

1.7

MEDICAMENTOS EN HEMORRAGIA POSPARTO

Elkin Alonso Álvarez Zapata

Residente de tercer año

Ginecología y Obstetricia Universidad de Antioquia.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia obstétrica permanece como la causa más común de muerte materna por causa obstétrica directa en el mundo. En un informe emitido por la organización mundial de la salud sobre mortalidad materna, se documentó como la primera causa, representando el 27,3% de las muertes maternas por motivos obstétricos, de las cuales el 19,7% fueron debido a hemorragia postparto (HPP) ⁽¹⁾. Se calcula que cada año fallecen en el mundo 86.000 mujeres por hemorragia postparto, equivalente a aproximadamente 10 muertes maternas cada hora, la gran mayoría de ellas en países en vía de desarrollo ⁽²⁾.

Se han hecho esfuerzos globales por cambiar esta situación y como resultado, en el mundo se ha presentado una reducción ostensible de la razón de mortalidad materna debido a hemorragia postparto, predominantemente en países desarrollados. Por ejemplo, en el Reino Unido esta se ha reducido de 50 muertes maternas por 100.000 nacidos vivos en 1.926 a 11 en 1952 y a 0.56 (IC, 0.29-0.95) entre 2012 y 2014 ^(2,3). En nuestro medio, en Antioquia, también se ha registrado una reducción paulatina de 23,1 muertes maternas debidas a HPP por 100.000 nacidos vivos en el año 2004 a 6.7 muertes en el año 2014 ⁽⁴⁾; sin embargo, la razón de mortalidad materna sigue siendo muy superior a la reportada por el Reino Unido. Por lo tanto, es fundamental reforzar el conocimiento y la habilidad necesarios para realizar el manejo apropiado y oportuno de la hemorragia postparto y de esta manera contribuir a la reducción de muertes maternas evitables.

La hemorragia postparto se define como la pérdida sanguínea que supera los 500 ml en un parto vaginal o 1000 ml en una cesárea. Para fines clínicos, cualquier pérdida sanguínea que tenga el potencial de producir inestabilidad hemodinámica se debe considerar hemorragia postparto ⁽⁵⁾. El grado de compromiso hemodinámico y el cálculo aproximado de la pérdida sanguínea se pueda estimar clínicamente de forma rápida valorando el sensorio, perfusión pulso y presión arterial en la paciente afectada. Se toma el peor parámetro encontrado para la clasificación del choque. Tabla 1.

Pérdida de volumen (%) y mL para una mujer embarazada entre 50-70 kg	Sensorio	Perfusión	Pulso	Presión arterial sistólica	Grado del choque	Cantidad de cristaloides a reponer en la primera hora
10-15% 500-1000 mL	Normal	Normal	60-90	Normal	Compensado	Ninguno
16-25% 1000-1500 mL	Normal y/o agitada	Palidez, frialidad	91-100	80-90	Leve	3000 a 4500 mL
26-35% 1500-2000 mL	Agitada	Palidez, frialidad más sudoración	101-120	70-80	Moderado	4500 a 6000 mL
> 35% 2000-3000 mL	Letárgica, inconciente	Palidez, frialidad más sudoración más llenado capilar > 3 segundos	> 120	< 70	Severo	> 6000 mL

Modificación de Baskett PJF. ABC of major trauma. Management of hypovolemic shock. BMJ 1990;300:1453-7.

Tabla 1. Parámetros para valorar estado de choque y pérdida sanguínea.

La mayoría de las hemorragias postparto se pueden prevenir. Se deben efectuar acciones profilácticas como diagnóstico y manejo oportuno de la anemia durante el control prenatal, consideración de los factores de riesgo para HPP, manejo activo del alumbramiento placentario y vigilancia materna estrecha durante las primeras 2 horas del postparto.

Frente a un episodio de HPP, tras activar "el código rojo", se debe actuar rápida y coordinadamente para realizar las siguientes acciones de manejo:

- Garantizar 2 vías venosas y reposición de volumen con cristaloides según la pérdida sanguínea calculada y la respuesta clínica de la paciente.
- Suministrar oxígeno por Ventury (35 a 50%) o por cánula nasal a 4 l/min.
- Evacuar vejiga y dejar sonda vesical.
- Masaje uterino (fondo uterino) y
- Administrar medicamentos útero-tónicos tan pronto como sea posible:
 1. Oxitocina
 2. Ergometrina, metilergometrina, syntometrina, o misoprostol.
 3. Carbetocina, carboprost⁽⁵⁾.

OXITOCINA

Es el medicamento de primera línea recomendado por la OMS y múltiples guías internacionales basados en la evidencia, tanto para la prevención como para el tratamiento de la HPP.

Es una hormona sintetizada en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, con múltiples funciones fisiológicas: Influye en el trabajo de parto, el parto, el postparto y en la lactancia materna, pero también modula el comportamiento social al incrementar la empatía y la confianza (vínculo afectivo madre-hijo) y juega un papel importante en la excitación sexual y en los orgasmos, tanto femeninos como masculinos⁽⁶⁾.

