

RECOMENDACIONES ACTUALIZADAS DE FIGO PARA EL USO DE MISOPROSTOL SOLO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTORES

Jessica L. Morris, Beverly Winikoff, Rasha Dabash, Andrew Weeks, Anibal Faundes, Kristina Gemzell-Danielsson, Nathalie Kapp, Laura Castleman, Caron Kim, Pak Chung Ho, Gerard H.A. Visser

Primera publicación: 23 de junio de 2017

TRASFONDO

En 2012, la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) produjo un cuadro que detalla las dosis recomendadas de misoprostol cuando se usa solo, para una variedad de indicaciones ginecológicas y obstétricas. A la luz de la nueva evidencia [1-13] y de la deliberación de expertos, este cuadro se ha revisado y ampliado (Fig. 1). Algunas áreas fueron particularmente difíciles de desarrollar dada la evidencia limitada, de baja calidad o inconsistente. El presente comentario pretende explicar algunos de los cambios y decisiones tomadas.

 MISOPROSTOL-ONLY RECOMMENDED REGIMENS 2017			
<13 weeks' gestation	13–26 weeks' gestation	>26 weeks' gestation ⁸	Postpartum use
Pregnancy termination^{a,b,1} 800µg sl every 3 hours or pv*/bucc every 3–12 hours (2–3 doses)	Pregnancy termination^{1,5,6} 13–24 weeks: 400µg pv*/sl/bucc every 3 hours ^{a*} 25–26 weeks: 200µg pv*/sl/bucc every 4 hours ^f	Pregnancy termination^{1,5,9} 27–28 weeks: 200µg pv*/sl/bucc every 4 hours ⁹ >28 weeks: 100µg pv*/sl/bucc every 6 hours	Postpartum hemorrhage (PPH) prophylaxis^{12,10} 600µg po (x1) or PPH secondary prevention ¹¹ (approx. ≥350ml blood loss) 800µg sl (x1)
Missed abortion^{c,2} 800µg pv* every 3 hours (x2) or 600µg sl every 3 hours (x2)	Fetal death^{f,a,7,5,6} 200µg pv*/sl/bucc every 4–6 hours	Fetal death^{2,9} 27–28 weeks: 100µg pv*/sl/bucc every 4 hours ^f >28 weeks: 25µg pv* every 6 hours or 25µg po every 2 hours ⁹	PPH treatment^{k,2,10} 800µg sl (x1)
Incomplete abortion^{a,2,3,4} 600µg po (x1) or 400µg sl (x1) or 400–800µg pv* (x1)	Inevitable abortion^{a,2,3,5,6,7} 200µg pv*/sl/bucc every 6 hours	Induction of labor^{h,2,9} 25µg pv* every 6 hours or 25µg po every 2 hours	
Cervical preparation for surgical abortion^d 400µg sl 1 hour before procedure or pv* 3 hours before procedure	Cervical preparation for surgical abortion^a 13–19 weeks: 400µg pv 3–4 hours before procedure >19 weeks: needs to be combined with other modalities		

References a WHO Clinical practice handbook for safe abortion, 2014 b von Hertzen et al. Lancet, 2007; Sheldon et al. 2016 FIAPAC abstract c Gemzell-Danielsson et al. IJGO, 2007 d Sääv et al. Human Reproduction, 2015; Kapp et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010 e Dabash et al. IJGO, 2015 f Perritt et al. Contraception, 2013 g Marik et al. IJGO, 2015 h WHO recommendations for induction of labour, 2011 i FIGO Guidelines: Prevention of PPH with misoprostol, 2012 j Raghavan et al. BJOG, 2015 k FIGO Guidelines: Treatment of PPH with misoprostol, 2012	Notes 1 If mifepristone is available (preferable), follow the regimen prescribed for mifepristone + misoprostol ⁸ 2 Included in the WHO Model List of Essential Medicines 3 For incomplete/inevitable abortion women should be treated based on their uterine size rather than last menstrual period (LMP) dating 4 Leave to take effect over 1–2 weeks unless excessive bleeding or infection 5 An additional dose can be offered if the placenta has not been expelled 30 minutes after fetal expulsion 6 Several studies limited dosing to 5 times; most women have complete expulsion before use of 5 doses, but other studies continued beyond 5 and achieved a higher total success rate with no safety issues 7 Including ruptured membranes where delivery indicated 8 Follow local protocol if previous cesarean or transmural uterine scar 9 If only 200µg tablets are available, smaller doses can be made by dissolving in water (see www.misoprostol.org) 10 Where oxytocin is not available or storage conditions are inadequate 11 Option for community based programs	Route of Administration pv – vaginal administration sl – sublingual (under the tongue) po – oral bucc – buccal (in the cheek) * Avoid pv (vaginal route) if bleeding and/or signs of infection Rectal route is not included as a recommended route because the pharmacokinetic profile is not associated with the best efficacy
---	--	--

