

Revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos con misoprostol vs placebo para inserción de dispositivo intrauterino en nulíparas, multíparas por cesárea, multíparas por vagina, y reemplazo de antiguo DIU por otro nuevo. [Actualizado a 31-may-2016]

Soria Iglesias AB, Sánchez Robles GA, Álvarez-Cienfuegos A, Martín de la Nava MA, Montaña Barrientos A, Rubio Núñez PL, Gómez Santana MC, Gavilán Moral E, Candela Marroquín E, Baquero Barroso MJ. Página web evalmed.es, 17-Junio-2016. Disponible en:

<http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-sistemica-grade-de-ensayos-clinicos-con-misoprostol-vs-placebo-para-insercion-de-dispositivo-intrauterino-en-nuliparas-multiparas-por-cesarea-multiparas-por-vagina-y-reemplazo-de-antiguo-diu-por-otro-nuevo-actualizado-a-31-may-2016>

Conflictos de intereses: Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

<p>Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; DIU: dispositivo intrauterino; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IndFca: industria farmacéutica; ITT: análisis por intención de tratar; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; PP: análisis por protocolo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.</p>

INTRODUCCIÓN.

La inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) se efectúa separando las paredes vaginales mediante un espéculo vaginal y fijando el labio anterior del cuello del útero con una pinza de Pozzi. Las mujeres que han tenido un parto vaginal tienen dilatado el cuello del útero, a diferencia de las nulíparas y de las que han parido por cesárea, por lo que la inserción del DIU puede ser más molesto para éstas que para aquéllas, y más difícil para el profesional sanitario. Misoprostol es una de las prostaglandinas, y éstas no sólo ablandan el cuello del útero, sino que también incrementan la contractibilidad uterina. La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios ha autorizado la comercialización de misoprostol en comprimido vaginal de 200 mcg para la dilatación del útero en la maniobra de inserción del DIU. Sin embargo el procedimiento de autorización no tiene como función situar el lugar en la terapéutica de los fármacos autorizado, y de hecho la Agencia no hace como actividad suplementaria una revisión sistemática con los beneficios, riesgos, inconvenientes y costes de misoprostol para situar su lugar en la terapéutica y hacer recomendaciones prácticas. En 2005 Li y col en un estudio de 8 casos de mujeres que fracasaron en su primera inserción del DIU informaron que tras aplicarles misoprostol lograron éxito en las ocho en su segundo intento (1). A partir de entonces ha habido estudios con más calidad de evidencia. Por ello nos proponemos practicar esta revisión sistemática de ensayos clínicos para estimar la validez de la evidencia y la magnitud del efecto.

RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN A LA USUARIA INFORMADA Y AUTÓNOMA.

Los resultados en salud que importan a las mujeres susceptibles de recibir misoprostol para la inserción de un DIU son los que mostramos en la **tabla 1**.

Tabla 1: Resultados en salud que importan a las mujeres susceptibles de recibir misoprostol porque se les va a insertar un dispositivo intrauterino (DIU).

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	Cuál es el porcentaje o media de riesgo basal SIN la intervención	Cuál es el porcentaje o media de riesgo basal CON la intervención
Disminución del riesgo basal	7 (de 6 a 8)	Éxito en la inserción del DIU (como condición para la prevención de un embarazo no deseado, cuando el DIU presente mejor balance de beneficio y daños que las opciones alternativas) (**)		
Aumento del riesgo basal	4 a 6	Expulsión del DIU		
	4 a 6	Dolor en y/o después de la inserción (**)		
	4 a 6	Náuseas, vómitos, calambres y otros efectos adversos		

(*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

(**) Como variable intermedia, la **dificultad / facilidad de inserción**, importa directamente al sanitario que lleva a cabo la maniobra, e indirectamente a la usuaria porque condiciona las tasas de éxito en la inserción y en la intensidad de dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos.

Criterios de inclusión de nuestra búsqueda: Ensayos clínicos aleatorizados con misoprostol frente a placebo, en mujeres que van a recibir un DIU, que analicen uno o más los resultados en salud de la **tabla 1**; a saber: a) Éxito en la inserción; b) Expulsión del DIU; c) Dolor en y después de la inserción; d) Náuseas, calambres y otros efectos adversos; y/o e) Dificultad / facilidad para la inserción por el profesional.