Actúa sobre el músculo liso del segmento superior del útero causando contracciones rítmicas de tal forma que comprime los vasos sanguíneos entre sus fibras musculares entrecruzadas y controla la hemorragia (6). Fig. 1.

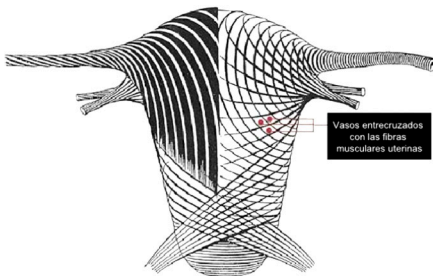


Fig. 1 Distribución de las fibras musculares uterinas.

Aplicada por vía intramuscular, la oxitocina se absorbe rápidamente con un pico de acción entre los 2 a 5 min. y una duración del efecto de 30 a 60 min. Por vía intravenosa ejerce su acción casi inmediatamente dentro del primer minuto, pero dura menos, ya que su vida media es más o menos de 3 minutos. Se metaboliza en el hígado, riñón y en glándulas mamarias por medio de la oxitocinasa.

Profilaxis: se aplican 5 o 10 U intramuscular después del nacimiento del feto o puede aplicarse por vía intravenosa, diluyendo 10 UI en solución salina y pasándola en 1 a 2 horas para evitar hipotensión.

Tratamiento: se diluyen 10 a 40 U de oxitocina en 500 cc de solución salina isotónica (0,9%), y se pasan de 40 a 120 mU/min IV, pudiendo aumentarse hasta 200 mU/min si fuese necesario, sin pasar de 60 U (6 amp.) en 24 horas.

Una forma práctica de uso es diluir 30 U de oxitocina en 500 ml de solución Salina: con esta dilución el número de centímetros cúbicos/h administrados en bomba de infusión equivalen a la cantidad requerida de oxitocina en mU/min. Así, si se quiere aplicar 60 mU/min de oxitocina simplemente se ordenan 60 cc/h de la dilución.

Precauciones con el uso de la oxitocina: la administración intravenosa prolongada con altas dosis y asociado a grandes volúmenes de líquido puede producir intoxicación hídrica asociada a hiponatremia (efecto anti-diurético). Para prevenir esta complicación se debe evitar administrar la oxitocina diluida en dextrosa y mantener bajo volumen de infusión cuando se requieran altas dosis. Tratar de no exceder la dosis máxima de 60 U en 24 horas.

Se debe evitar la administración intravenosa en bolo rápido no diluido, ya que puede producir relajación vascular e hipotensión.

ERGOMETRINA, METILERGOMETRINA

Producen contracción uterina sostenida, tanto en el segmento uterino superior como en el inferior, actuando sobre receptores alfa adrenérgicos miométriales. Después de la inyección intramuscular comienza a actuar en 2-5 min y aunque su vida media es de 30 min, su efecto clínico puede durar hasta 3 horas, lo cual contrasta con el efecto corto de la oxitocina. Su metabolismo es hepático.

Sus principales efectos secundarios son: náuseas, vómito, mareos e hipertensión, los cuales son mucho más marcados cuando se utiliza el medicamento por vía intravenosa (7).

Se utilizan solo si no hay oxitocina disponible o si el sangrado persiste a pesar del tratamiento con esta. La dosis varía entre 0,2 y 0,5 mg IM o IV lento, aunque se prefiere la vía IM. Puede repetirse la dosis cada 2-4 horas si es necesario, sin pasar de 1 mg en 24 horas.

Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión, preeclampsia, cardiopatía y enfermedad vascular periférica, al igual que administrarla concomitantemente con antiretrovirales como efavirenz, delavirdine e inhibidores de proteasa.

Desde el punto de vista de la evidencia, no hay duda de la pertinencia del uso de oxitocina para la prevención de la HPP y de la necesidad de uterotónicos terapéuticos adicionales, según una revisión de Cochrane (8). Además, se comparó su uso con los derivados del cornezuelo de Centeno (ergometrina y metilergometrina), demostrando la superioridad de la oxitocina para prevenir la HPP mayor a 500 ml (RR: 0,76; IC 95%: 0,61-0,94) con menos efectos secundarios.

Respecto al uso de la Syntometrina (combinación de oxitocina 5UI + ergometrina 0,5 mg), según la evidencia, esta se ha asociado a una pequeña reducción del riesgo de HPP mayor a 500 ml en comparación con la oxitocina sola (OR: 0,82; IC 95%: 0,75-0,95), pero con más efectos secundarios derivados de la ergometrina, por lo cual no se justifica su empleo (9).

MISOPROSTOL

Es un análogo sintético de la prostaglandina E1, el cual se encuentra en tabletas de 200 µg principalmente. Puede

administrarse por vía oral, sublingual, rectal o vaginal. Se absorbe más rápidamente por vía sublingual y oral, obteniendo concentraciones plasmáticas más altas y más tempranas (aproximadamente a los 20 min.) que por vía vaginal o rectal.

