



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Misoprostol 200mcg tabletas
Indicación específica:	Aborto frustrado, incompleto o terapéutico < 22 semanas de gestación
Institución que lo solicita:	EsSalud Instituto Materno Perinatal Hospital San Bartolomé
Número de casos anuales:	-----

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Misoprostol
Formulación propuesta para inclusión	Misoprostol 200 mcg tabletas
Verificación de Registro Sanitario¹:	04 Registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	Misoprostol 25 mcg Tableta vaginal Oxcitoxina 10 UI/mL Oxcitoxina 5 UI/mL

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Piramide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR)The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, Uppsala Monitoring, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos;
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Noviembre 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Noviembre 2015.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Indicación/condición clínica

Aborto espontáneo se define generalmente como la pérdida espontánea de un embarazo antes de las 22 semanas de gestación³, es decir, antes de que el feto pueda sobrevivir fuera del útero (Shiers 2003). Los signos clínicos del aborto espontáneo son sangrado vaginal generalmente con dolor abdominal y calambres. Si el embarazo ha sido expulsado, el aborto espontáneo es denominado "completo" o "incompleto", dependiendo de si o no los tejidos son retenidos en el útero. Si una mujer sangra pero el cuello del útero está cerrado, esto se describe como un "amenaza de aborto espontáneo", ya que a menudo es posible que el embarazo continúe y no abortar. (RCOG 2006; Shiers 2003); si el embarazo está en el útero, pero el cuello del útero está abierto, esto se describe como un "aborto espontáneo inevitable", es decir, no suele ser posible salvar el embarazo y el feto. El uso muy extendido de la ecografía en el embarazo temprano, ya sea por razones específicas (por ejemplo, sangrado) o como un procedimiento de rutina, revela embarazos que están destinados a sufrir un aborto inevitable, porque son "inviabiles" (Sawyer 2007; Semanas 2001). Un embarazo inviable son o bien un "aborto espontáneo perdido" si un embrión o el feto está presente, pero está muerto, o un 'embarazo anembriónico' si ningún embrión ha desarrollado dentro del saco de gestación.⁴

Independientemente del tipo de aborto espontáneo, la incidencia global se considera entre 10% y 15%, aunque la incidencia real puede ser mayor (Shiers 2003). La mayoría de los abortos espontáneos ocurren dentro de las primeras 12 semanas de embarazo y se llaman "aborto espontáneo temprano", con los que se producen después de 13 semanas que se conoce como "aborto espontáneo tardío".⁴

La causa de aborto espontáneo es generalmente desconocida, pero la mayoría es probable que se deba a anomalías cromosómicas (50% a 85%), infecciones maternas (listeria, sífilis, toxoplasmosis, vaginosis bacteriana usualmente causada por *Mycoplasma* o *Ureaplasma*), anomalías del tracto reproductivo, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.³ El riesgo de aborto espontáneo se ha informado ser alto en las mujeres mayores, y donde hay anomalías estructurales del tracto genital, infección y complicaciones materna tales como diabetes, enfermedad renal y disfunción tiroidea. Además, algunos factores ambientales se han relacionado con aborto espontáneo incluyendo el alcohol y el tabaquismo (Shiers 2003).⁴

El aborto espontáneo a veces puede conducir a hemorragia e infección, y puede ser una causa importante de morbilidad e incluso mortalidad, particularmente en los países de bajos ingresos (Lewis 2007). Las mujeres que experimentan aborto espontáneo pueden estar abrumadas y angustiadas por los síntomas (Shiers 2003). Los problemas psicológicos pueden seguir a un aborto espontáneo, y estos pueden incluir la pérdida de autoestima como consecuencia de la sensación de no poder depender de su cuerpo para dar a luz (Swanson 1999). Las respuestas emocionales descritas incluyen: vacío, culpa y fracaso (Swanson 1,999). También puede ser la depresión, la ansiedad, el dolor y la ira (Klier 2.002; Thapar 1992). Un número de otras consecuencias, incluyendo trastornos del sueño, aislamiento social, la ira y el disturbio civil, puede ocurrir después de aborto espontáneo (Lok 2007). Los padres también pueden verse afectados emocionalmente (Klier 2002).⁴