Para localizar los ensayos clínicos en Medline, a través de PUBMED, utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 31-may-2016: “intrauterine device” AND “misoprostol”, aplicando posteriormente el filtro “Clinical trial”.

```
((("intrauterine devices"[MeSH Terms] OR ("intrauterine"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "intrauterine devices"[All Fields] OR ("intrauterine"[All Fields] AND "device"[All Fields]) OR "intrauterine device"[All Fields]) AND ("misoprostol"[MeSH Terms] OR "misoprostol"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp])
```

Se obtienen 43 artículos, y al añadir el filtro “Clinical trial”, 16 artículos.

Análisis estadístico y síntesis de los resultados: Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de *p* (dos colas) para las diferencias mediante el test *t* para variables cuantitativas (1), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (1), o el test exacto de Fisher (2), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web evalmed.es de variables dicotómicas (1), que obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (3) para calcular su riesgo relativo (RR) combinado, con expresión de la *I*² para expresar la heterogeneidad entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis) los calculamos para una confianza del 95%. (IC 95%).

Cada variable en la que haya heterogeneidad en la definición, en la recogida de su incidencia o su medición la informamos separadamente haciendo una síntesis narrativa de sus

frecuencias o sus medias con sus intervalos de confianza (o las medianas con sus rangos, en su caso).

ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS.

De los 16 artículos obtenidos, 6 se excluyen por no cumplir los criterios de inclusión (Haaassan 2005, Turok 2011, Shimoni 2011, Maguire 2012, Saav 2012, Shimoni 2014). Cumplen los criterios los 10 artículos restantes (5-14), de los que hemos graduado la validez de la evidencia con el sistema GRADE (15), tal como mostramos en la **tabla 2**.

De los 10 ensayos clínicos, hay: a) ocho que informan sobre la primera inserción de un DIU en 903 mujeres nulíparas o que han parido por cesárea (6-13); b) uno sobre el reemplazo de un DIU antiguo por uno nuevo en 89 mujeres, 5 de ellas nulíparas (5); y c) uno sobre un segundo intento en las 100 mujeres con fracaso en la primera, de una población de 2639, el resto de las cuales culminó con éxito (14).

Siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes) hemos resumido en las columnas de la **tabla 3** la denominación del ensayo clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los resultados que importan a la usuaria informada y autónoma: Éxitos en la inserción del DIU; Facilidad de colocación para el médico; Dolor; Efectos adversos adicionales.

RESULTADOS DE LAS VARIABLES

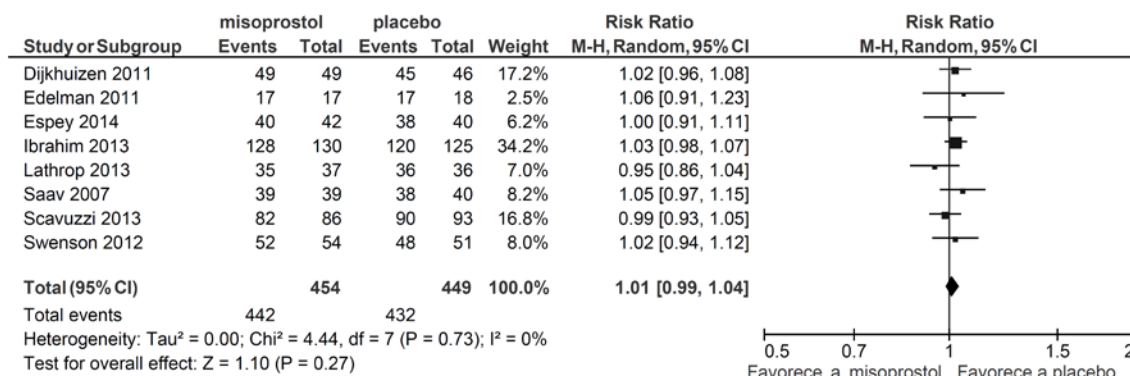
Éxitos en la primera inserción de un DIU en mujeres nulíparas o que parieron por cesárea.

