

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uterotónicos en Obstetricia. Revisión y puesta al día

Daniela Cecilia Burky Arancibia¹, Valeria Fernanda Puebla Ríos¹,
Beatriz Guendelman Hales², Tiare de la Puente Bernácer³, José Lattus Olmos⁴.

RESUMEN

La hemorragia posparto (HPP) es una de las principales y más importantes emergencias obstétricas, siendo una de las causas de mortalidad materna en el mundo e ingreso a unidades de cuidados intensivos de pacientes embarazadas y púerperas recientes¹. En los casos extremos es causa de muerte materna, el fallecimiento de la mujer durante el embarazo, parto o puerperio, por causas propias de la gestación o agravadas por ésta, excluidas las causas accidentales e incidentales^{2,3}. En ocasiones, si bien es posible realizar una histerectomía obstétrica (HO) y solucionar el problema hemorrágico materno, se plantea la disyuntiva que con las acciones que determinan la HO, la mujer termina con su fertilidad en ese acto quirúrgico, especialmente cuando esta complicación ocurre en el primer parto. Algunos tratamientos quirúrgicos como la ligadura de las arterias uterinas y las hipogástricas, exigen capacitación del operador, lo que no siempre se cumplen en los servicios de salud, específicamente en los turnos de residencia en que la mayor parte de los residentes, que en la actualidad en su mayoría son jóvenes gineco obstetras, no ha tenido la experiencia necesaria y suficiente para resolver estos casos de gravedad. El objetivo de esta comunicación es revisar aquellos elementos que ayudan en el manejo de la HPP, específicamente los uterotónicos.

Palabras claves: Hemorragia obstétrica, mortalidad materna, uterotónicos.

SUMMARY

Postpartum hemorrhage (PPH) is one of the main and most important obstetric emergencies, being one of the causes of maternal mortality in the world and admission to intensive care units of pregnant and recent puerperal patients. In extreme cases it is a cause of maternal death, the death of the woman during pregnancy, childbirth or puerperium, due to causes of pregnancy or aggravated by pregnancy, excluding accidental and incidental causes. Occasionally, although it is possible to per-

¹ Becarias de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Chile, Facultad de Medicina sede Oriente-Peñalolén.

² Médico-Cirujano en Capacitación, Área Oriente-Peñalolén, Universidad de Chile.

³ Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Sede Oriente Peñalolén.

⁴ Ginecólogo Obstetra. Profesor Asociado y Director del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Área Oriente-Peñalolén. Servicio y Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Santiago Oriente, Dr. Luis Tisné Brousse.

Correspondencia a: dani.burky@gmail.com

Recibido el 20 septiembre 2017. Aceptado el 09 de noviembre 2017.

form an obstetric hysterectomy (HO) and solve the maternal hemorrhagic problem, the dilemma arises that with the actions that determine HO, the woman ends with her fertility in that surgical act, especially when this complication occurs in the first delivery. Some surgical treatments, such as ligation of the uterine and hypogastric arteries, require operator training, which is not always the case in health services, specifically in the residency shifts in which most of the residents, currently they are mostly young gynecologists obstetricians, has not had the necessary and sufficient experience to resolve these cases of seriousness. The objective of this communication is to review those elements that help in the management of PPH, specifically uterotonic.

Key words: Obstetric hemorrhage, maternal mortality, uterotonic.

DESARROLLO

La hemorragia posparto (HPP) es una de las principales y más importantes emergencias obstétricas, siendo una de las causas de mortalidad materna en el mundo e ingreso a unidades de cuidados intensivos de pacientes embarazadas y púerperas recientes¹. En los casos extremos es causa de muerte materna (MM), uno de los índices relevantes de indicadores de salud en la población y reflejo de la atención obstétrica en el país. Es la HPP una de las causales que provoca el fallecimiento de la mujer durante el embarazo, parto o puerperio, como consecuencia propia de la gestación o agravada por esta, excluidas las causas accidentales e incidentales^{2,3}. En ocasiones, si bien es posible realizar una histerectomía obstétrica (HO) y solucionar el problema hemorrágico materno, se plantea la disyuntiva que con las acciones que determinan la HO, la mujer termina con su fertilidad en ese acto quirúrgico, especialmente cuando esta complicación ocurre en el primer parto. Algunos tratamientos quirúrgicos como la ligadura de las arterias uterinas y las hipogástricas, y otras como B-Lynch o la inserción del balón de Bakri, exigen capacitación del operador, lo que no

siempre se cumple en los servicios de salud, específicamente en los turnos de residencia en que la mayor parte de los residentes, que en la actualidad en su mayoría son jóvenes gineco obstetras, quienes no han tenido la experiencia necesaria y suficiente para resolver estos casos de gravedad^{4,5}. El objetivo de esta comunicación es revisar aquellos elementos que ayudan en el manejo de la HPP, específicamente los uterotónicos.

La razón de mortalidad materna (RMM) se expresó como el número de muertes maternas por 100.000 nacidos vivos (nv). La Tabla 1 muestra la relación de la edad y las principales causas de muerte materna en Chile.

Entre los indicadores básicos de salud en Chile (IBS), está definida la razón entre el número de defunciones maternas ocurridas en un área geográfica y en un periodo de tiempo determinado, por cada cien mil nacidos vivos. La defunción materna corresponde a la muerte de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales. (Ministerio de Salud DEIS. 2014).