Tradicionalmente, todos los embarazos que habían sufrido un aborto espontáneo fueron considerados por los clínicos como potencialmente incompleto. Por lo tanto, el legrado

³ Miscarriage. Best Practice. (Last updated: Feb 11,2015) [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

⁴ Neilson JP, Gyte GML, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007223. DOI: 10.1002/14651858.CD007223.pub3.

quirúrgico (la evacuación del útero) se llevaba a cabo de forma rutinaria para eliminar cualquier tejido de la placenta retenida. Si no fue obtenido el tejido, se realizaba un diagnóstico retrospectivo de aborto espontáneo completo. El legrado quirúrgico fue el "manejo estándar de oro" para el aborto espontáneo por muchos años (Ankum 2001), ya que se realiza de forma rápida y es posible eliminar por completo los productos retenidos de la concepción. El examen histológico de los tejidos extraídos también permitió la exclusión de la enfermedad trofoblástica, por ejemplo, mola hidatiforme -aunque esto es bastante raro. Nuevos enfoques clínicos han evolucionado para tratar de minimizar las intervenciones quirúrgicas innecesarias, mientras que el objetivo de mantener bajas tasas de morbilidad y mortalidad por aborto espontáneo. Estos enfoques han incluido imágenes de ultrasonido para diagnosticar el completo aborto espontáneo y así evitar el tratamiento, o más tratamientos conservadores de aborto espontáneo incompleto como tratamiento médico o ningún tratamiento activo (manejo expectante) (Ankum 2001; Luise 2002). Varios tipos de tratamiento médico podrían ser adecuado como alternativas al tratamiento quirúrgico de rutina para aborto espontáneo y éstos incluyen el uso de prostaglandinas, u otro uterotónico (útero-contratación) o terapia anti-hormonas.⁵

IV. Tratamiento

Sumarios

Best Practice⁶

En aborto incompleto/inevitable/espontáneo/perdidas

- En embarazo temprano cuando el tejido es visualizado en el orificio de la vagina o el cuello uterino
 - El tratamiento de primera elección es evacuación manual.
 - Misoprostol se debe administrar como adjunto en la terapia de primera línea, en mujeres con hemorragia grave vaginal, o en las que siguen a sangrando después de la evacuación manual, aun si el tejido del embarazo fue retirado de la parte superior de la vagina o canal cervical. Esto ayudará al vaciado completo de la cavidad uterina
 - La dosis de misoprostol es: 800mcg intravaginal en dosis única, repetir en el día 3 si la expulsión es incompleta. Las tabletas orales son administradas por vía vaginal.
- En embarazo temprano cuando tejido no se visualiza en la ecografía transvaginal o abdominal: una sombra heterogénea dentro de la cavidad uterina <15 mm
 - El tratamiento de primera elección es el manejo conservador. Un número significativo de mujeres prefieren el tratamiento conservador (o expectante) permitiendo que tejido del embarazo sea expulsado espontáneamente. Se puede continuar siempre y cuando el paciente está dispuesto y no existan signos como infección, flujo vaginal, sangrado excesivo, fiebre o dolor abdominal. Se deben realizar exploraciones de seguimiento a intervalos de 2 semanales, hasta que se haga un diagnóstico de aborto espontáneo completa.
 - evacuación médica con misoprostol es el tratamiento de segunda elección.
 - La dosis de misoprostol es: 800mcg intravaginal en dosis única, repetir en el día 3 si la expulsión es incompleta. Las tabletas orales son administradas por vía vaginal.
- En los casos en que los tejidos del embarazo no se visualizaron en la ecografía transvaginal o abdominal: sombra heterogénea dentro de las cavidades uterinas > 15 mm

⁵ Neilson JP, Gyte GML, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007223. DOI: 10.1002/14651858.CD007223.pub3.

⁶ Miscarriage. Best Practice. (Last updated: Feb 11,2015) [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en:<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

- El tratamiento de primera línea es evacuación por succión más antibióticos.
- Para algunos grupos seleccionados de pacientes bajo evacuación quirúrgica para reducir el sangrado post procedimiento son opciones primarias como tratamiento de primera línea:
Oxytocina
Oxytocina y ergometrina
Misoprostol
 - Dosis: Consultar con el especialista para establecer la dosis.

