandina  3. Tipus de prostaglandina  4. Temps de prostaglandina  5. Mifepristona via oral enfront de via vaginal  6. Mifepristona bucal enfront de via vaginal  7. Mifepristona bucal enfront de via oral  8. Mifepristona sublingual enfront de via vaginal  9. Mifepristona sublingual enfront de via oral  10. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi fraccionada  11. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi repetida  12. Mifepristona sola enfront de mifepristona/prostaglandina  13. Mifepristona (200 mg) plus placebo dosi única enfront de misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo</p> <p><b>Tractament únic</b>  14. Prostaglandina sola: ruta d'administració  15. Mifepristona sola: dosi alta enfront de dosi baixa</p> <p><b>Combinació metotrexat/prostaglandina</b>  16. Temps de prostaglandina  17. Ruta d'administració metotrexat: intramuscular enfront d'oral  18. Dosi metotrexat  19. Ruta d'administració prostaglandina  Tamoxifèn enfront de metotrexat  20. Dosi baixa de tamoxifèn (40 mg)  21. Dosi alta de tamoxifèn (160 mg)</p> <p><b>Combinació mifepristona/prostaglandina enfront de mifepristona/prostaglandina amb tamoxifèn</b></p>

	<p>Disseny dels estudis inclosos (N) Assaigs clínics aleatoritzats comparant mètodes mèdics (un fàrmac en combinació), vies d'administració, diferents règims de dosis. Varen ser avaluats i inclosos si tenien un procés adequat d'aleatorització, ocultament de la seqüència de l'aleatorització i seguiment</p>
<b>Participants</b>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> embarassades en el primer trimestre, sotmeses a avortament farmacològic <b>Criteris d'exclusió:</b> no descrits Nre. de pacients Comparació avortament complet incomplet <b>Combinació mifepristone/prostaglandina</b> 1. Dosi de mifepristona; N=6.841 (9 ACA) 2. Dosi de prostaglandina N=1.968 (4 ACA) 3. Tipus de prostaglandina. N=només subtotals (4 ACA) 4. Temps de prostaglandina N=només subtotals (7 ACA) 5. Mifepristona via oral enfront de via vaginal. N=2.814 (2 ACA) 6. Mifepristona bucal enfront de via vaginal. N=429 (1 ACA) 7. Mifepristona bucal enfront de via oral. N=847 (1 ACA) 8. Mifepristona sublingual enfront de via vaginal. N=224 (1 ACA) 9. Mifepristona sublingual enfront de via oral. N=471 (1 ACA) 10. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi fraccionada. N=154 (1 ACA) 11. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi repetida. N=1.581 (2 ACA) 12. Mifepristona sola enfront de mifepristona/prostaglandina. N=273 (3 ACA) 13. Mifepristona (200 mg) plus placebo dosi única enfront de misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo. N=678 (5 ACA) <b>Tractament únic</b> 14. Prostaglandina sola: ruta d'administració. N=2.046 (1 ACA) 15. Mifepristona sola: dosis alta enfront de dosi baixa. N=101 (1 ACA) <b>Combinació metotrexat/prostaglandina</b> 16. Temps de prostaglandina. N=només subtotals (3 ACA) 17. Ruta d'administració metotrexat: intramuscular enfront d'oral. N=100 (1 ACA) 18. Dosi metotrexat. N=no definit (2 ACA) 19. Ruta d'administració prostaglandina. N=no definit (1 ACA) <b>Tamoxifèn enfront de metotrexat</b> 20. Dosi baixa de tamoxifèn (40 mg). N=198 (1 ACA) 21. Dosi alta de tamoxifèn (160 mg). N=200 (1 ACA) <b>Combinació mifepristona/prostaglandina enfront de mifepristona/prostaglandina amb tamoxifèn.</b> N=No definit (1 ACA)</p>
<b>Variables de resultat d'interès</b>	<p>Avortament complet incomplet. Seguretat</p>
<b>Resultats</b>	<p><b>1. Eficàcia</b> <b>Combinació mifepristona/prostaglandina:</b> 1. Dosi de mifepristona; (RR: 0,90 95% IC: 0,77-1,05) 2. Dosi de prostaglandina Gemeprost 1 mg enfront de 0,5 mg=RR: 0,43 95% IC: 0,31-0,59 Misoprostol 800 mcg (vo o vv) enfront de 400 mcg vo=RR: 0,83 95% IC: 0,53-1,31 (no significatiu quant a avortament incomplet. Es van observar diferències significatives entre misoprostol 800 mcg enfront de misoprostol 400 mcg en embaràs en curs RR: 0.10; 95% IC: 0.01, 0.76)</p>