Figura 1

CAMBIOS GENERALES

El diseño ahora está categorizado verticalmente por la gestación y horizontalmente por la indicación. La gestación se etiqueta y se conoce como la cantidad de semanas de gestación (<13 semanas, 13-26 semanas y > 26 semanas), y la columna final es para el uso posparto. Sin embargo, en el caso de un aborto incompleto de menos de 13 semanas y de un aborto inevitable entre las 13 y las 26 semanas, las mujeres deben recibir tratamiento en función de su tamaño uterino en lugar del último período menstrual. Se han agregado recomendaciones para el aborto inevitable y la preparación cervical entre las 13 y 26 semanas, y para la interrupción del embarazo a más de 26 semanas.

NÚMERO DE DOSIS

Para menos de 13 semanas de gestación, decidimos recomendar un número fijo de dosis sin especificar un máximo. Esto se debe a que muchos regímenes de embarazo temprano se utilizarán de forma ambulatoria, por lo que es útil que los proveedores de atención médica sepan por adelantado cuántas dosis administrar al cliente; también hay suficiente evidencia para respaldar un número fijo de dosis para el uso en embarazos de menos de 13 semanas de gestación, así como evidencia de que es seguro administrar dosis adicionales si se requieren. [1-4, 14]

Entre las 13-26 semanas de gestación, la noción del número máximo de dosis se ha extrapolado de la investigación clínica en la que las dosis máximas se observan comúnmente no sobre la base de los problemas de seguridad del paciente o la eficacia, [9] sino más bien como puntos finales tangibles. En la práctica clínica, sin embargo, es posible que no sean de gran utilidad, y la dosificación deberá continuarse hasta la expulsión, en ausencia de complicaciones poco frecuentes. Sugerir que los proveedores deban discontinuar la dosificación en realidad podría aumentar los riesgos, particularmente cuando los proveedores tienen pocas alternativas disponibles si la expulsión aún no se ha producido. Algunos estudios no publicados y la experiencia clínica han demostrado que la expulsión completa se puede lograr de manera segura al continuar el régimen hasta 72 horas, sin comprometer la seguridad de la mujer. [9]

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Dada la evidencia publicada recientemente, [2-9] hemos agregado rutas alternativas para tomar misoprostol; en la mayoría de los casos, esto ha significado la adición de la vía oral, en la que las tabletas se colocan en la mejilla durante 30 minutos, después de lo cual se ingieren los restos. Esta vía tiene un perfil farmacocinético similar a la vía vaginal. Otros estudios en curso indican que esta es una vía prometedora para otras indicaciones en el cuadro, pero estas indicaciones no se han incluido porque no se informaron datos sobre la eficacia. Los estudios futuros continuarán proporcionando evidencia sobre lo que podría ser una variedad de regímenes efectivos y vías de administración. Aunque esto podría dar lugar a varias opciones disponibles para los proveedores, también permitirá que se tengan en cuenta las preferencias de las mujeres. Las preferencias de las mujeres pueden variar, algunas prefieren la vía vaginal (si las mismas se insertan) y otras prefieren las vías no vaginales. Sin embargo, se debe evitar la vía vaginal cuando hay sangrado y / o signos de infección. El cuadro no incluye la vía rectal. Recomendamos no utilizar esta vía porque el perfil farmacocinético no está asociado con la mejor eficacia.

USO DE MISOPROSTOL EN EMBARAZOS CON CESAREA PREVIA O CICATRIZ UTERINA TRANSMURAL

El uso de misoprostol a las 13-26 semanas de gestación en mujeres con cicatriz uterina cesariana o transmural previa se debatió debido a las preocupaciones sobre un mayor riesgo de ruptura uterina. Para la muerte fetal, un metanálisis Cochrane [15] informó hallazgos mixtos, concluyendo que los datos fueron insuficientes para evaluar la ocurrencia de ruptura uterina. Algunos estudios han informado que no hay mayor probabilidad de ruptura, [16] pero a menudo las mujeres con cesárea previa o cirugía uterina se excluyen de los estudios o revisiones, o los ensayos no tienen la potencia suficiente para detectar una diferencia en los resultados de seguridad como resultado de la rareza eventos adversos. Existe alguna evidencia de que, para las terminaciones en este período, el riesgo de ruptura uterina entre las mujeres con un parto por cesárea previa que usa misoprostol es menor al 0.3% [1, 17]; otros estudios [9, 18-20] concluyeron que no hay diferencias significativas en los resultados para las mujeres con cesárea previa (s). Por lo tanto, concluimos que el misoprostol se puede usar en mujeres con cesárea previa u otra cicatriz uterina transmural durante 13 a 26 semanas.