Tabla 1. Razón de mortalidad materna (x 100.000 nv) según rangos de edad de las principales causas de muerte materna, Chile 2000-2009²

Edad (años)	Enfermedades concurrentes (n: 115)	Hipertensión arterial (n: 105)	Aborto (n: 38)	Embolia obstétrica (n: 21)	Hemorragia posparto (n: 20)	Embarazo ectópico (n: 20)	Sepsis puerperal (n: 16)
< 15	—	9,83	—	—	—	—	—
15-19	2,69	4,03	1,61	0,54	0,27	—	0,27
20-24	4,65	3,04	0,36	0,54	0,36	0,36	0,36
25-29	2,78	4,17	2,43	0,52	0,69	0,69	0,87
30-34	4,19	3,79	0,80	0,80	1,00	1,40	0,80
35-39	7,08	7,76	3,37	2,70	1,35	2,36	1,01
≥ 40	24,90	7,11	2,37	1,19	4,74	—	1,19

Hoy en día se estima que la tasa de mortalidad por HPP varía entre 30%-50%¹. Dentro de la etiología más frecuente, en 70% de los casos, se encuentra la atonía o inercia uterina, seguido por trauma (19%), retención de restos placentarios y placentación anormal (10%) y coagulopatías (1%)³.

En nuestro país, entre los años 2000 y 2009, la HPP ocupó el quinto lugar como causa de muerte materna, con una razón de 0,8 por cada 100.000 nacidos vivos^{1,2}.

La Tabla 2 y Tabla 3, muestran las causas de muerte materna, que se registran según la décima revisión del Código Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción (CIE 10).

Los factores de riesgo (FR) para presentar esta complicación se pueden agrupar en cuatro grupos principalmente: relacionados con el manejo obstétrico, las condiciones obstétricas, comorbilidades maternas y

Tabla 2. Muertes maternas en Chile según causa (CIE) 2000-2009



Tabla 3. Muertes maternas según causas (CIE 10), Chile 2000-2009

Código	Causas	n
O30-O48	Atención materna relacionada con el feto y la cavidad amniótica y con posibles problemas del parto	14
O41	Otros trastornos del líquido amniótico y de las membranas	7
O44	Placenta previa	6
O45	Desprendimiento prematuro de la placenta (abruptio placentae)	1
O60-O75	Complicaciones del trabajo de parto y del parto	49
O62	Anormalidades de la dinámica del trabajo de parto	10
O66	Otras obstrucciones del trabajo de parto	1
O67	Trabajo de parto y parto complicados por hemorragia intraparto, no clasificados en otra parte	1
O71	Otro trauma obstétrico	5
O72	Hemorragia puerperal	20
O75	Otras complicaciones del trabajo de parto y del parto; no clasificadas en otra parte	12
O80-O84	Parto	2
O82	Parto único por cesárea	2
O85-O92	Complicaciones principalmente relacionadas con el puerperio	48
O85	Sepsis puerperal	16
O86	Otras infecciones puerperales	2
O87	Complicaciones venosas en el puerperio	3
O88	Embolia obstétrica	21
O89	Complicaciones de la anestesia durante el puerperio	2
O90	Complicaciones del puerperio, no clasificadas en otra parte	4
O94-O99	Otras afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte	133
O95	Muerte obstétrica de causa no especificada	5
O96	Muerte materna debida a cualquier causa obstétrica que ocurre después de los 42 días pero antes de 1 año del parto	3
O98	Enfermedades maternas infecciosas y parasitarias clasificables en otra parte pero que complican el embarazo, el parto y el puerperio	10
O99	Otras enfermedades maternas clasificables en otra parte, pero que complican el embarazo, parto y el puerperio	115
O00-O99	Total	431

otros. A continuación, en la Tabla 4, se presentan los FR más frecuentemente asociados a esta patología.

Dado lo planteado anteriormente, consideramos que un diagnóstico oportuno, un buen uso de los recursos, como los equipos multidisciplinares y un manejo adecuado son fundamentales para prevenir la muerte en estas pacientes, es por esto que a continuación, se presenta una revisión bibliográfica respecto a los principales fármacos uterotónicos que tenemos a disposición para el manejo de esta complicación obstétrica. En esta revisión nos referiremos principalmente al uso de oxitocina, carbocitina, ergotamina, metilergonovina y misoprostol.

1. OXITOCINA

La oxitocina es una hormona neurohipofisiaria, secretada en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, almacenada en el lóbulo posterior de la glándula pituitaria⁶. Su producción se origina principalmente a nivel hipotalámico, pero también se puede encontrar en tejidos periféricos como la retina, médula suprarrenal, timo, adipocitos pancreáticos, placenta, amnios, cuerpo lúteo, testículos y corazón⁶.

Sus principales efectos son la contracción uterina y la secreción de la glándula mamaria.

La Figura 1, nos muestra la contracción uterina, especificada en la contracción miométrial y sus pasos bioquímicos bajo efecto de la oxitocina.

Representación esquemática del mecanismo de señalización de oxitocina mediado por su receptor, en la contractilidad miométrial.

Tabla 4. Factores de riesgo en la HPP

Manejo Obstétrico	Cesárea
	Inducción trabajo de parto Trabajo de parto prolongado
Condiciones Obstétricas	Gestación múltiple Macrosomía PHA Alta paridad Trabajo de parto precipitado Corioamionitis
Comorbilidades Maternas	Edad materna avanzada Mioma o masa intrauterinas
Otros	Drugs tocolíticas Alta concentración de agentes halogenados

Paso 1 (Step I): muestra el receptor de oxitocina inactivo y la subunidad G-alfa de la proteína G en su estado inactivo, unido a GDP con alta afinidad por la subunidad G beta y gamma.

Paso 2 y 3 (Step II y III): muestra la unión de la oxitocina a su receptor y la activación de la proteína G, que libera GDP de la G-alfa, permitiéndole unirse a GTP. GTP unido a G-alfa (GTP-Ga) tiene una menor afinidad hacia G-beta y gamma lo que lleva a una disociación de G-alfa de G-beta y gamma.