3. Tipus de prostaglandina. No dades metanàlisi
4. Temps de prostaglandina  
 Dia 3 enfront de dia 1= RR: 1,94 95% IC: 1,05-3,58  
 Dia 3 enfront de dia 2= RR: 1,69 95% IC: 0,95-3,01  
 Dia 2 enfront de dia 1 (tots) = RR: 1,24 95% IC: 0,95-1,63  
 Dia 2 enfront de dia 1 (>49 dies) = RR: 1,62 95% IC: 1,11-2,38  
 Dia 2 enfront de dia 0= RR: 0,39 95% IC: 0,24-0,65  
 Dia 1 enfront de dia 0 (tots) = RR: 0,65 95% IC: 0,46-0,92  
 Dia 1 enfront de dia 0 (>49 dies) = RR: 0,66 95% IC: 0,41-1,06
5. Mifepristona via oral enfront de via vaginal. = RR: 3,05 95% IC: 2,24-4,14
6. Mifepristona bucal enfront de via vaginal. = RR: 0,77 95% IC: 0,36-1,67
7. Mifepristona bucal enfront de via oral. = RR: 0,62 95% IC: 0,40-0,96); en anàlisi de subgrups (≤49 dies de gestació i >49 dies de gestació) el grup de >49 dies de gestació és significatiu, l'altre no
8. Mifepristona sublingual enfront de via vaginal = RR: 0,29 95% IC: 0,06-1,35
9. Mifepristona sublingual enfront de via oral = RR: 0,21 95% IC: 0,06-0,72; en anàlisi de subgrups (≤49 dies de gestació i >49 dies de gestació) el grup de ≤49 dies de gestació és significatiu
10. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi fraccionada = RR: 0,70 95% IC: 0,21-2,39)
11. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi repetida: comparacions són no significatives
12. Mifepristona sola enfront de mifepristona/prostaglandina = RR: 3,76 95% IC: 2,30-6,15)
13. Mifepristona (200 mg) plus placebo dosi única enfront de misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo= RR: 2,21 95% IC: 1,70-2,87)
- Tractament únic**
14. Prostaglandina sola: ruta d'administració. = RR: 1,16 95% IC: 0,96-1,40)
15. Mifepristona sola: dosi alta enfront de dosi baixa = RR: 1,32 95% IC: 0,74-2,38)
- Combinació metotrexat/prostaglandina**
16. Temps de prostaglandina = només subtotals
17. Ruta d'administració metotrexat: intramuscular enfront d'oral = RR: 2,04 95% IC: 0,51-8,07)
18. Dosi metotrexat. No dades
19. Ruta d'administració prostaglandina = només subtotals
- Tamoxifèn enfront de metotrexat**
20. Dosi baixa de tamoxifèn (40 mg) = RR: 2,04 95% IC: 0,86-4,84)
21. Dosi alta de tamoxifèn (160 mg) = RR: 1,96 95% IC: 0,93-4,15)
- Combinació mifepristona/prostaglandina enfront de mifepristona/prostaglandina amb tamoxifèn N=no definit (1 ACA)**
- 2. Seguretat**
- Combinació mifepristona/prostaglandina**
1. Dosi de mifepristona: no diferències entre grups per efectes adversos
2. Dosi de prostaglandina: no diferències entre grups per efectes adversos
3. Tipus de prostaglandina. Vòmits i diarrea més freqüent amb misoprostol enfront de gemeprost (RR 1.49 95%CI 1.06 to 2.10; RR 2.66 95%CI 1.35 to 5.26)
4. Temps de prostaglandina: no diferències entre grups per efectes adversos
5. Misoprostol via oral enfront de via vaginal: nàusea i diarrea varen ser més freqüents en el grup misoprostol oral (RR 1.13 95% CI 1.02 to 1.25; RR 1.80 95% CI 1.49 to 12.18).
6. Misoprostol bucal enfront de via vaginal: més diarrea en el grup amb misoprostol bucal comparat amb vaginal (RR 1.51 95% CI 1.12 to 2.03)
7. Misoprostol bucal enfront de via oral: més dones varen tenir nàusees comparat amb misoprostol bucal (RR 1.10 95% CI 1.01 to 1.19)
8. Misoprostol sublingual enfront de via vaginal: Tang 2003 va observar major freqüència d'EA en el grup sublingual comparat amb vaginal: nàusea (RR 1.67 95% CI 1.21 to 2.29), vòmits (RR 2.93 95% CI 1.69 to 5.06), diarrea (RR 2.5 95%CI 1.55 to 4.04)