Su biodisponibilidad se disminuye cuando se administra con alimentos o antiácidos y tiene metabolismo principalmente hepático. Tiene 3 ventajas principales que lo harían el medicamento ideal: estabilidad a temperatura ambiente, larga vida útil y bajo costo. Sin embargo, no se ha demostrado superioridad funcional frente a otros uterotónicos.

La dosis actualmente recomendada para el manejo de HPP es 600 µg por vía oral u 800 µg por vía sublingual, solo cuando no están disponibles otros uterotónicos. Los efectos secundarios más comunes son: escalofrío, diarrea, fiebre y dolor abdominal; otros menos comunes incluyen: cefalea, náuseas, calambres abdominales y flatulencias. Dependen de la dosis, generalmente cuando se administran más de 400 µg ⁽¹¹⁾.

En una revisión sistemática de Cochrane se demostró que el misoprostol es efectivo disminuyendo la HPP severa al compararlo con placebo (RR: 0,66; IC 95% 0,45 – 0,98), pero se asoció con mayor riesgo de HPP severa (RR: 1,33 IC 95% 1,16 – 1,52) y de uso de uterotónicos adicionales cuando se comparó con los uterotónicos inyectables convencionales⁽¹¹⁾. También se demostró que administrarlo adicionalmente a otros uterotónicos que funcionan, no tiene beneficio ⁽¹²⁾. Por lo tanto el misoprostol es útil para profilaxis y manejo de la HPP solo en escenarios en donde no se cuenta con uterotónicos inyectables (oxitocina, metilergometrina).

CARBETOCINA

Es un análogo sintético de la oxitocina (fig.2) que se une a sus mismos receptores con una afinidad similar e igual mecanismo de acción. Su actividad uterotónica es 4 a 10 veces más larga que la de la oxitocina, evitando la necesidad de infusión continua.

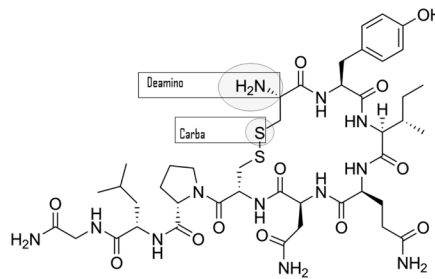


Figura 2. Estructura molecular de la carbetocina.

La vida media es aproximadamente de 40 min después de inyección intravenosa. La dosis recomendada actualmente es de 100 µg por vía IM o IV en bolo lento (> 1 min.). El inicio de acción por ambas vías es aproximadamente a los 2 min, pero por vía intramuscular la acción del medicamento es 2 veces más larga que por la IV (en promedio 2 horas).

Los efectos secundarios y su frecuencia son similares a los de la oxitocina: los más frecuentes son dolor abdominal, náuseas, sensación de calor, cefalea y temblores que se presentan entre el 10 y un poco más del 20% de los casos. Con menos frecuencia las pacientes pueden referir prurito, sensación de disnea, vómito, sabor metálico, sudoración y mareo ⁽¹³⁾.

Según la evidencia derivada de una revisión sistemática de Cochrane, la carbetocina en comparación con la oxitocina reduce la necesidad de uterotónicos terapéuticos (RR: 0,62; IC 95%: 0,44 - 0,88) y de masaje uterino uterino (RR: 0,54; IC 95%: 0,37 - 0,79) usada en pacientes sometidas a cesárea para el manejo activo del tercer estadio del trabajo de parto, con un perfil de efectos secundarios similares.

En las mujeres con parto vaginal se notó también una reducción en la necesidad de masaje uterino (RR: 0,70; IC 95% 0,51 to 0,94). Sin embargo, la carbetocina no demostró ser mejor que la oxitocina en la prevención de la HPP (14). Además, es mucho más costosa y se debe conservar refrigerada permanentemente entre 2 a 8 °C, lo cual limita su uso en países en vía de desarrollo.

Bibliografía.

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, Gülmezoglu A, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014
2. Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *BJOG* 2015.
3. Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ (Eds.) Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme. MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Surveillance of maternal deaths in the UK 2012–14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–14. December 2016.
4. Gobernación de Antioquia. Secretaría de Salud y Protección Social de Antioquia. Vigilancia de la mortalidad materna. Contratos interadministrativos Universidad de Antioquia-Secretaría de Salud Y protección Social de Antioquia 2013SS160957 y 2013SS160945. Informes técnicos.
5. FIGO Guidelines: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage in Low-Resource Settings. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage. 2nd Edition.
6. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the myometrium. *Journal of Neuroendocrinology*, 2014
7. Unterscheider J, Breathnach F. And Geary M. Standard Medical Therapy for Postpartum Hemorrhage. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage 2nd Edition. chapter 43.
8. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2013 Oct 30.
9. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2004.
10. Bellad M, Goudar S. Misoprostol: Theory and Practice . A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage 2nd Edition. chapter 32
11. Tunçalp O, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage *Cochrane Database Systematic Review* , 2012.
12. Mousa HA et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.
13. Cordovani D, Carvalho J. C. A, Boucher M, Farine D. Carbetocin for the Prevention of Postpartum Hemorrhage A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage 2nd Edition. chapter 44.
14. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Systematic Review.* 2012.