Combinando los datos de los 8 ensayos clínicos (3-10) mediante un metaanálisis, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre los 442/454 (97,36%) éxitos con misoprostol frente a los 432/449 (96,21%) éxitos con placebo, con un RR 1,01 (0,99-1,04), y heterogeneidad I^2 del 0%. La calidad de evidencia GRADE obtenida para esta variable es moderada. Se muestra a continuación el forest plot con sus valores numéricos.

Misoprostol vs Placebo para inserción de un DIU

1 Primera inserción de un DIU

1.1 Éxitos 1ª inserción de un DIU, nulíparas o cesárea



Éxitos en un segundo intento tras la primera inserción fallida de un DIU en mujeres.

En el único ensayo clínico con datos, Bahamondes y col encuentran una diferencia estadísticamente significativa en el análisis por protocolo, pero no en el análisis por intención de tratar.

Por protocolo, los éxitos en el segundo intento de inserción del DIU fueron: 42/48 (87,5%) con misoprostol frente a 26/42 (61,9%) con placebo; RR 1,41 (1,09-1,83); RAR -25,6% (-43,49% a -9,11%); **NNT -4 (-11 a -2)**, potencia 83,09%; $p= 0,0066$ (test exacto de Fisher).

Por intención de tratar, los éxitos en el segundo intento de inserción del DIU fueron 42/55 (76,36%) con misoprostol frente a 26/45 (57,78%) con placebo; RR 1,32 (0,99-1,77); RAR -18,59% (-44,26% a 0,63%); NNT -5 (159 a -2); potencia 55,15%; $p= 0,0552$ (test exacto de Fisher) (11). En este ensayo clínico, si se hubieran medido los éxitos en la inserción del DIU tras un primer y segundo intento, el resultado podría haber sido 1313/1319 (99,55%) vs 1303/1319 (98,79%); $p= 0,0515$ (test exacto de Fisher).

Dolor en y/o después de la inserción.

La heterogeneidad en la definición y/o medición de su intensidad no nos permiten combinar mediante metaanálisis los resultados. Como síntesis narrativa, en todos los casos el dolor fue leve-moderado, y éste fue: a) mayor con misoprostol en 2 de los 10 ECA (8, 11), que incluían el 16% de las participantes; b) similar en ambos grupos en 7 de los 10 ECA (2-7, 9), que incluían el 68% de las participantes; y c) menor con misoprostol en 1 de los 10 ECA (10), que incluía el 16% de las participantes.

Facilidad para la inserción, informada por el profesional.

La heterogeneidad en la definición y/o medición no nos permiten combinar mediante metaanálisis los resultados. Como síntesis narrativa, fue similar en ambos grupos en 8 (2-9) de los 9 ECA que informaron; y mejor con misoprostol en el ECA Scavuzzi 2013 (10).

Efectos adversos adicionales.

Como síntesis narrativa, los efectos adversos fueron calambres, escalofríos y gastrointestinales (náuseas, vómitos y/o diarrea), y en todos los casos la intensidad fue leve-moderada. Comparando ambos grupos fueron: a) mayores con misoprostol en 4 (2, 4, 5, 11) de los 8 ECA que informan, b) mezcla de similares y mayores con misoprostol en 2 ECA (3, 6); y c) similares en ambos grupos en los 2 ECA restantes (9, 10).

DISCUSIÓN

Para la inserción de un primer dispositivo intrauterino en nulíparas y mujeres que han parido por cesárea, nuestro metaanálisis de 8 ECA no encontró diferencia estadísticamente en la tasa de éxitos entre las tratadas con misoprostol y las tratadas con placebo, RR 1,01 (0,99-1,04). En un ensayo clínico con mujeres a las que se les reemplazó su antiguo DIU por uno nuevo tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las tratadas con misoprostol y con placebo.

En mujeres que buscan una segunda inserción después de no haber tenido éxito una primera vez, la evidencia de la tasa de éxitos no es concluyente, pues en el análisis por protocolo del único ensayo clínico se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de misoprostol frente al placebo, pero no se encontró en el análisis por intención de tratar. Conviene comentar, no obstante, que la muestra se calculó para encontrar una diferencia absoluta mayor del 21%, y las pérdidas de 7 y 3 mujeres respectivamente pueden ofrecer un resultado demasiado conservador en el análisis por intención de tratar. La duda en el segundo intento será esclarecida con investigación adicional. No parece haber dudas, sin embargo, si se suman los éxitos en la inserción del DIU tras un primer y segundo intento en una población de 2639 mujeres, pues no se encuentran diferencias en los éxitos entre ambos grupos, si bien en el borde de la significación ($p= 0,0515$).