	<p>9. Misoprostol sublingual enfront de via oral: no diferències entre grups per efectes adversos</p> <p>10. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi fraccionada: no diferències estadísticament significatives</p> <p>11. Règim combinat mifepristona/prostaglandina: única enfront de dosi repetida: grup oral (A) més diarrea comparat amb el vaginal &amp; continua dosi oral i dosi única vaginal (RR 1.83 95%CI 1.11 to 3.01 grup B and RR 2.09 95%CI 1.24 to 3.53 grup C)</p> <p>12. Mifepristona sola enfront de mifepristona/prostaglandina: no hi ha dades de seguretat</p> <p>13. Mifepristona (200 mg) plus placebo dosi única enfront de misoprostol vaginal (800 mcg) plus placebo: menys nàusees amb misoprostol sol comparat amb règim combinat (nàusea RR 0.71 95%CI 0.56 - 0.88) (Creinin 1994 M800&amp;MT, Ozeren 1999 MP800&amp;MT, Jain 2002 M800&amp;MI)</p> <p><b>Tractament únic</b></p> <p>14. Prostaglandina sola: ruta d'administració. = sublingual més vòmits i diarrea que vaginal (RR1.54 95%CI 1.14 to 2.08 and RR 1.53 95%CI 1.33 to 1.76)</p> <p>15. Mifepristona sola: dosis alta enfront de dosi baixa = no dades de seguretat</p> <p><b>Combinació metotrexat/prostaglandina</b></p> <p>16. Temps de prostaglandina = no dades de seguretat</p> <p>17. Ruta d'administració metotrexat: intramuscular enfront d'oral: no es van observar diferències significatives en els efectes adversos</p> <p>18. Dosi metotrexat. No dades de seguretat</p> <p>19. Ruta d'administració prostaglandina = no es van observar diferències significatives en els efectes adversos</p> <p><b>Tamoxifèn enfront de metotrexat</b></p> <p>20. Dosi baixa de tamoxifèn (40 mg) = no es van observar diferències significatives en els efectes adversos</p> <p>21. Dosi alta de tamoxifèn (160 mg) = no es van observar diferències significatives en els efectes adversos</p> <p><b>Combinació mifepristona/prostaglandina enfront de mifepristona/prostaglandina amb tamoxifèn.</b>No dades de seguretat</p>
<b>Comentaris dels autors</b>	<p>Les dades disponibles d'aquesta revisió demostren que la combinació de mifepristona/misoprostol és un mètode d'avortament segur i eficaç en el primer trimestre fins als 63 dies. L'eficàcia no es redueix en disminuir la dosi actualment autoritzada de 600 mg de mifepristona a 200 mg. Les dades sobre el metotrexat/prostaglandina règim són escasses.</p> <p>Aquesta revisió no aborda la introducció de l'avortament amb medicaments, on les instal·lacions de suport no estan disponibles i les dones tenen menys probabilitats d'assistir per al seguiment</p>