No hay pruebas suficientes disponibles para recomendar un régimen de misoprostol para su uso en más de 26 semanas de gestación en mujeres que hayan tenido una cesárea previa o una cicatriz uterina transmural. Por lo tanto, sin evidencia para respaldar un régimen seguro, no proporcionamos uno, aparte de recomendar seguir el protocolo local en estos casos.

MANEJO DE LA TERMINACIÓN DEL EMBARAZO Y LA MUERTE FETAL POR ENCIMA DE LAS 26 SEMANAS DE GESTACIÓN

Aunque hay algunas pruebas para apoyar una dosis decreciente con el aumento de la edad gestacional, hay poca evidencia para apoyar el consejo dado en algunas guías clínicas nacionales e internacionales para utilizar dosis más bajas de misoprostol en los casos de muerte fetal. Independientemente de la cuestión de las recomendaciones para diferentes dosis, varias revisiones [15, 20, 21] han concluido que no hay pruebas suficientes en general de la superioridad de una dosis o el calendario de misoprostol sobre otro para el uso en embarazos en o más de 13 semanas de gestación. Al hacer recomendaciones, reconocimos que los proveedores podrían estar interesados en identificar las dosis más bajas posibles debido a la reducción de los efectos adversos, [21] pero también era importante considerar las tasas de éxito y el tiempo hasta el parto: se ha demostrado que las dosis bajas están asociadas a un mayor intervalo de inducción al parto y menor efectividad general, [15, 21] y la evidencia ha respaldado la seguridad de las dosis "más altas" para las mujeres. [7-9] Las recomendaciones del cuadro se compilaron teniendo esto en cuenta, aunque también reconociendo que es posible que un rango de dosis sea efectivo y seguro.

PLACENTA RETENIDA

Se han realizado dos estudios sobre el uso de misoprostol para el tratamiento de la placenta retenida después del nacimiento, ninguno de los cuales muestra ningún beneficio sobre el placebo. [22] Por lo tanto, no recomendamos el misoprostol para la placenta retenida al final del embarazo.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO PARA PROGRAMAS COMUNITARIOS

La prevención secundaria es una estrategia basada en la comunidad que ha demostrado ser una alternativa comparable a un enfoque de profilaxis universal en dos grandes ensayos comunitarios (uno en impresión). [12] En lugar de medicar a todas las mujeres durante la tercera etapa del parto con una dosis profiláctica, se puede usar un régimen de 800 µg de misoprostol sublingual (el mismo que para el tratamiento) para tratar solamente a mujeres con hemorragias más altas que la media (p. Ej., Aproximadamente 350 ml) o más). Aunque hay pocos datos publicados, se acordó que la prevención secundaria de la HPP es un enfoque alternativo importante para la profilaxis universal, ya que implica medicar a muchas menos mujeres (5-10% frente a 100%), causando menos efectos adversos y reduciendo los costos.

CONCLUSIÓN

El cuadro recomendado 2017 de Misoprostol solo (Fig. 1) es el resultado de una amplia colaboración entre un grupo de expertos internacionales. Ha sido respaldado por el Grupo de Trabajo de Prevención del Aborto Inseguro de FIGO y el Comité de Maternidad y Salud Materna Segura de FIGO, y aprobado por los oficiales de FIGO. Disponible en otros idiomas y formatos desde <http://figo.org>, se espera que tenga la misma distribución y uso que la versión anterior. Aunque estas dosis recomendadas se han decidido sobre la base de la evidencia disponible actualmente y la opinión de expertos, regularmente surgen nuevas pruebas y, por lo tanto, es necesario revisar y revisar estas recomendaciones en el futuro.

El misoprostol es un medicamento importante y, aunque no debe usarse con preferencia sobre la oxitocina para la hemorragia posparto, o en lugar de la mifepristona más misoprostol para la interrupción del embarazo, podría ser el único medicamento disponible en algunas circunstancias, por lo que FIGO cree que esta tabla de "misoprostol" –solo es necesaria. El misoprostol debe seguir siendo destacado como un medicamento esencial e incluido en documentos internacionales, directrices nacionales y listas de medicamentos esenciales. Además, debemos trabajar para garantizar la disponibilidad de misoprostol de alta calidad y establecer políticas y programas que respalden su disponibilidad y uso.