Dynamed. *Muerte fetal*.⁷ Recomiendan:

Tratamiento General:

- Método y momento del parto después de la muerte del feto depende de la edad gestacional en el momento de la muerte, historia de la madre de cicatriz uterina anterior, y la preferencia de la madre (RCOG Grade C)
 - El tipo de parto recomendado es el parto vaginal (RCOG GPP).
 - Reservar una cesárea para casos seleccionados debido a una mayor posibilidad de complicaciones maternas y sin ningún beneficio fetal
 - Momento del parto no es crítico a menos que haya evidencia de sepsis, preeclamsia, desprendimiento de la placenta, o ruptura de la membrana (RCOG Grade D)
- Monitorizar a la mujer que tiene la inducción del parto médico estrechamente como de riesgo para taquisistolia, hipertonia, and ruptura uterina reportado a ser alto durante la inducción por muerte fetal intrauterina.
- Inducción del parto en < 28 semanas de gestación
 - Si la dilación y curetaje no está disponible o si la paciente lo prefiere recomiendan misoprostol oral o vaginal (WHO baja calidad de la evidencia, fuerte recomendación)
 - misoprostol vaginal (200-400 mcg por vía vaginal cada 4-12 horas) considerado un método más eficaz, independientemente de la puntuación de Bishop.
 - Altas dosis de oxitocina en infusión puede ser considerado si misoprostol no está disponible.
 - La dilatación y evacuación parece tener menos morbilidad materna que el aborto inducido médicamente por muerte fetal o anomalía fetal en las 14 a 24 semanas de gestación (nivel de evidencia 2 [nivel medio]).

Guías de Práctica Clínica

La "Guía Técnica Nacional para la estandarización del procedimiento de la Atención Integral de la gestante en la Interrupción Voluntaria por Indicación Terapéutica del Embarazo menor de 22 semanas con consentimiento informado en el marco de lo dispuesto en el artículo 119º del Código Penal" aprobado por Resolución Ministerial N° 486-2014/MINSA. Mencionan que la interrupción voluntaria por indicación terapéutica del embarazo menor de veintidós (22) semanas, es una alternativa que se considera cuando es el único medio para salvar la vida de la gestante o para evitar en su salud un mal grave o permanente. Esta situación y dicha alternativa deben ser puestas en conocimiento de la gestante afectada para que, de manera voluntaria e informada, pueda decidir si desea optar o no por la referida alternativa. Sobre la base de lo consensuado por sociedades médicas del Perú¹ se consideran las siguientes entidades clínicas de la gestante, en las que se amerita evaluar la interrupción terapéutica del embarazo:

1. Embarazo ectópico tubárico, ovárico, cervical.
2. Mola hidatiforme parcial con hemorragia de riesgo materno.
3. Hiperemesis gravídica refractaria al tratamiento con deterioro grave hepático y/o renal.

⁷ Stillbirth. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

4. Neoplasia maligna que requiera tratamiento quirúrgico, radioterapia y/o quimioterapia.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III-IV por cardiopatía congénita o adquirida (valvulares y no valvulares) con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica refractaria a tratamiento.
6. Hipertensión arterial crónica severa y evidencia de daño de órgano blanco.
7. Lesión neurológica severa que empeora con el embarazo.
8. Lupus Eritematoso Sistémico con daño renal severo refractario a tratamiento.
9. Diabetes Mellitus avanzada con daño de órgano blanco.
10. Insuficiencia respiratoria severa demostrada por la existencia de una presión parcial de oxígeno < 50 mm de Hg y saturación de oxígeno en sangre < 85%.y con patología grave; y
11. Cualquier otra patología materna que ponga en riesgo la vida de la gestante o genere en su salud un mal grave y permanente, debidamente fundamentada por la Junta Médica.

Recomienda los procedimientos para la evacuación del contenido uterino:

Los procedimientos estarán en función a la cronología del embarazo:

- Métodos hasta las 12 semanas de gestación: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los métodos recomendados son la aspiración manual endouterina (AMEU) o el uso de misoprostol.
- Métodos para evacuar el contenido uterino entre las 13 y menos de 22 semanas: La evacuación del contenido uterino en este periodo considera aplicar los esquemas terapéuticos con misoprostol según la edad gestacional. Producida la expulsión del contenido uterino, hay que completar el procedimiento con un legrado uterino.