## ANNEX 2. ASSAIGS CLÍNICS

**Taula 4. Chai J, Wong C., Chung Ho P. A randomized clinical trial comparing the short-term side effects of sublingual and buccal routes of misoprostol administration for medical abortions up to 63 days' gestation. Contraception 87(2013) 480-485.**

DISSENY	INTERVENCIÓ PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<u>Autor/any</u> Chai 2013	<b>Grups de comparació</b>	<u>Criteris d'inclusió</u> Embaràs intrauterí amb edat gestacional ≤63 dies.	<b>DELS AUTORS</b> Règims de 800 mcg de misoprostol sublingual tendeixen a estar associats a més efectes secundaris per comparació de misoprostol bucal 800 mcg després del pretractament amb mifepristona. Ambdós mètodes són efectius en els avortaments fins als 63 dies de gestació. Una major reducció en la dosi de misoprostol pot ser considerada per reduir la incidència dels efectes secundaris
<u>País</u> Hong Kong	<u>Tipus d'intervenció</u> Mifepristona +	Determinat per ultrasò transvaginal	
<u>Objectiu/Tema</u> Comparar la seguretat de misoprostol bucal i sublingual combinat amb mifepristona en dones embarassades fins als 63 dies de gestació	misoprostol: Mifepristona 200 mg (VO) a la clínica	<u>Criteris d'exclusió</u> Menors de 18 anys Contraindicació o al·lèrgia a mifepristona o misoprostol	
	Misoprostol 800 mcg sublingual 48 hores més tard de rebre mifepristona	Dispositiu anticonceptiu intrauterí Hb <100 g/L Lactància Embaràs múltiple	
<u>Finançament</u> No es descriu	Comparació mifepristona: 200 mg (VO) a la clínica	Nre. pacients aleatoritzades: 90	
<u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, amb cegament doble 1 centre	Misoprostol 800 mcg bucal 48 hores més tard de rebre mifepristona	Nre. pacients incloses Sublingual: 45 Bucal: 45	
<u>Qualitat global</u> SIGN +	<u>Duració del seguiment</u> 43 dies	Edat (mitjana, desv. est.) Sublingual: 26,7 (7,2) Bucal: 28,6 (7,3)  Edat gestacional: Sublingual: 49,6 (7,2) Bucal: 50,3 (7,5)	
		<b>RESULTATS</b>	<b>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</b>
		<u>Principal</u> Percentatge de dones amb febre (>38°) no canvis significatius: misoprostol bucal enfront de sublingual: 22,2% enfront de 37,8%; p=0,107	Generació de la seqüència d'aleatorització: per computadora
		<u>Secundàries</u> No diferències significatives en: nàusees, vòmits, dolor abdominal, diarrea, mareig, cefalea Augment estadísticament significatiu de calfreds en dones tractades amb misoprostol sublingual enfront de bucal: 41% (95% IC; 78,8%-97,5%) enfront de 25% (95% IC; 40%-70,4%) Avortament complet Sublingual: 97,8% (95% IC; 88,2-99,9) Bucal: 95,6% (95% IC; 84,9-99,5) No es van observar diferències en els nivells d'hemoglobina en cap dels grups Més de 2/3 de les dones van tenir sagnat vaginal passats els 15 dies des d'administració de mifepristona No es varen observar diferències entre grups: Sublingual: 73,3% enfront de bucal: 66,7% (p=0,49)	Ocultament de la seqüència d'aleatorització: no es descriu  Cegament: participants a l'estudi i investigadors (cegament doble)  Seguiment: 2 dones en el grup tractat amb misoprostol sublingual es van perdre el seguiment

**Taula 5. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Dondiuc I, Turcanu S, Winikoff B. Comparison of 400 mcg sublingual misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days LMP: a randomized controlled trial. Contraception 82(2010)513-519**