El complejo del receptor de proteína G activado da señales para la activación de fosfolipasa C (PLC). El nivel de fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2) en la célula, es regulado por un balance entre la actividad hidrolítica de PLC y su síntesis por fosfatidilinositol kinasa.

La activación de PLC resulta en la escisión de PIP2 en inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3) y diacilglicerol (DAG). InsP3 estimula la liberación de calcio desde

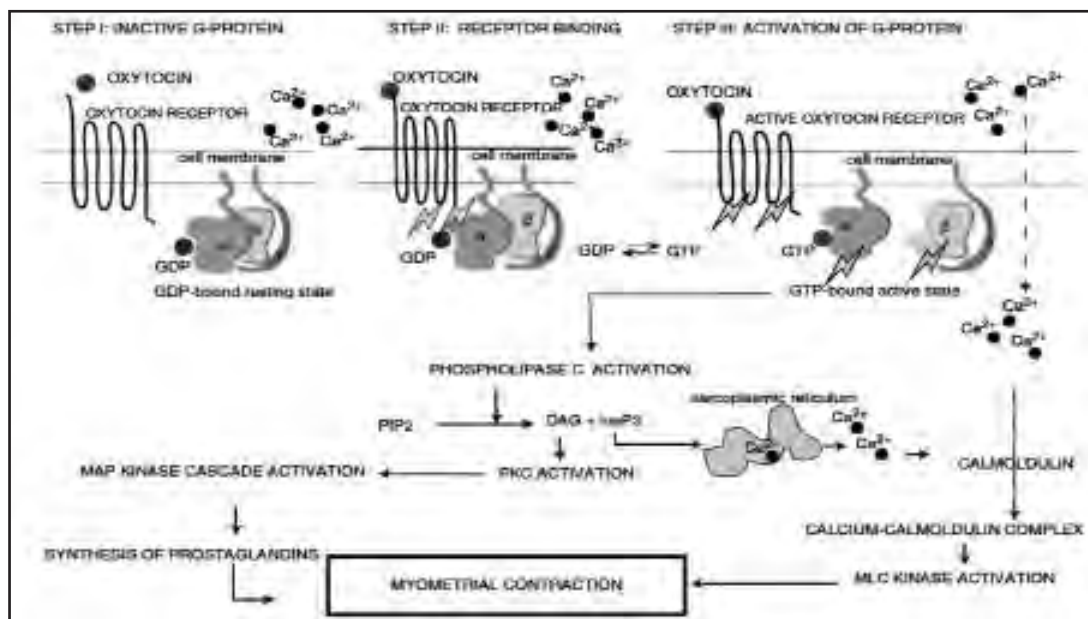


Figura 1. Mecanismo de acción de la oxitocina.

los pools intracelulares (retículo sarcoplásmico), lo que conduce a la modulación de los canales de calcio voltaje dependientes en la membrana celular, aumentando la afluencia de calcio.

El calcio forma un complejo con calmodulina activando adicionalmente la kinasa de la cadena liviana de miosina (MLC), la que fosforila a MLC.

De forma paralela, DAG activa la proteína kinasa C (PKC), lo que aumenta la fosforilación de receptores río abajo como MAP kinasa, estimulando la síntesis de prostaglandinas. Juntos, estos eventos provocan la contracción miométrial.

Respecto a su vía de administración, se recomienda administrar por vía endovenosa, intramuscular o intranasal, y evitar la vía oral ya que se produce inactivación del fármaco a nivel del gastrointestinal⁷.

La Figura 2 muestra la comparación entre las vías de administración y la duración del efecto de oxitocina.

La cantidad de oxitocina requerida para establecer un tono uterino adecuado en mujeres de bajo riesgo, sin anestesia y que son sometidas a cesárea electiva, ha demostrado ser significativamente más baja que la dosis comúnmente utilizada de 5 IU⁶. En la Tabla 5 se puede observar que, en esta población de pacientes, Carvalho et al demostraron que la dosis mínima efectiva de oxitocina (ED 90) administrada en bolo endovenoso, necesario para obtener un tono uterino adecuado, era de 0,35 UI (IC del 95%, 0,18-0,52 UI). Butwick et al, en un ensayo controlado aleatorizado, donde se utilizaron diferentes dosis de oxitocina, las cuales variaban entre 0 y 5 UI, se observó una alta prevalencia de tono uterino adecuado con dosis de oxitocina entre 0,5 y 3 UI. Debido a que la dosificación de oxitocina en bolo endovenoso pareciera dar como resultado una mayor cantidad de efectos adversos, se estudió también la administración por infusión⁶. George et al, demostraron que la dosis

Vía Administración	Inicio de acción (minutos)	Duración del efecto (minutos)
Endovenosa	1-2	3-12
Intramuscular	2-4	30-60

Figura 2. Vías de administración de la oxitocina.

Tabla 5. Estudios clínicos en cesáreas electivas

Autor	N° de pacientes	Diseño del estudio	Resultado primario	Masaje uterino
Sarna 1997	40	5, 10, 15 o 20 UI a 1UI/min ²	No hubo diferencia en el tono uterino a los 5, 10, 15 o 20min	??
Carvalho 2004	40	Sesgo establecido de mayor a menor: bolo de infusión lenta a 0.5 UI/55	ED ₉₀ =0.35 UI	No
Sartain 2008	80	2 o 5 UI por 5-10s	Cambio en la frecuencia cardíaca entre 24 y 32 lpm	??
George 2010	40	Sesgo establecido de mayor a menor: infusión	ED ₉₀ =0.29 UI min ⁻¹	Si fuese necesario a partir del minuto 3.
Butwick 2010	75	0, 0.5, 1, 3 y 5 UI en 15s	Sin diferencia significativa en el tono uterino en el minuto 2	Si

UI= Unidad Internacional
Lpm= Latidos por minuto

Tabla 6. Estudios clínicos en cesárea durante trabajo de parto

Autor	N° de pacientes	Diseño de estudio	de	Resultado primario	Masaje uterino
Munn ²⁰⁰¹	321	Infusión de 0.33 vs 2.7 UI min ⁻¹ en mujeres en trabajo de parto	de	39 vs 19% se requiere uso de uterotónico adicional	Si
Balki ²⁰⁰⁶	30	Sesgo establecido de mayor a menor: a 0.5 UI/5s en mujeres en trabajo de parto detenido, aumento de dosis de oxitocina y analgesia epidural	de	ED ₉₀ = 2.99 UI	Si fuese necesario a partir del minuto 3

UI= Unidad Internacional

de infusión (ED 90) para prevenir la atonía uterina y la hemorragia posparto en mujeres que no se encontraban en trabajo de parto y que fueron sometidas a cesárea electiva, era de 0,29 UI/min (IC 95%, 0.15-0.43 UI/min), lo que se correlacionó con una dosis de oxitocina 15 UI en 1 L de suero durante un período de 1 hora. En estos 3 estudios se observó que el uso de menores dosis de oxitocina daba como resultado una pérdida de sangre estimada similar durante la cesárea en comparación con dosis históricamente más altas². Sarna et al realizaron un estudio controlado randomizado donde se señala que la administración de dosis de oxitocina >5 UI, incluyendo dosis de hasta 20 UI, no otorga mejoría en el tono uterino o en reducir la pérdida de sangre⁶.

Balki et al (Tabla 6), observaron que en mujeres que se encontraban bajo inducción con oxitocina, la dosis para producir contracciones uterinas adecuadas durante la cesárea, era 9 veces mayor (ED 90 =2.99IU; IC 95%, 2.32-3.67 UI) que la dosis utilizada en mujeres que no se encontraban en trabajo de parto. Además, a pesar de la utilización de una mayor dosis de oxitocina, la pérdida de sangre fue casi el doble que en las mujeres que no se encontraban en trabajo de parto (716 ml versus 487 ml). Por el contrario, Munn et al no encontraron ninguna diferencia con respecto a la cantidad de pérdida de sangre en mujeres en trabajo de parto que se sometieron a cesárea con dosis bajas de oxitocina (10 UI) versus dosis

altas (80 UI), sin embargo, sí se observó que la necesidad de utilizar uterotónicos adicionales fue mayor en el grupo que recibió bajas dosis de oxitocina, en mujeres con trabajo de parto detenido y con diagnóstico de corioamnionitis intraparto⁶.

En conclusión, dosis bajas de oxitocina (<5 IU) son efectivas para lograr un tono uterino adecuado luego del parto por cesárea⁶.

Los principales efectos adversos que pueden ser identificados luego de la administración del fármaco son hipotensión, logrando una disminución en 27 mmHg de la presión arterial media (PAM) luego de la infusión de un bolo endovenoso de 5 UI; taquicardia, con un aumento promedio de 17 latidos por minuto posterior a un bolo de 5 UI; isquemia miocárdica con cambios identificables en el segmento ST del electrocardiograma posterior a administración de un bolo de 10 UI, asociado a dolor precordial, náuseas, vómitos y efectos antidiuréticos⁷.

Es importante mencionar el fenómeno conocido como *down regulation* o desensibilización a la oxitocina, que ocurre posterior a la exposición de infusiones del fármaco y calcio en miocitos. El inicio de la desensibilización se produce a las 3 horas, con 50% de receptores desensibilizados a las 4,2 horas, completándose totalmente a las 6 horas. Para esto se utilizó la medición de las concentraciones de ARN mensajero que codifica para el receptor de oxitocina⁶.

En mujeres sometidas a cesárea luego de trabajos de parto espontáneos o inducidos de más de 10 horas de duración, los niveles de ARN mensajero para el receptor de oxitocina disminuyeron en 60 y 300 veces, respectivamente, en comparación con las mujeres que no se encontraban en trabajo de parto⁶.

Un aumento en la duración y dosis de exposición a la oxitocina durante el trabajo de parto, da como resultado una disminución de los receptores de oxitocina. Estos hallazgos indican que en mujeres que han recibido inducción oxitócica durante el trabajo de parto se producirá el fenómeno de desensibilización del receptor de oxitocina de manera dosis-dependiente y según la duración de la infusión del fármaco. El *down regulation* del receptor de oxitocina no afecta a otros agentes uterotónicos que funcionan a través de un mecanismo diferente⁶.

“La Regla de los Tres” es un protocolo para la administración de oxitocina y agentes uterotónicos durante el parto por cesárea basándose en la farmacocinética, farmacodinamia y respuesta clínica a la oxitocina. Las reglas establecidas fueron las siguientes^{6,7}, Figura 3, describe esta regla.

1. Administrar 3 UI de oxitocina ev en bolo durante 30 segundos.
2. Esperar 3 minutos antes de administrar una dosis adicional.
3. Considerar 3 dosis en total (dosis inicial + 2 de rescate).
4. Mantener una infusión a 3 UI/ hora.

5. Considerar otras 3 opciones farmacológicas en caso de ser inefectivas las 3 dosis anteriores.

Se recomienda tomar las siguientes medidas de precaución frente a la utilización de oxitocina posterior al parto por cesárea:

- a. La oxitocina no debe administrarse como un bolo ev de infusión rápida (por ejemplo, <15 segundos).
- b. Una infusión inicial de oxitocina debe ser seguida por una infusión de mantención.
- c. Las dosis iniciales y de infusión más altas de oxitocina no ofrecen ningún beneficio clínico, pueden causar más efectos adversos, y deben ser evitadas.
- d. Si la oxitocina no produce contracciones uterinas efectivas, se puede utilizar otros agentes uterotónicos que actúan a través de diferentes vías (por ejemplo, metilergonovina maleato 0,2 mg intramuscular o endovenosa en infusión lenta durante 1 minuto diluido en 10 mL (contraindicación relativa: hipertensión); carboprost trometamina 0,25 mg por vía intramuscular o intramiocárdica (contraindicación relativa: asma o disfunción respiratoria) o misoprostol 800 a 1.000 µg rectal o 600 µg bucal).
- e. El uso de oxitocina en pacientes con hipovolemia, preeclampsia y con comorbilidades cardíacas o pulmonares, deben ser monitoreadas de cerca por eventuales cambios hemodinámicos y respiratorios.
- f. Los vasopresores y los medicamentos de reanimación deben estar disponibles cuando se administra oxitocina.

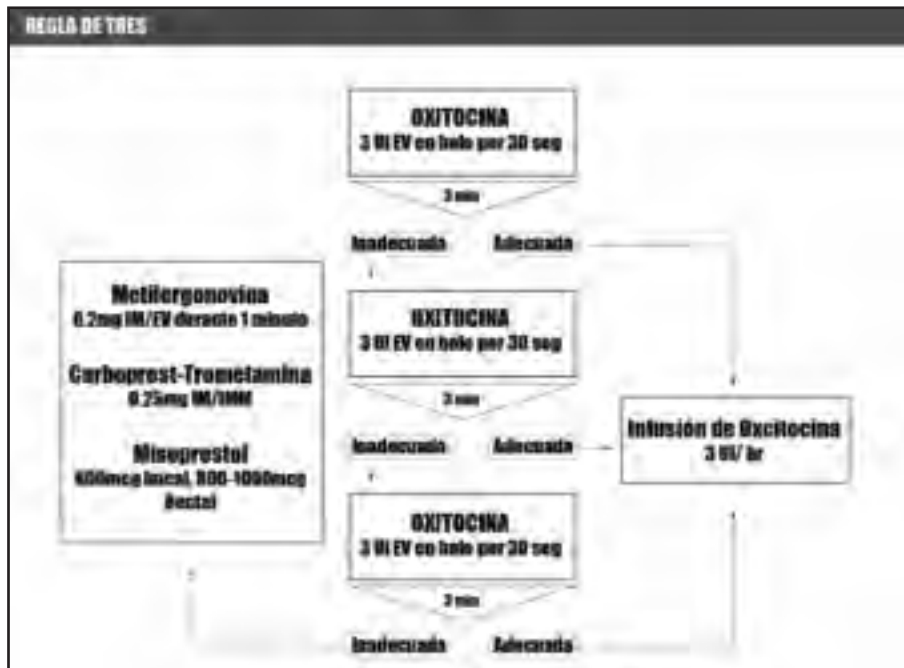


Figura 3. La regla de tres. Algoritmo para uso de agentes uterotónicos

Tabla 7. Estudio randomizado, doble-ciego de el algoritmo "Regla de Tres" v/s infusión continua de oxitocina durante trabajo de parto de cesárea electiva.

Resultados Primarios y secundarios			
	Grupo de regla de tres	Tratamiento estándar	Valor P
Dosis Oxitocina (IU)	4.0±0.9	8.4±4.8	0.0001
Enrojecimiento	3(10)	7(23)	0.30
Nausea / vómitos	7(23)	6(20)	1.00
Cambios al electrocardiograma	2(7)	3(10)	1.00
Todos los efectos secundarios	11(37)	14(47)	0.77
Perdida sangre(ml)	711±124	728±141	0.62
Delta de hematocrito	5.0 ±2.4	4.5±2.4	0.57
Tono uterino			
Adecuado a los 3 min	27(90)	26(87)	1.00
Adecuado a los 6 min	30(100)	27(90)	0.20
Adecuado a los 9 min	30(100)	30(100)	1.00
Adecuado a los 12 min	30(100)	30(100)	1.00

	Grupo regla de tres	Grupo estándar	Diferencia(IC 95%)	Valor P
VAS a los 3 min	7.5	7.7	0.2±0.35(-0.5 a 0.9)	0.6
VAS a los 6 min	8.2	8.1	-0.1±0.30(-0.7 a 0.5)	0.8
VAS a los 9 min	8.3(n=29)	8.1	-0.1±0.29(-0.7 a 0.4)	0.6
VAS a los 12 min	8.5(n=23)	8.3(n=26)	-0.2±0.28(-0.7 a 0.4)	0.5

VAS: puntaje de evaluación verbal

La Tabla 7, muestra el estudio y ensayo aleatorizado, doble ciego de un algoritmo de la "regla de tres" versus infusión continua de oxitocina durante la cesárea electiva. Estudio realizado en el Servicio de Anestesiología y Perioperatorio del Hospital de Brigham, Escuela de Medicina de Harvard, Boston Massachusetts. Los autores resumen su experiencia en el siguiente texto: "La administración de agentes uterotónicos durante el parto por cesárea es muy variable. Los autores plantearon la hipótesis que un algoritmo de "regla de tres", que incluye oxitocina 3 UI, evaluaciones del tono uterino cronometrado y un enfoque sistemático de los agentes uterotónicos alternativos, reducirían la dosis de oxitocina necesaria para obtener un tono uterino adecuado.

Sesenta mujeres sometidas a parto por cesárea electiva se asignaron al azar para recibir un bolo de dosis baja o una infusión continua de oxitocina. Para los participantes ciegos, el grupo de regla recibió simultáneamente oxitocina intravenosa (3 UI/3 ml) y una infusión "abierto" de solución salina normal al 0,9% (500 ml); el grupo de atención estándar recibió solución salina normal al 0,9% por vía intravenosa (3 ml) y una infusión "abierto de par en par" de oxitocina (30 UI en solución salina normal al 0,9%/500 ml). El tono uterino se evaluó a los 3, 6, 9 y 12 minutos, y si era inadecuado, se administraron agentes uterotónicos adicionales. Se registraron el tono

uterino, la dosis total y el momento del uso del agente uterotónico, la hemodinámica materna, los efectos secundarios y la pérdida de sangre.

Se logró un tono uterino adecuado con dosis menores de oxitocina en la regla versus el grupo de atención estándar (media, 4,0 vs 8,4 UI; estimación puntual de la diferencia, 4,4 ± 1,0 UI; IC del 95%, 2,60 a 6,15; P <0,0001). No se requirió oxitocina o agentes uterotónicos alternativos en ninguno de los grupos después de 6 minutos. No se observaron diferencias en el tono uterino, la hemodinámica materna, los efectos secundarios o la pérdida de sangre.

Como conclusión la siguiente: Un algoritmo de "regla de tres" que usa oxitocina 3 UI da como resultado dosis menores de oxitocina en comparación con la oxitocina de infusión continua en mujeres sometidas a cesárea electiva".

2. CARBETOCINA

Es un octapéptido sintético análogo de oxitocina de larga duración. Se une a receptores de oxitocina a nivel del miometrio generando contracciones rítmicas, aumentando la frecuencia de contracciones preexistentes y aumentando el tono uterino⁷.

En la Figura 4 se comparan la vía de administración, su inicio de acción y duración del efecto en el uso de carbetocina.

En comparación con la oxitocina, la carbetocina presenta menor necesidad de uso de otro uterotónico terapéutico (RR 0,62). Estos resultados son estadísticamente significativos en cesárea, sin embargo, no se observan en partos vaginales. Se ha visto que se reduce la necesidad de masaje uterino, tanto en cesárea (RR 0,54) como en partos vaginales (RR 0,70). No se ha demostrado diferencia estadística en cuanto a presentación de hemorragia posparto y efectos adversos⁹.

La SGOC recomienda su uso rutinario en lugar de una infusión continua de oxitocina en cesáreas electivas para prevención de HPP⁸.

Por otro lado, al comparar el uso de syntometrina (oxitocina 5 UI + ergometrina 0,5 mg), con carbetocina, se demostró que no hay diferencias en el requerimiento de otro uterotónico, que produce menor pérdida de sangre en promedio (48,84 ml) y menor riesgo de efectos adversos (náuseas, vómitos, temblor, sudor, dolor abdominal y menor alza de presión arterial a los 30-60 min posparto con un RR de 0,07⁹). Una dosis única intravenosa de 100 microgramos de carbetocina administrada tras la extracción del feto es suficiente para mantener la contracción uterina adecuada que previene la atonía uterina y el sangrado excesivo, comparable con una infusión de oxitocina durante varias horas.

3. ERGOMETRINA Y METILERGONOVINA (ALCALOIDES ERGOT)

Los alcaloides "ergot", producen aumento del tono uterino induciendo contracciones rítmicas y tetania del miometrio. Son estimuladores de receptores α -adrenérgicos

y serotoninérgicos 5 HT e inhibidores de la liberación de óxido nítrico, lo que lleva a un aumento de la presión venosa central y arterial¹⁰.

En la Figura 5 se comparan la vía de administración, su inicio de acción y duración del efecto en el uso de alcaloides ergot.

Sus principales efectos adversos a nivel materno son hipertensión arterial, vasoespasmo, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, encefalopatía hipertensiva e incluso muerte materna. En neonatos se incluyen apnea y convulsiones¹⁰.

La Tabla 8 muestra una comparación de las recomendaciones para el uso de alcaloides ergot en el manejo de la HPP.

4. MISOPROSTOL

En obstetricia, el uso de este análogo de prostaglandina es considerado "off label"¹². No ha demostrado ser tan buen uterotónico, por lo que su uso no está recomendado como tratamiento de primera línea cuando hay otros uterotónicos disponibles. A diferencia de otras prostaglandinas, el misoprostol es un fármaco que es de fácil almacenamiento (es estable a temperatura ambiente), es de bajo costo y vía de administración¹⁰. Los efectos adversos maternos son comparables con otras prostaglandinas: pirexia, calofríos y vómitos. Estas reacciones adversas aumentan hasta 3 veces con dosis mayores a 400 μ g y hasta 6 veces con dosis de 600 μ g. Se observan más frecuentemente cuando son administrados vía oral o sublingual que por vía rectal. A diferencia de otras prostaglandinas no se encuentra contraindicado en pacientes con HTA, ni asma¹².

La Tabla 9 muestra una comparación de las recomendaciones para el uso de misoprostol en el manejo de la HPP.

Figura 4. Vía de administración, acción y duración de carbetocina.

Vía Administración	Inicio de acción (minutos)	Duración del efecto (horas)
Endovenosa	2-6	1
Intramuscular	2-11	2

Figura 5. Vía de administración, acción y duración de los alcaloides ergot.

Vía Administración	Inicio de acción (minutos)	Duración del efecto (horas)
Endovenosa	1	-
Intramuscular	2-3	2

Tabla 8. Comparación de las respectivas recomendaciones para el uso de alcaloides ergot en tratamiento de HPP

	ACOG(2006)	DGGS Alemania (2008)	FIGO(2012)	RCOG(2009)	SOGC(2009)	WHO(2012)
Dosis y vía de administración	0.2 mg metilergometrina I.M	0.2 mg metilergometrina I.M	0.2 mg metilergometrina LM o 0.2 mg ergometrina LM o syntometrina I.M	0.5 mg ergometrina vía E.V.lenta o inyección I.M	0.25 mg ergometrina LM	0.2 mg ergometrina/ metilergometrina (LM o E.V.lenta)
Dosis de continuación	Cada 2-4 horas	Sin recomendación	Cada 2-4 horas. Dosis máxima 1mg /24 horas	Sin recomendación	Sin recomendación	Repetir 0.2 mg I.M después de 15 minutos, luego cada 4 horas; dosis máxima 1mg.
Precauciones y contraindicaciones	Evitar en pacientes hipertensos	No utilizar bolo E.V (inyección lenta 0.1 mg E.V.vía peritidial)	No utilizar en cardiopatías, preeclampsia, eclampsia o hipertensión. Almacenamiento adecuado 2-8°C. Contraindicado en caso de uso concurrente de terapia anti-VIH.	Preeclampsia, hipertensión, cardiopatía. Nota: muertes maternas son por infarto al miocardio y complicaciones cerebrovasculares	Pacientes hipertensos tienen mayores requerimientos para la extracción manual de la placenta.	Preeclampsia, hipertensión, cardiopatía; Nota: muertes maternas debido a infarto al miocardio y complicaciones cerebrovasculares.

* I.M, intramuscular
 *). V, endovenosa

— ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists
 — DGGS: German Society for Gynecology and Obstetrics
 — FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
 — RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
 — SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada
 — WHO: World Health Organization

No existe acuerdo en cuanto a la dosis óptima o vía de administración. La ACOG no menciona la posibilidad de administrar el medicamento en el manejo de la HPP, mientras que la guía alemana considera los datos actuales como insuficientes. Sin embargo la OMS considera el misoprostol como segunda línea en el manejo de la HPP cuando la oxitocina no está disponible. La guía canadiense enfatiza los efectos secundarios y la diferente farmacocinética según vía de administración.

DISCUSIÓN

Definitivamente es la HPP una de las causales más importantes y la que provoca el fallecimiento de una mujer durante el embarazo, parto o puerperio, como consecuencia propia de la gestación o agravada por ésta, excluidas las causas accidentales e incidentales^{2,3}. En ocasiones, si bien es posible realizar una histerectomía obstétrica (HO) y solucionar el problema hemorrágico materno, se plantea la disyuntiva que con las acciones que determinan la HO, la mujer termina con su fertilidad en ese acto quirúrgico, especialmente cuando esta complicación ocurre en el primer parto. Algunos tratamientos quirúrgicos como la ligadura de las arterias uterinas y las hipogástricas, y otras como B-Lynch o la

inserción del balón de Bakri, exigen capacitación del operador, lo que no siempre se cumplen en los servicios de salud, específicamente en los turnos de residencia en que la mayor parte de los residentes, que en la actualidad en su mayoría son jóvenes gineco obstetras, quienes no han tenido la experiencia necesaria y suficiente para resolver estos casos de gravedad^{4,5}.

Por lo anterior el objetivo de esta comunicación fue revisar aquellos elementos que nos ayudan en el manejo de la HPP, específicamente los uterotónicos, que nos han acompañado durante larga data, y aún más seguirán en el arsenal de los medicamentos más usados en los servicios de obstetricia y ginecología del planeta. Un gran avance se produjo con la integración de carbetocina al arsenal terapéutico. La carbetocina ha sido aprobada para su uso bajo los siguientes nombres comerciales en 23 países, sin incluir los Estados Unidos: Duratocin® (Argentina, Australia, Bahrein, Canadá, China, Hong Kong, Italia, Malaysia, Singapur, Nueva Zelanda), Lonactene® (México), y Pabal® (Austria, Bélgica, Suiza, Alemania, Estonia, Francia, UK, Hungría, Lituania, Luxemburgo). Duratocin® también ha sido aprobado para uso veterinario en Polonia, Alemania, Italia, Bélgica, Luxemburgo, Francia y Holanda¹³⁻¹⁴. En Chile registrado con el N° F-21515, en el Instituto de Salud Pública (ISP), Duratocin® solución inyectable 100 µg/1 ml (carbetocina), con fecha 2014-11-05.

Tabla 9. Recomendaciones para el uso de misoprostol en el manejo de HPP

	ACOG(2006)	DGGG Alemania(2008)	FIGO(2012)	ACOG(2009)	SGOC(2009)	WHO(2012)
Dosis y vía de administración	800-1000µg rectal	1000µg rectal	800µg S.L	600 µg oral o 100µg rectal	400-800 µg oral/ sublingual o 800-1000µg rectal	800 µg S.L
Dosis continuación	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e	n/e
Observaciones	n/e	Indicación no oficial. Datos insuficientes.	Tratamiento de segunda línea. Utilizar en caso de no contar con disponibilidad de oxitocina o fallo en la respuesta. No dar simultáneamente con uterotónicos inyectables. Almacenamiento adecuado: temperatura de habitación, contenedor cerrado, contenedor de aluminio. Riesgo de presión.	Indicación no oficial. En ausencia de prostaglandinas parenterales considerar por un periodo de 24h antes de la lactancia	Indicación no oficial. Inicio de la acción más lento que vía rectal. Efecto más duradero por vía rectal. Menor tasa de presión vía oral.	Indicación no oficial. No exceder 800 µg. Considerar como medicación en tratamiento de HPP (cuando oxitocina no está disponible). No dar simultáneamente a oxitocina como tratamiento de HPP.

*S.L.: sublingual; *n/e: no elegible; †HPP: hemorragia post parto.

La causa más común de hemorragia posparto en los servicios de obstetricia y ginecología, es la pérdida del tono en el útero por sobredistensión o uso de un agente anestésico, la inercia uterina.

El uso del preparado combinación sintometrina (oxitocina y ergometrina), como parte del manejo activo de rutina del alumbramiento, parece estar asociado con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de hemorragia posparto comparado con la administración de oxitocina cuando la pérdida de sangre es menor que 1.000 ml. No se observó diferencia entre los grupos que recibían cinco o 10 unidades internacionales para pérdida de sangre igual o superior a 1.000 mililitros. Este resultado debe sopesarse comparándolo con los efectos adversos más comunes asociados al uso de sintometrina. En comparación con la oxitocina, la ergometrina-oxitocina (sintometrina) se asoció a una pequeña reducción en el riesgo de hemorragia posparto (*Odds ratio*: 0,74; intervalo de confianza del 95%: 0,65 a 0,85). Esta ventaja fue más pequeña pero aun así significativa cuando se utilizaron 10 unidades internacionales de oxitocina¹⁵.

Por su parte la carbetocina ha sido aprobada para ser utilizada inmediatamente después de una cesárea electiva en aquellos casos en que hay sobredistensión uterina, como por ejemplo macrosomía fetal, embarazo múltiple, grandes múltiparas, etc., y además cuando se

ha administrado anestesia espinal o epidural. Dado que el útero en muchas ocasiones no puede contraerse por sí solo después de la incisión e histerotomía durante una cesárea, en estos casos, la administración exógena de oxitocina o un análogo es necesario para restaurar el tono uterino y prevenir la hemorragia.

Las contraindicaciones para el uso de carbetocina incluyen uso a destiempo durante el parto (como antes del parto o para inducir el parto) o reacciones alérgicas a carbetocina u otros homólogos de oxitocina. Además, la carbetocina no debe utilizarse si un paciente evoluciona con la presión arterial alta o problemas cardiovasculares. La sobredosis o el uso repetido de carbetocina, sobre todo si se utiliza durante el embarazo, podría causar hiperexcitación de los receptores de oxitocina que resulta en la estimulación excesiva y prolongada de las contracciones uterinas, lo que aumenta el riesgo de rotura uterina, desprendimiento de la placenta, dificultad respiratoria fetal y hemorragia posparto. De diez a cuarenta por ciento de los pacientes experimentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, picazón de la piel, aumento de la temperatura corporal, temblores y debilidad. De uno a cinco por ciento de los pacientes pueden experimentar dolor en el pecho y la espalda, mareos, anemia, escalofríos y sudoración, sabor metálico, taquicardia y dificultad respiratoria. Por lo tanto la carbetocina debe ser usada solamente en hospitales y por prescripción médica¹³⁻¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hemorragia del postparto. Principales etiologías, su prevención, diagnóstico y tratamiento. Dr. Aldo Solari A. y cols. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25(6): 993-1003.
2. Tras el cumplimiento del 5° Objetivo del Milenio: mortalidad materna en Chile, 2012. Dr. Enrique Donoso S. *Rev Chil Obstet Ginecol*. vol.80 no.1 Santiago 2015.
3. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5° objetivo del Milenio Enrique Donoso S., Jorge A. Carvajal C. *Rev. Méd. Chile* Vol. 140 (Nro.10): 1253-1262. Santiago Oct. 2012.
4. Sutura de B-Lynch: Experiencia en el desarrollo de una nueva técnica quirúrgica. Javier Troncoso M. Erasmo Bravo O.1, Harald Riesle P. 1, Joaquín Hevia M. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74(6): 360-65.
5. Manejo exitoso de la hemorragia postparto por acretismo placentario mediante tamponamiento con balón de Bakri. Antonio Morales L., Álvaro Insunza F., Rodrigo Latorre R. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(2): 121-4.
6. Oxytocin Protocols for Cesarean Delivery, Mrinalini Balki, international anesthesiology clinics Volume 52, Number 2, 48-66r 2014, Lippincott Williams & Wilkins.
7. Anesthesia Intensive Care 2012; 40: 247-252 Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section L. Stephen Department of Anesthesia, Canberra Hospital, Garran, Australian Capital Territory, Australia.
8. Svanström MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Nasiund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 2008; 100: 683-9.
9. A Randomized, Double-blinded Trial of a "Rule of Threes" Algorithm versus Continuous Infusion of Oxytocin during Elective Cesarean Delivery. Vesela P. Kovacheva, M.D., Ph.D., Mieke A. Soens, M.D., Lawrence C. Tsen, M.D. *Anesthesiology* 2015; 123: 92-100.
10. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.
11. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a comparison of different guidelines M. K. Bohlmann, 5 September 2013, *Arch Gynecol Obstet* (2014) 289: 555-67.
12. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. W.R. Sheldon et al. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2012) 21(2).
13. Oxitocina y Misoprostol rectal vs carbetocina en pacientes pos operadas de cesárea con riesgo de hemorragia por sobre distensión uterina. Humberto Hernández-Ojeda, Rosa María Torres-Hernández, Salomón García-Lascarez. *Rev de Investigación en Ciencias de la Salud, México*. Vol. 11, Número (1), enero-junio de 2016: 14-18.
14. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt LP, Draycott T. *BJOG* 2010; 117: 929-36.
15. Prophylactic syntometrine versus oxytocin for delivery of the placenta. McDonald S1, Prendiville WJ, Elbourne D. Author information. Update in Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. [Cochrane Database Syst Rev. 2004].