Medicamento: Misoprostol⁸

Misoprostol es una prostaglandina E1 sintética. Desarrollado y aprobado inicialmente para la prevención de úlceras gástricas.

Farmacocinética:

La administración de misoprostol en el embarazo induce la limpieza cervical y las contracciones uterinas en todas las edades de la gestación, facilitando así la evacuación uterina. La potencia del efecto de misoprostol, sin embargo, varía con la edad gestacional, así como con la vía de administración, la dosis, el intervalo de dosificación, y la dosis acumulativa.

- La edad gestacional - La sensibilidad del útero a las prostaglandinas aumenta con la edad gestacional. Por esta razón, los proveedores suelen utilizar cantidades decrecientes de misoprostol con la edad gestacional.
- Vía de administración - El misoprostol puede ser administrado por las siguientes vías: vaginal, oral, sublingual, bucal o rectal.
- Nivel en el suero - El perfil farmacocinético varía según la ruta. La administración oral o sublingual conduce a un pico rápido en el nivel de suero, que parece disminuir en una a tres horas. A la inversa, con la dosis vaginal o bucal, los niveles pico en suero niveles séricos tardan y permanecen elevados por más tiempo.
- Actividad uterina – La actividad uterina sostenida y regular es más probable seguido de la administración vaginal, sublingual, o bucal en comparación con la administración oral.
- Tabletas húmedas frente a las tabletas secas – La humectación de las tabletas de misoprostol no parece aumentar la efectividad clínica. Un estudio aleatorizado donde se evaluó el uso de metrotexato seguido de misoprostol seco frente a húmedo en aborto en el primer trimestre reportó que no hubo diferencia entre los dos grupos.

⁸ Clark W. et al. Misoprostol as a single agent for medical termination of pregnancy. UpToDate®. (Last updated: Apr 29,2014) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Aborto espontáneo incompleto

Neilson, et al. (2013)⁹ Realizaron una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados limitado por heterogeneidad. La revisión sistemática incluyó 20 estudios aleatorizados que evaluaron la efectividad, seguridad y aceptabilidad de cualquier tratamiento médico para aborto espontáneo incompleto antes de las 24 semanas. Todos los estudios fueron en mujeres con ≤ 13 semanas de gestación (4,208 mujeres).

Comparado con la evacuación quirúrgica, misoprostol

- Una incidencia ligeramente menor de aborto espontáneo completo en un análisis de 11 estudios (6 estudios con la administración oral de misoprostol, 4 estudios la administración vaginal y un estudio la administración sublingual) con 2,493 mujeres. RR 0.97 (IC95% 0.95-0.99), los resultados son limitados por su heterogeneidad significativa. Las tasas de éxito fueron altas para ambos grupos (rango 80-99% con misoprostol vs 91% -100% con evacuación quirúrgica.
- Menos evacuaciones quirúrgicas en el análisis de 11 estudios con 2,654 mujeres: RR 0,06, (IC95%: 0,02 - 0,13)
- Aumento en procedimientos no planificados en el análisis de 9 estudios con 2,274 mujeres: RR 5.82 (IC95% 2.93-11.56).

Comparado misoprostol vaginal con el tratamiento expectante, no hubo diferencia estadísticamente significativa en

- aborto espontáneo completo en el análisis de dos estudios con 150 mujeres: RR 1,23 (IC95% 0,72 - 2,10) , o
- la necesidad de evacuación quirúrgica en el análisis de dos estudios con 308 mujeres: RR 0,62 (IC95% 0,17 - 2,26).
- Los resultados limitados por su heterogeneidad
- Hubo pocos datos sobre "muertes o complicaciones graves.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [Explanation]						
Misoprostol versus expectant care for Incomplete miscarriage						
Patient or population: Women with incomplete miscarriage						
Settings: Hospitals						
Intervention: Misoprostol versus expectant care						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Misoprostol versus expectant care				
Complete miscarriage	Study population		RR 1.23 (0.72 to 2.1)	150 (2 studies)	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
	579 per 1000	712 per 1000 (417 to 1000)				
	Moderate					
	687 per 1000	845 per 1000 (495 to 1000)				
Surgical evacuation	Study population		RR 0.62 (0.17 to 2.26)	308 (2 studies)	⊕⊕○○ low ^{4,5}	
	312 per 1000	193 per 1000 (53 to 704)				
	Moderate					
	327 per 1000	203 per 1000 (56 to 739)				

Comparando diferentes rutas de administración y/o dosis de misoprostol. No hubo una clara evidencia de que algún régimen sea superior a otro.