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<u>Autor/any</u> Raghavan 2010	<b>Grups de comparació</b>	<u>Criteris d'inclusió</u> Embaràs intrauterí amb edat gestacional ≤63 dies	<u>Principal</u> Eficàcia: avortament complet	<b>DELS AUTORS:</b> En general, els règims 400 mcg de misoprostol bucal o sublingual després de la mifepristona resulten en alta eficàcia i pocs efectes adversos per l'avortament en dones amb edats gestacionals de menys de 64 dies
<u>País</u> República de Moldàvia	<u>Tipus d'intervenció</u> Mifepristona + misoprostol: Mifepristona 200 mg (VO) a la clínica	Determinat per últim dia de menstruació, examen pelvià, ultrasò transvaginal	<u>Secundàries</u> Percentatge de dones experimentant efectes adversos Satisfacció Acceptabilitat	
<u>Objectiu/Tema</u> Comparar misoprostol sublingual 400 mcg enfront de 400 mcg misoprostol bucal en dones embarassades fins als 63 dies de gestació	Misoprostol 400 mcg sublingual (a casa o a hospital) 24 hores després de rebre mifepristona  Comparació Mifepristona: 200 mg (VO) a la clínica  Misoprostol 400 mcg bucal (a casa o a hospital) 24 hores després de rebre mifepristona	<u>Criteris d'exclusió</u> No se'n descriuen  Nre. pacients aleatoritzades: 550  Nre. pacients incloses Sublingual: 273 Bucal: 277  Edat (mitjana, dev. est.) Sublingual: 24,8 (18-43) Bucal:24,9 (18-40)	<b>RESULTATS</b> <u>Principal</u> Eficàcia: avortament complet: Sublingual: 97,4% Bucal: 97,1% P=0,97, (RR:1.00; 95% IC: 0,97-1,03)  <u>Secundàries</u> No diferències significatives en els <u>efectes adversos</u> : nàusees, vòmits, dolor abdominal, diarrea, mareig, cefalea, dolor pelvià, debilitat, febre/calfreds  <u>Grau de satisfacció</u> Molt satisfetes o satisfetes: bucal: 93,3% enfront de sublingual=95,8% (p=0,19 RR 0,97, 95% CI 0,93-1,01) Més del 90% de les dones en tots dos tractaments tornarien a practicar l'avortament farmacològic El 98,9% i 98,1% de les dones tractades amb misoprostol bucal i sublingual, respectivament, recomanarien l'avortament farmacològic a una amiga  No es va observar cap complicació greu com hospitalització	<b>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</b>  Generació de la seqüència d'aleatorització: per computadora  Ocultament de la seqüència d'aleatorització: en sobres preparats per una empresa externa  Estudi obert (no hi ha cegament)  Seguiment: 11 dones (5 en el grup tractat amb misoprostol bucal i 6 en el grup tractat amb misoprostol sublingual)
<u>Finançament</u> No es descriu	<u>Duració del seguiment</u> 2 setmanes			
<u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, obert 1 centre				
<u>Qualitat global</u> SIGN -				

**Taula 6. Ngoc N, Blum J, Raghavan S, Nga N, Dabash R, Diop A, Winikoff B. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone+misoprostol vs misoprostol alone. Contraception 83 (2011): 410-417**