El dolor en y tras la inserción fue leve-moderado en todos los casos, y éste fue similar entre ambos grupos, pues se informó mayor con misoprostol en 2 de los 10 ECA, similar entre ambos grupos en 7 ECA, y menor con misoprostol en 1 ECA.

La facilidad para la inserción, informada por el profesional, fue similar en ambos grupos, pues fue similar en 8 ECA y mejor en 1 ECA.

Los efectos adversos fueron calambres, escalofríos y gastrointestinales (náuseas, vómitos y/o diarrea), y en todos los casos la intensidad fue leve-moderada. Comparando ambos grupos la frecuencia con misoprostol fue mayor en 4 ECA, y entre similar y mayor en 2 ECA, mientras que fue similar entre ambos grupos en 2 ECA.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1ª Tanto para una primera inserción de un DIU en mujeres nulíparas o que han parido por cesárea, así como para mujeres que a las que se va a reemplazar el DIU antiguo por uno nuevo, hacemos una **recomendación débil en contra**¹ de utilizar misoprostol.

Justificación

Beneficios y riesgos añadidos: Frente a placebo, con misoprostol no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los éxitos de la inserción. El dolor leve-moderado fue igual o mayor con misoprostol, los efectos adversos leves-moderados fueron similares o mayores con misoprostol, y la facilidad para la inserción según los profesionales fue similar entre ambos grupos salvo en un ensayo clínico que la encontró mejor.

Inconvenientes: Recibir o autoadministrarse uno/dos comprimidos en el fondo del saco de la vagina 4 horas antes de la inserción del DIU.

Costes: En España hay comercializada una presentación de misoprostol 4 comprimidos vaginales de 200 mcg, de PVP 23,42 euros, autorizada para Uso Hospitalario.

2ª Para mujeres que buscan una segunda inserción después de no haber tenido éxito una primera, no podemos hacer ninguna recomendación general porque los datos disponibles hasta hoy provienen de un único ensayo clínico con una muestra de 100 mujeres, que ofrece una tasa de éxitos significativamente mejor con misoprostol que con placebo en el análisis por protocolo, pero no en el análisis por intención de tratar. En este ensayo clínico los dolores y efectos adversos son leves-moderados (calambres dolorosos, efectos gastrointestinales y escalofríos), y se informan con más frecuencia con misoprostol que con placebo. No obstante, el ensayo clínico Bahamondes 2015 puede ayudar clínico a tomar una decisión compartida en algún caso particular de dificultad de dilatación del cuello uterino, cuando los efectos adversos derivados de la falta de un DIU se estimen superiores a los esperados con misoprostol, contando con que en caso de fracaso en la inserción puede ofrecerse como segunda línea un método alternativo.

Referencias:

1. Las calculadoras para variables dicotómicas y para variables continuas, con sus instrucciones, están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls
2. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
3. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
4. Li YT, Kuo TC, Kuan LC, Chu YC. Cervical softening with vaginal misoprostol before intrauterine device insertion. Int J Gynaecol Obstet. 2005 Apr;89(1):67.

¹ Una recomendación débil en contra significa que los riesgos añadidos, inconvenientes y costes no son compensados por los beneficios (riesgos evitados). En esta situación una mayoría de pacientes informados no querrían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

5. Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, Parmhed S et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study on the effect of misoprostol on ease of consecutive insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2010 Jun;81(6):481-6.
6. Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2007 Oct;22(10):2647.
7. Edelman AB et al. Effects of prophylactic misoprostol administration prior to intrauterine device insertion in nulliparous women. *Contraception*. 2011 Sep;84(3):234.
8. Dijkhuizen K et al. Vaginal misoprostol prior to insertion of an intrauterine device: an RCT. *Hum Reprod*. 2011 Feb;26(2):323.
9. Ibrahim ZM, Sayed Ahmed WA. Sublingual misoprostol prior to insertion of a T380A intrauterine device in women with no previous vaginal delivery. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013 Aug;18(4):300-8.
10. Swenson C, Turok DK, Ward K, Jacobson JC, Dermish A. Self-administered misoprostol or placebo before intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):341.
11. Lathrop E, Haddad L, McWhorter CP, Goedken P. Self-administration of misoprostol prior to intrauterine device insertion among nulliparous women: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2013 Dec;88(6):725-9.
12. Espey E, Singh RH, Leeman L, Ogburn T et al. Misoprostol for intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;210(3):208.e1-5.
13. Scavuzzi A, Souza AS, Costa AA, Amorim MM. Misoprostol prior to inserting an intrauterine device in nulligravidas: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2118.
14. Bahamondes MV, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Effect of vaginal administration of misoprostol before intrauterine contraceptive insertion following previous insertion failure: a double blind RCT. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1861-6.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.

Tabla 2: Graduación de la validez de la evidencia mediante el sistema GRADE.

	Heikinheimo O. Contraception. 2010;81(6):481-6. (5)	Saav I. Hum Reprod. 2007;22(10):2647. (6)	Edelman AB. Contraception. 2011;84(3):234. (7)	Dijkhuizen K. Hum Reprod. 2011;26(2):323. (8)	Ibrahim ZM. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(4):300-8. (9)	Swenson C. Obstet Gynecol. 2012;120(2 Pt 1):341. (10)	Lathrop E. Contraception. 2013;88(6):725-9. (11)	Espey E. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(3):208.e1-5. (12)	Scavuzzi A. Hum Reprod. 2013;28(8):2118. (13)	Bahamondes MV. Hum Reprod. 2015;30(8):1861-6. (14)
¿Pregunta clara y precisa?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se efectuó una aleatorización correcta?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí, por bloques	Sí, por bloques	Sí	Sí
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Asignación oculta para pacientes e investigadores que hacen el seguimiento?:	Sí	No, Sí (simple ciego)	Sí	Sí	No, Sí (simple ciego)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas?:	Sí (7 vs 3)	Sí (1 vs 0)	Sí (0 vs 0)	34 vs 37	30/130 (23,08%) vs 25/125 (20%)	No, pero puede que fueran 0 y 0	Sí (0 vs 0)	Sí (2 vs 0)	Sí (7 vs 3)	Sí (0 vs 0)
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT	ITT (aunque no lo informan)	ITT (aunque no lo informan)	ITT	ITT y PP
Conflictos de intereses	No mención	No mención	No mención	No mención	Ninguno	Ninguno	No mención	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Financiación:	IndFca Bayer-Schering	Org pública	No mención	Universidad Leiden	No mención	No mención	No mención	Univ Nuevo México	Instituto de Medicina Integral Prof F Figueira.	Org pública + Aleatoriz y Suministr IndFca
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Moderada
Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión										
Los éxitos en la inserción analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	no se informa	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria	buscados como variable secundaria
Validez de la evidencia para los eventos cardiovasculares de esta revisión	No procede	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada

Tabla 3: Esquema PICO de la revisión sistemática de ensayos clínicos con misoprostol vs placebo para inserción de dispositivo intrauterino en nulíparas, multiparas por cesárea, multiparas por vagina, y reemplazo de antiguo DIU por otro nuevo. [Actualizado y consultado hasta fecha 31-may-2016]