- Misoprostol vaginal comparado con misoprostol oral. No se identificaron diferencias significativas en el éxito de un aborto espontáneo completo o en la necesidad de

⁹Neilson JP, Gyte GML, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007223. DOI: 10.1002/14651858.CD007223.pub3.

intervención quirúrgica adicional. La incidencia de la diarrea fue significativamente menor con misoprostol vaginal en comparación con la vía oral, pero sin diferencia de otros resultados evaluados (alivio del dolor, náuseas, vómitos).

- Comparando la dosis de misoprostol oral de 600 mcg con 1.200 mcg. La única diferencia significativa identificada en esta comparación fue que más mujeres experimentaron diarrea con la dosis más alta.
- Misoprostol sublingual en comparación con misoprostol oral, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos.

Aborto frustrado (muerte fetal o embarazo anembrionario)

Neilson, et al. (2006)¹⁰ Realizaron una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados con limitaciones metodológicas. La revisión sistemática de 24 estudios evaluó el tratamiento médico en 1,888 mujeres con muerte fetal o embarazo anembrionario antes de las 24 semanas de gestación.

- Todos los estudios tuvieron \geq de estas limitaciones
 - Métodos poco claros de la generación de la secuencia de aleatorización.
 - Ocultamiento de la asignación poco clara.
 - Cegamiento poco claro de los evaluadores de resultados.
- Comparado a placebo, misoprostol vaginal se asoció con:
 - aumento de la frecuencia de evacuación uterina temprana (dentro de las 24 horas) (riesgo relativo [RR] 4,73, IC95% 2,7 a 8,28) en el análisis de los 2 ensayos con 138 mujeres.
 - menos necesidad de legrado uterino (RR 0,4, IC95% 0,26 a 0,6) en el análisis de los 2 ensayos con 104 mujeres
 - ninguna diferencia significativa en las náuseas o la diarrea
- Bajas dosis de misoprostol vaginal (400mcg y 600mcg) es menos efectivo en la producción de evacuación uterina en comparación con misoprostol vaginal 800mcg (RR 0.85, IC95% 0,72 a 1) en el análisis de 3 ensayos con 247 mujeres, con similar incidencia de náuseas.
- Misoprostol vaginal fue más efectivo que la prostaglandina E vaginal:
 - evitando la evacuación quirúrgica (RR 0,39; IC95%: 0,21 a 0,72) en 1 ensayo con 80 mujeres.
 - Completa evacuación uterina en el segundo trimestre (RR 1.44, IC95% 1,06-1,96) en 1 ensayo con 65 mujeres
- Misoprostol oral fue menos efectivo que el misoprostol vaginal en la producción de evacuación uterina completa (RR 0,9, IC95% 0,82 a 0,99) en el análisis de 2 ensayos con 218 mujeres
- Misoprostol sublingual fue tan eficaz como el misoprostol vaginal pero asociado con diarrea más frecuente.

Dodd J.M. et al (2010)¹¹ Realizaron una revisión sistemática de estudios con limitaciones metodológicas. La revisión incluyó 38 estudios aleatorizados que compararon los beneficios y daños de misoprostol para inducción del parto para la interrupción del embarazo en el segundo y tercer trimestre en 3679 mujeres con anomalía fetal o después de la muerte fetal intrauterina comparado con otros métodos o placebo.

- Las limitaciones metodológicas incluyeron:
 - Método de aleatorización inadecuado o poco claro en 13 estudios
 - Ocultamiento de la asignación inadecuada o poco clara en 19 estudios.

¹⁰ Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002253. DOI: 10.1002/14651858.CD002253.pub3.