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<u>Autor/any</u> Ngoc N, 2011	<b>Grups de comparació</b>	<u>Criteris d'inclusió</u> Embaràs intrauterí amb edat gestacional ≤63 dies. Determinat per examen clínic i ultrasò transvaginal	<u>Principal</u> (no s'especifiquen clarament les variables principals i secundàries) Avortament complet	<b>DELS AUTORS:</b> Aquest estudi reafirma que la mifepristona + misoprostol és l'estàndard per a l'avortament farmacològic
<u>País</u> Vietnam	<u>Tipus d'intervenció</u> Mifepristona	Viuen o treballen a 1 h de l'hospital	<u>Secundàries</u> Efectes adversos Satisfacció Acceptabilitat	
<u>Objectiu/Tema</u> Comparar el tractament mifepristona+misoprostol enfront de misoprostol monoteràpia en dones embarassades fins als 63 dies de gestació	200 mg + 24 h després misoprostol bucal 800 mcg + 24 h després placebo	<u>Criteris d'exclusió</u> Al·lèrgia a mifepristona o misoprostol Sospita d'embaràs ectòpic Insuficiència adrenal crònica Tractament concomitant amb corticosteroides a llarg termini Antecedents de trastorns hemorràgics Tractament concomitant amb anticoagulants Porfíria heretada	<b>RESULTATS</b> <u>Principal</u> Eficàcia: Avortament complet: Mifepristona+misoprostol: 96,5%; Misoprostol monoteràpia: 76,2% (RR:0,79; 95% IC: 0,73-0,86) <u>Secundàries</u> Embaràs en curs: Mifepristona+misoprostol:1,5%; Misoprostol monoteràpia: 16,6% (RR:11,27; 95% IC: 3,51-36,22)	<b>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</b> Generació de la seqüència d'aleatorització: per computadora  Ocultament de la seqüència d'aleatorització: en sobres preparats per una empresa externa  Cegament doble: investigador i participants
<u>Finançament</u> No es descriu	Comparació Placebo + 24 h després Misoprostol bucal 800 mcg + 24 h després misoprostol bucal 800 mcg	Tractament concomitant amb anticoagulants Porfíria heretada	Visites no programades Mifepristona+misoprostol: 5%; Misoprostol monoteràpia: 3,6%	
<u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, comparat amb placebo 1 centre	Administració misoprostol a casa en totes dues intervencions  Duració del seguiment 1 setmana	Nre. pacients aleatoritzades: 400  Nre. pacients incloses mifepristona+misoprostol: 202 Misoprostol monoteràpia: 198  Edat (mitjana): Mifepristona+misoprostol: 29 Misoprostol monoteràpia: 28	Efectes adversos Augment significatiu de diarrea en dones tractades amb misoprostol monoteràpia (71%) enfront de mifepristona+misoprostol (58,5%) (p=0,006) No es van observar diferències significatives entre grups en la freqüència d'altres efectes adversos: nàusees, vòmits, febre, hemorràgia, dolor i calfreds	Seguiment: 2 dones del grup tractat amb misoprostol monoteràpia no varen finalitzar l'estudi Quatre dones no van ser medicades perquè abans de començar l'estudi varen decidir sortir (3 del grup misoprostol monoteràpia i 1 del grup mifepristona+misoprostol)
<u>Qualitat global</u> SIGN +			Grau de satisfacció En general les participants estaven molt satisfetes o satisfetes amb l'avortament farmacològic. Satisfacció es correlaciona amb l'avortament complet Dones tractades amb mifepristona+misoprostol eren més propenses a reportar que el procediment no era difícil (RR 0,91, 95% CI 0,86-0,97) El 76,7% i el 92% de les dones tractades amb misoprostol monoteràpia i mifepristona+misoprostol, respectivament, tornarien a practicar l'avortament farmacològic (RR 0,83; 95% CI 0,76-0,91)	L'estudi s'ha aturat més aviat del previst atès un nombre elevat d'embaràs en curs. Els resultats són d'anàlisi interina

**Taula 7. Chong E, Tsereteli T, Ngoc N, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. Contraception 86 (2012) 251-256**