Ensayo clínico	Población	Intervención	Control	Éxitos inserción DIU	Facilidad de colocación para el médico	Dolor	Efectos adversos adicionales
Heikinheimo O. Contraception. 2010;81(6):481-6. (5)	89 (43 / 46) mujeres para sustituir antiguo DIU por uno nuevo	400 mcg misoprostol sublingual	placebo sublingual		Similar facilidad, 93% vs 91,3%	Similar dolor severo: 10/43 (23,3%) vs 5/46 (10,9%), p= 0,159	Más efectos adversos moderados: 51% vs 11%, p< 0,001
Saav I. Hum Reprod. 2007;22(10):2647. (6)	79 (39 / 40) nulíparas	400 mcg misoprostol sublingual + diclofenaco	diclofenaco	39/39 (100%) vs 38/40 (95%), p= 0,157	Similar facilidad (dilatación 4 vs 4 mm)	Similar dolor (70 vs 65 mm en VAS), Similar insatisfacción	Más calambres, y similar en náuseas, vómitos, diarrea.
Edelman AB. Contraception. 2011;84(3):234. (7)	35 (17 / 18) nulíparas	400 mcg misoprostol sublingual	placebo sublingual	17/17 (100%) vs 17/18 (94,44%), p= 0,324	Similar facilidad	Similar dolor	Más efectos adversos (náuseas y calambres)
Dijkhuizen K. Hum Reprod. 2011;26(2):323. (8)	95 (49 / 46) nulíparas y 104 (53 / 51) multiparas	400 mcg misoprostol variginal	placebo vaginal	En nulíparas:49/49 (100%) vs 45/46 (97,83%), p= 0,299 En multiparas: 51/53 (96,23%) vs 51/51 (100%), p= 0,161	Similar facilidad	Similar dolor (46 vs 40 mm en VAS)	Más efectos adversos leves (56% vs 42%)
Ibrahim ZM. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013;18(4):300-8. (9)	255 (130 / 125) que habían parido por cesárea	400 mcg misoprostol sublingual + diclofenaco	diclofenaco	128/130 (98,46%) vs 120/125 (96%), p= 0,229. Expulsiones: 2/120 (1,67%) vs 1/117 (0,85%), p= 0,576	120/130 (92,31%) vs 113/125 (90,4%), p=0,558	Similar dolor (70 vs 65 mm en VAS), Similar insatisfacción	Similares efectos adversos, salvo más náuseas
Swenson C. Obstet Gynecol. 2012;120(2 Pt 1):341. (10)	105 (54 / 51) nulíparas	400 mcg misoprostol sublingual o vaginal	placebo sublingual o vaginal	52/54 (96,3%) vs 48/51 (94,12%), p= 0,600. Expulsiones: 2/54 (3,7%) vs 0/51 (0%); p= 0,165	Similar facilidad	Más dolor antes de la inserción. Similar dolor durante y después	
Lathrop E. Contraception. 2013;88(6):725-9. (11)	73 (37 / 36) nulíparas	400 mcg misoprostol sublingual	placebo sublingual	35/37 (94,59%) vs 36/36 (100%), p= 0,157	Similar facilidad	Más dolor antes, durante y después de la inserción.	
Espey E. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(3):208.e1-5. (12)	82 (42 / 40) nulíparas	401 mcg misoprostol sublingual	placebo sublingual	40/42 (95,24%) vs 38/40 (95%), p= 0,960	Similar facilidad	Similar dolor antes y después	Similares efectos adversos: náuseas, vómitos o diarreas.
Scavuzzi A. Hum Reprod. 2013;28(8):2118. (13)	179 (86 / 93) nulíparas	400 mcg misoprostol variginal	placebo vaginal	82/86 (95,35%) vs 90/93 (96,77%), p= 0,623. Fracasos + expulsiones: 7/86 (8,14%) vs 4/93 (4,3%), p= 0,28	Más facilidad: 63/86 (73,26%) vs 42/93 (45,16%), p < 0,01	Menos dolor severo o moderado: 32/86 (37,21%) vs 62/93 (66,67%); p< 0,001. Desagradable a muy desagradable: 29/86 (33,72%) vs 64/93 (68,82%), p< 0,001	Similares efectos adversos: náuseas, vómitos o diarreas.
Bahamondes MV. Hum Reprod. 2015;30(8):1861-6. (14)	100 (55 / 45) mujeres tras un primer intento fallido de 2639	200 mcg misoprostol variginal	placebo vaginal	Por ITT 42/55 (76,36%) vs 26/45 (57,78%), p= 0,0552. Por protocolo 42/48 (87,5%) vs 26/42 (61,9%), p= 0,0066		Más calambres dolorosos	Más efectos adversos (gastrointestinales y escalofríos)

NOTA: La expresión "**Similar**" debe entenderse como "No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de misoprostol y el de placebo". La expresión "**Más**" debe entenderse como "En relación al placebo, el grupo de misoprostol mostró significativamente más...". La expresión "**Menos**" debe entenderse como "En relación al placebo, el grupo de misoprostol mostró significativamente menos...". **Abreviaturas:** PP: análisis por protocolo; ITT: análisis por intención de tratar.