Las recientes directrices de la OMS sobre las funciones de los trabajadores de salud en la prestación de servicios de aborto seguro [23] describen una amplia variedad de proveedores de atención médica que pueden gestionar el aborto con medicamentos y la atención postaborto en el primer trimestre, con enfermeras auxiliares, enfermeras y parteras enumeradas, así como trabajadores de la salud y médicos de sistemas complementarios para algunas subtareas. Las mujeres también pueden cumplir con algunas partes de la evaluación y la administración por sí mismas fuera de un centro de salud. Se anticipa que este cuadro de misoprostol puede ser utilizado por todos los proveedores de atención médica identificados en la publicación de la OMS y que al implementar ambos, nos acercaremos más a lograr una atención óptima para las mujeres a las que aspiramos atender.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron al desarrollo del cuadro y la redacción del comentario.

REFERENCIAS

- 1-WHO. *Clinical Practice Handbook for Safe Abortion*. Geneva: World Health Organization; 2014.
- 2-von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: A randomised controlled equivalence trial. *Lancet*. 2007;**369**:1938–1946.CrossRef | PubMed | CAS | Web of Science® Times Cited: 43
- 3-Sheldon W, Dzuba I, Sayette H, Durocher J, Winikoff B. Buccal versus sublingual misoprostol alone for early pregnancy termination in legally restricted Latin American settings: A randomized trial. Presented at FIAPAC; 2016, Lisbon, Portugal. FC25.
- 4-Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gómez Ponce de León R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;**99**(Suppl.2):S182–S185.Wiley Online Library | CAS | Web of Science®
- 5-Sääv I, Kopp Kallner H, Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Sublingual versus vaginal misoprostol for cervical dilatation 1 or 3 h prior to surgical abortion: A double-blinded RCT. *Hum Reprod*. 2015;**30**:1314–1322.CrossRef | PubMed | Web of Science® Times Cited: 8
- 6-Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, Hayes JL. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;**2**:CD007207.
- 7-Dabash R, Chelli H, Hajri S, Shochet T, Raghavan S, Winikoff B. A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14–21 weeks of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;**130**:40–44.Wiley Online Library | CAS | Web of Science® Times Cited: 7
- 8-Mark AG, Edelman A, Borgatta L. Second-trimester postabortion care for ruptured membranes, fetal demise, and incomplete abortion. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;**129**:98–103.Wiley Online Library | Web of Science® Times Cited: 1
- 9-Perritt JB, Burke A, Edelman AB. Interruption of nonviable pregnancies of 24–28 weeks' gestation using medical methods: Release date June 2013 SFP guideline #20133. *Contraception*. 2013;**88**:341–349.CrossRef | PubMed | Web of Science®
- 10-WHO. *WHO recommendations for induction of labour*. Geneva: World Health Organization; 2011.
- 11-International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention of Post-Partum Haemorrhage with Misoprostol: FIGO Guideline in brief. Published 2012. http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/project-publications/Miso/PPH%20prevention/Prevention%20of%20PPH%20with%20Misoprostol_In%20Brief_2012_English.pdf. Accessed October 17, 2016.
- 12-Raghavan S, Geller S, Miller S, et al. Misoprostol for primary versus secondary prevention of postpartum haemorrhage: A cluster-randomised non-inferiority community trial. *BJOG*. 2016;**123**:120–127.Wiley Online Library | PubMed | CAS | Web of Science® Times Cited: 2
- 13-International Federation of Gynecology and Obstetrics. Treatment of Post-Partum Haemorrhage with Misoprostol: FIGO Guideline in brief. Published 2012. http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/project-publications/Miso/PPH%20treatment/Treatment%20of%20PPH%20with%20Misoprostol_In%20Brief_2012_English.pdf. Accessed October 17, 2016.
- 14-Gynuity Health Projects. Abortion Induction with Misoprostol Alone in Pregnancies Through 9 Weeks' LMP. Published 2013. <http://gynuity.org/resources/read/misoprostol-for-early-abortion-en/>. Accessed October 17, 2016.
- 15-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 Syst Rev*. 2010;**4**:CD004901.
- 16-Gómez PdLR, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;**99**(Suppl.2):S190–S193.Wiley Online Library | CAS | Web of Science® Times Cited: 14
- 17-Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: A systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;**113**:1117–1123.CrossRef | PubMed | Web of Science® Times Cited: 38
- 18-Naguib AH, Morsi HM, Borg TF, Fayed ST, Hemeda HM. Vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination after one previous cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;**108**:48–51.
- 19-Fawzy M, Abdel-Hady E-S. Midtrimester abortion using vaginal misoprostol for women with three or more prior cesarean deliveries. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;**110**:50–52.
- 20-Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;**2**:159–168.PubMed
- 21-Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;**1**:CD005216.
- 22-Grillo-Ardila CF, Ruiz-Parra AI, Gaitán HG, Rodríguez-Malagon N. Prostaglandins for management of retained placenta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;**5**:CD010312.
- 23-WHO. *Health worker roles in providing safe abortion care and post-abortion contraception*. Geneva: World Health Organization; 2015.