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÉS	COMENTARIS
<u>Autor/any</u> Chong 2012	<b>Grups de comparació</b>	<u>Criteris d'inclusió</u> Embaràs intrauterí amb edat gestacional ≤63 dies. Determinat per últim dia de menstruació, examen pelvià, ultrasò transvaginal	<u>Principal</u> Avortament complet	DELS AUTORS: El règim de misoprostol bucal de 400mcg després Mifepristona és tan segur i efectiu com un règim de misoprostol bucal de 800mcg i dóna lloc a un menor nombre d'efectes secundaris..
<u>País</u> República de Geòrgia i Vietnam	<u>Tipus d'intervenció</u> Mifepristona 200 mg (VO) a la clínica		<u>Secundàries</u> Efectes adversos Satisfacció Acceptabilitat	
<u>Objectiu/Tema</u> Comparar eficàcia i seguretat de misoprostol bucal 400 mcg enfront de 800 mcg en dones embarassades >49 dies de gestació	Misoprostol 400 mcg bucal + placebo (a casa o a la clínica) 36-48 h després de rebre mifepristona  Comparació Mifepristona: 200 mg (VO) a la clínica	<u>Criteris d'exclusió</u> Al·lèrgia a mifepristona o misoprostol Sospita d'embaràs ectòpic Insuficiència adrenal crònica Tractament concomitant amb corticosteroides a llarg termini Antecedents de trastorns hemorràgics	<b>RESULTATS</b> <u>Principal</u> Eficàcia: avortament complet Tots dos grups van tenir un 96,4% de dones amb avortament complet (RR:1.00; 95% IC: 0,98-1,02)  L'èxit de l'avortament complet no va disminuir en dones d'edat gestacional més avançades  <u>Secundàries</u> Embaràs en curs Bucal 400 mcg: 1,4%; Bucal 800 mcg: 0,9% (RR:1.61; 95% IC: 0,53-4,9)  No diferències significatives en taxa d'avortament incomplet o sagnat prolongat	<b>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</b>  Generació de la seqüència d'aleatorització: per computadora  Ocultament de la seqüència d'aleatorització: en sobres preparats per una empresa externa  Cegament doble: participants i investigadors  Seguiment: bucal 400 mcg: 3 dones es van perdre; bucal 800 mcg: 3 dones es van perdre
<u>Finançament</u> No se'n descriu	Misoprostol 800 mcg bucal (a casa o a la clínica) 36-48 h després de rebre mifepristona	Tractament concomitant amb anticoagulants Porfíria heretada		
<u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, Cegament doble 4 centres		Nre. pacients aleatoritzades: 1.122	Grau de satisfacció Molt acceptable o acceptable: 800 mcg: 88% enfront de 400 mcg=92% (RR 1,05; 95% CI 1,01-1,09)*  El 96% de les dones en tots dos grups tornarien a practicar l'avortament farmacològic El 98% recomanarien l'avortament farmacològic a una amiga	
<u>Qualitat global</u> SIGN +	<u>Duració del seguiment</u> 12-15 dies	Nre. pacients incloses Bucal 400 mcg: 559 Bucal 800 mcg: 563	Els EA es van avaluar segons localització (Geòrgia o Vietnam) Geòrgia: les dones tractades amb 800 mcg van observar un augment significatiu de vòmits i de febre/calfred Vietnam: les dones tractades amb 400 mcg misoprostol varen observar un augment significatiu de mareig No es varen observar altres diferències estadísticament significatives quant a EA	

---

## ANNEX 3. ESTRATÈGIA DE CERCA A LES BASES DE DADES BIBLIOGRÀFIQUES

### Període temporal

Les cerques s'han dut a terme al desembre de 2013.

### Bases de dades i fonts d'informació

- MEDLINE/PubMed: 123 referències
- ISI Web of Knowledge: 60 referències
- The Cochrane Library: 111 ACA
- Centre for Reviews and Disseminations
- NICE Evidence

### Estratègies de cerca

#### **Pubmed: 123 referències**

<a href="#">#4</a>	Search #12 AND #16 AND #33 Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2013/12/31; Humans	<a href="#">123</a>
<a href="#">#3</a>	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT] Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2013/12/31; Humans	<a href="#">243629</a>
<a href="#">#2</a>	Search "abortion, induced"[MESH] OR abortion*[ti] OR abort*[ti] OR pregnan*[ti] OR contraception[ti] OR contraceptive[ti] OR miscarriage[ti] OR "first trimester"[ti] OR "63"[ti] OR home[ti] OR "auto-administration"[ti] OR "self-administration"[ti] Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2013/12/31; Humans	<a href="#">26879</a>
<a href="#">#1</a>	Search mifepristone[MESH] OR mifepristone[ti] OR mifeprex[ti] OR mifegyne[ti] OR misoprostol[MESH] OR misoprostol[ti] OR Cytotec[ti] OR Glefos[ti] OR artrotec[ti] OR cytotec[ti] OR misive[ti] OR misofar[ti] OR normulen[ti] Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2013/12/31; Humans	<a href="#">732</a>