¹¹ Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 4. Art. No.: CD004901; DOI: 10.1002/14651858.CD004901.pub2

- Ausencia de cegamiento de las mujeres y evaluadores de resultado en 37 de 38 estudios.
- Terminación del estudio anticipado en 5 estudios.
- 24 estudios presentaron datos agrupados para interrupción del embarazo debido a muerte intrauterina, anomalía fetal o razones sociales.
- Para los resultados de parto vaginal dentro de las 24 horas.
 - misoprostol vaginal fue tan efectivo como otros agentes tradicionalmente utilizados para inducir el parto en este contexto (gemeprost, la prostaglandina E2, y la prostaglandina F2 alfa) y se asocian con menos efectos secundarios gastrointestinales maternos (nauseas, vómitos y diarrea).
 - misoprostol vaginal demostró beneficio no significativo sobre el misoprostol oral en el análisis de 6 ensayos con 507 mujeres, resultados limitados por la heterogeneidad significativa ($p < 0,1$).
 - RR 0.18 (IC95% 0.04-0.78)
 - NNT 3-20 con parto vaginal dentro de las 24 horas en 39% de los controles.

Los autores concluyen que el uso de misoprostol vaginal en la terminación del segundo y tercer trimestre del embarazo es tan eficaz como otras preparaciones de prostaglandina y más eficaz que la administración oral de misoprostol. Sin embargo, la información importante acerca de la seguridad materna, y en particular la aparición de resultados poco frecuentes tales como la ruptura uterina, sigue siendo limitada.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Efectos adversos: ¹²

Los síntomas gastrointestinales (nausea, diarrea) y fiebre son los efectos adversos más comunes de misoprostol. Estos son generalmente transitorios y autolimitados.

Contraindicaciones:

Sospecha o confirmación de embarazo ectópico

Enfermedad trofoblástica gestacional.

Alto riesgo de ruptura uterina.

Dispositivo intrauterino (DIU, debe ser eliminado antes de administrar el misoprostol).

Alergia a las prostaglandinas

Contraindicaciones para evacuaciones uterinas médico o quirúrgico (por ejemplo, hemodinámicamente inestable, coagulopatía)

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

Misoprostol 200mcg tabletas: S/ 2.25 a S/3.10 precios de venta al público en el sector público¹³

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

En la Food and Drug Administration (FDA)¹⁴ y en Health Canada¹⁵, la única indicación autorizada de Misoprostol 200mcg tableta oral es para reducir el riesgo úlceras gástricas

¹² Clark W. et al. Misoprostol as a single agent for medical termination of pregnancy. UpToDate®. (Last updated: Apr 29,2014) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹³ Observatorio de Productos Farmacéuticos. [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



inducida por los AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina) en pacientes con alto riesgo de complicaciones de úlcera gástrica.

En la European Medicines Agency (EMA)¹⁶, no se encontró información de autorización de Misoprostol 200mcg tableta oral o vaginal.

En la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁷, no se encontró información de autorización de Misoprostol 200mcg tableta oral. Sin embargo, se encontró autorización de misoprostol 200mcg comprimido vaginal indicado para la dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina.

En la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)¹⁸

Misoprostol 200mcg tableta oral está indicado para la curación de la úlcera duodenal y úlcera gástrica incluyendo las inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes artríticos en riesgo, mientras continúan su tratamiento con AINE. Además, para la profilaxis de las úlceras inducidas por AINE.

Misoprostol 200mcg sistema de liberación vaginal está indicado para la inducción del trabajo de parto en las mujeres con un desfavorable cuello uterino, de 36 semanas de gestación, en el que la inducción se indica clínicamente.

En la Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos,¹⁹ se encuentra incluido misoprostol 200mcg tableta con las siguientes indicaciones:

22. OXYTOCICS AND ANTIOXYTOCICS	
22.1 Oxytocics	
<input type="checkbox"/> ergometrine	Injection: 200 micrograms (hydrogen maleate) in 1-mL ampoule.
misoprostol	<p>Tablet: 200 micrograms.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Management of incomplete abortion and miscarriage; – Prevention and treatment of postpartum haemorrhage where oxytocin is not available or cannot be safely used <p>Vaginal tablet: 25 micrograms.*</p> <p>* Only for use for induction of labour where appropriate facilities are available.</p>

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**²⁰ se cuenta con misoprostol 25mcg tableta vaginal.

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Misoprostol 200 mcg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que la evidencia científica evaluada sustenta su uso en la indicación solicitada.

¹⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Erythromycin [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁵ Health Canada. [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2015]. URL Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca>

¹⁶ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta el 20/10/2015 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

¹⁷ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2015]. URL Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

¹⁸ MHRA

¹⁹ WHO- World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

²⁰ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2015