#### **ISI Web of Knowledge: 60 referències**

Title=(mifepristone OR mifeprex OR mifegyne OR misoprostol OR Cytotec OR Glefos OR artrotec OR misive OR misofar OR normulen) AND Title=(abortion\* OR abort\* OR pregnan\* OR contraception OR contraceptive OR miscarriage OR "first trimester" OR "63" OR home OR "auto-administration" OR "self-administration") AND Title=(random\* OR control\* OR trial\* OR placebo\* OR blind\* OR outcome\* OR efficacy OR effectiv\*)

#### **The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, NICE Evidence**

Title=(mifepristone OR mifeprex OR mifegyne OR misoprostol OR Cytotec OR Glefos OR artrotec OR misive OR misofar OR normulen) AND Title=(abortion\* OR abort\* OR pregnan\* OR contraception OR contraceptive OR miscarriage OR "first trimester" OR "63" OR home OR "auto-administration" OR "self-administration")

---

## ANNEX 4. CRITERIS D'INCLUSIÓ

### Tipus d'estudi

Revisions sistemàtiques i assaigs clínics aleatoritzats.

### Tipus de pacient

Dones en un estat gestacional  $\leq 63$  dies (9 setmanes) en situació d'interrompre voluntàriament el seu 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 comparacions següents:

- Mifepristona enfront de placebo
- Mifepristona enfront d'un control actiu
- Mifepristona en combinació amb un altre fàrmac enfront de placebo
- Mifepristona en combinació amb un altre fàrmac enfront d'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



---

## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Mifegyne. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. [consultat febrer 2014]. Disponible a:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62728&formato=pdf&formulario=FICHAS>
3. List of the invented names, pharmaceutical form, strength of the medicinal products, route of administration and marketing authorisation holders in the member states. European Commission. [consultat febrer 2014]. Disponible a:  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007061427908/anx\\_27908\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007061427908/anx_27908_en.pdf)
4. Misofar. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. [consultat febrer 2014]. Disponible a:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69683&formato=pdf&formulario=FICHAS>
5. Cytotec. Ficha técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. [consultat febrer 2014]. Disponible a:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69683&formato=pdf&formulario=FICHAS>
6. Protocol de la Interrupció Voluntària de l'Embaràs (IVE) farmacològica. Fins als 49 dies d'embaràs. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
7. Estadística de la interrupció voluntària de l'embaràs. Catalunya, 2012. Barcelona: Servei d'Informació i Estudis. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.
8. Raymond E, Shannon C, Weaver M, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(1):26-37.
9. Ngo T, Ark MH, Shakur, Free C. Comparative effectiveness safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2011;89(5):360-70.
10. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11.
11. Chai J, Wong C, Chung Ho P. A randomized clinical trial comparing the short-term side effects of sublingual and buccal routes of misoprostol administration for medical abortions up to 63 days' gestation. *Contraception*. 2013;87(4):480-5.

12. Raghavan S, Comendant R, Digol I, Ungureanu S, Dondiuc I, Turcanu S, Winikoff B. Comparison of 400 mcg sublingual misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days LMP: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2010; 82(6):513-9.
13. Ngoc N, Blum J, Raghavan S, Nga N, Dabash R, Diop A, Winikoff B. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone+misoprostol vs misoprostol alone. *Contraception*. 2011;83(5):410-7.
14. Chong E, Tsereteli T, Ngoc N, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. *Contraception*. 2012;86(3):251-6.
15. Sunyer B, Solà-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.
16. Aborto sin riesgos: guía técnica y de políticas para sistemas de salud. Organización Mundial de la Salud. Segunda Edición; 2012.
17. Protocol de coordinació assistencial en el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya en la interrupció voluntària de l'embaràs a petició de la dona (Llei orgànica 2/2010, art. 14). Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.
18. Meites E, Zane S, Gould C. Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1382-3.
19. The care of women requesting induced abortion. London (United Kingdom): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011. Evidence-based Clinical Guideline No. 7.
20. Utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica. Instrucció 05/2010. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010 [consultat febrer 2014]. Disponible a: [www10.gencat.net/catsalut/archivos/instruccions/instruccio\\_05\\_2010.pdf](http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/instruccions/instruccio_05_2010.pdf)





**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu