ARTÍCULO ORIGINAL

Oxitocina frente a carbetocina para prevenir hemorragias posparto tras cesárea

Begoña Navarro Díaz[1], Noelia Castro Samper[1], Nerea Córdoba Medina[1], Laura Fernández Díaz[1], Alfredo Millà Jover[2], José María Rodríguez Ingelmo[3]

[1] Médico interno residente Obstetricia y Ginecología, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España
[2] Médico Especialista de Obstetricia y Ginecología y Jefe de Sección de Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España
[3] Médico especialista y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España

El autor primer firmante del artículo, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el mismo.

Artículo recibido el 16 de octubre de 2013 y aceptado para publicación el 21 de noviembre de 2013.

CORRESPONDENCIA
Dra. Begoña Navarro Díaz
Calle Rambla de Caprala N° 2, CP 03610
Petrer, Alicante, España.
Teléfono: 678736947

begonadi@hotmail.com

Resumen

Antecedentes: La hemorragia posparto (HPP) es la causa aislada más importante de mortalidad materna y su causa más frecuente es la atonía uterina. El mejor tratamiento es su prevención. La oxitocina reduce el riesgo de HPP. Se ha comercializado en España la carbetocina, análogo de la oxitocina humana que tiene inicio de acción rápido y una vida media 4 a 10 veces más larga que la oxitocina, produciendo una contracción tónica que reduce la pérdida hemática posparto. **Objetivos:** Comparar efectos de carbetocina y oxitocina para prevenir hemorragias posparto tras cesárea. **Diseño:** Estudio observacional retrospectivo de comparación. **Institución:** Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España. **Participantes:** Gestantes con factor de riesgo de atonía uterina tras cesárea. **Metodología:** Se ha incluido 247 mujeres con algún factor de riesgo de atonía uterina tras cesárea, estudiadas desde abril de 2010 hasta marzo de 2012. Se ha comparado los efectos de administrar 100 microgramos de carbetocina y 10 UI de oxitocina tras el alumbramiento. Se ha evaluado las cifras de hemoglobina previas a la cesárea y tras 24 a 48 horas de la misma, y el porcentaje de transfusiones realizadas. **Principales medidas de resultados:** Anemia, transfusiones sanguíneas, hierro intravenoso. **Resultados:** En el grupo carbetocina, la hemoglobina tras la cesárea descendió menos (P=0,56) y existió menos casos de anemia tras la misma (P=0,852). Las transfusiones y el hierro intravenoso no aportaron datos concluyentes. **Conclusiones:** No existieron diferencias estadísticamente significativas entre carbetocina y oxitocina para prevenir HPP tras cesáreas.
Palabras clave: Carbetocina, oxitocina, hemorragia posparto, cesárea.

Oxytocin versus carbetocine to prevent post partum hemorrhage following cesarean section

Abstract

Background: Postpartum haemorrhage (PPH) is the single most important cause of maternal mortality, and uterine atony is its most common cause. The best treatment is prevention. Oxytocin reduces the risk of PPH. In Spain carbetocin has been marketed, a human oxytocin analogue that has rapid onset of action and an average life 4-10 times longer than oxytocin, producing tonic contraction that reduces postpartum blood loss. **Objectives:** To compare effects of carbetocin and oxytocin, in order to prevent postpartum haemorrhage after cesarean section. **Design:** Observational retrospective comparative study. **Setting:** Obstetrics and Gynecology Service, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España. **Participants:** Pregnant women with risk factor of uterine atony following cesarean section. **Methods:** From April 2010 through March 2012 247 women with a risk factor for uterine atony after cesarean section The effects of administering 100 micrograms of carbetocin and 10 UI of oxytocin following delivery were compared. Hemoglobin levels prior and 24-48 hours after cesarean section and the percentage of transfusions given were assessed. **Main outcome measures:** Anemia, blood transfusions, intravenous iron. **Results:** In the group of carbetocin, hemoglobin decreased less than in the oxytocin group (P=0.56), and there was less anaemia after cesarean section (P=0,852). Transfusions and intravenous iron did not provide conclusive data. **Conclusions:** There were no significant differences between carbetocin and oxytocin to prevent PPH after cesarean sections.
Keywords: Carbetocin, oxytocin, postpartum haemorrhage, cesarean section.

Introducción

La hemorragia posparto (HPP) es una de las complicaciones más temidas en obstetricia. En términos generales e independientemente del país evaluado, es una de las tres causas más frecuentes de morbimortalidad materna. La HPP complica 5 a 15% de todos los partos. Es la causa aislada más importante de mortalidad materna. La OMS estima en 150 000 el número de muertes anuales por hemorragia postparto en el tercer mundo (en España, la mortalidad materna se estima en 7,15 mujeres por cada 100 000 nacidos vivos y la HPP es responsable del 23,07% de la misma). La hemorragia posparto tiende a repetirse en partos sucesivos.

Se describe cuatro grandes causas de hemorragia posparto: atonía uterina, retención de productos de la concepción, laceraciones del canal del parto y coagulopatías. Sin embargo, 80 a 90% corresponden al grupo de las atonías uterinas y son responsables de 4% de las muertes maternas. La literatura mundial describe múltiples factores de riesgo. Los más conocidos para el desarrollo de atonía uterina incluyen: la sobredistensión uterina (embarazo múltiple, macrosomía fetal, polihidramnios), el agotamiento muscular del útero (trabajos de parto prolongados >12 horas, expulsivos prolongados >2 horas con pujos dirigidos y multiparidad elevada), la infección intraamniótica (fiebre, rotura prematura de membranas prolongada) y las alteraciones anatómico-funcionales del útero (miomas, placenta previa, anomalías uterinas).

Definimos HPP como aquel sangrado vaginal >500 mL tras un parto vaginal o >1 000 mL tras una cesárea o aquella hemorragia que amenaza con ocasionar una inestabilidad hemodinámica en la parturienta y/o la necesidad de transfusión sanguínea posterior al parto.

El mejor tratamiento de la HPP es, sin duda, su prevención. Está demostrado que el uso rutinario de oxitocina reduce el riesgo de hemorragia posparto >40%. La oxitocina tiene una vida media corta y para mantener su eficacia y evitar atonías secundarias es preciso proseguir su administración por perfusión IV durante 4-6 horas o asociarla a otros uterotónicos. En España, se ha comercializado la carbetocina para la prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal. Es un agente útero-tónico análogo estructural sintético de la oxitocina humana, que tiene un inicio de acción rápido y una vida media 4 a 10 veces más larga que la oxitocina (40 minutos). Se emplea en dosis única de 100 mcg en inyección IV tras la extracción fetal y preferiblemente antes de extraer la placenta.

Los estudios existentes insinúan que la carbetocina parece ser una droga nueva bien tolerada y probablemente tan eficaz o más que la oxitocina, con un perfil de seguridad similar entre ellas, pero los datos no son claros.

La hipótesis del estudio fue que las gestantes con factores de riesgo de atonía uterina, que finalizan la gestación mediante cesárea bajo anestesia epidural o espinal, presentan menos hemorragias posparto al administrar carbetocina comparado con la administración de oxitocina.

El objetivo general del estudio fue comparar la eficacia de oxitocina y carbetocina para prevenir la hemorragia posparto tras cesáreas bajo anestesia epidural o espinal. Los objetivos específicos fueron: comparar porcentaje de transfusiones de hematíes realizados en ambos grupos, comparar el porcentaje de mujeres a las que se les administra hierro intravenoso en ambos grupos y comparar el descenso en las cifras de hemoglobina preoperatoria y postoperatoria en ambos grupos.

En un estudio aleatorio doble ciego de Attilakos G. y colaboradores [1], en el que se comparaba la eficacia de carbetocina y oxitocina, se obtuvo resultados concluyentes en cuanto a que la carbetocina reducía el uso de oxitócicos adicionales, pero los resultados no fueros significativos en cuanto a la reducción en los porcentajes de HPP y transfusiones sanguíneas.

En otro estudio observacional prospectivo de Posadas Robledo FJ. [2], en el cual se evaluaba el uso de la carbetocina para prevenir las complicaciones del sangrado uterino, se concluyó que la carbetocina combinaba la seguridad de la oxitocina y la potencia de preparados de ergonovina, pero no obtuvo resultados concluyentes en cuanto a la prevención del sangrado uterino.

En una revisión de Peters N. y Duvekot J. [3], se concluyó que la carbetocina probablemente sea tan eficaz y segura como la oxitocina, pero se ne-

cesitan más estudios para saber si es más efectiva para prevenir hemorragias posparto.

En un estudio aleatorio de Borruto F. y colaboradores [4], se obtuvo que la carbetocina mantiene el mismo tono uterino, las mismas pérdidas de sangre y una tolerancia comparables a oxitocina, necesitando con carbetocina una única pauta intravenosa.

Lo que este estudio pretende aportar al conocimiento disponible es clarificar si la carbetocina es más eficaz que la oxitocina para prevenir hemorragias posparto en gestaciones finalizadas mediante cesárea.

Métodos

El diseño del estudio es un observacional retrospectivo de comparación, siendo el ámbito del estudio el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario de Elche.

La población a estudio fueron mujeres gestantes con factores de riesgo de atonía uterina a las que se les practicó una cesárea programada o urgente bajo anestesia epidural o espinal. Para calcular el tamaño muestral se empleó el programa "Ene 2.0". Sabiendo que el porcentaje de cesáreas en 2011 fue 23,3%, para conseguir una precisión de 5,2% mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo que la proporción era 23%, era necesario incluir 247 pacientes en el estudio. Se empleó una estrategia de muestreo no probabilístico consecutivo. Los criterios de inclusión para cesárea elegidos fueron: embarazos múltiples, macrosomías, inducciones prolongadas (>12 horas), expulsivos prolongados (>2 horas de pujos dirigidos), hemorragias del tercer trimestre (placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta). Se excluyó los partos vaginales, las cesáreas bajo anestesia general, casos de hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de sus excipientes, pacientes con insuficiencia hepática o renal, casos de preeclampsia y/o eclampsia, casos de epilepsia materna y/o presencia de trastornos cardiovasculares maternos graves.

Las variables del estudio fueron: la necesidad o no de transfusión sanguínea, la necesidad o no de administrar hierro intravenoso y la bajada en las cifras de hemoglobina pre y post cesárea. Otras variables estudiadas fueron la paridad, edad, semanas de gestación y la existencia o no de cesárea previa.

La información fue recogida mediante el estudio de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el trabajo. Se contó con total de 247 mujeres divididas en dos grupos de comparación: a un grupo se le administró oxitocina y al otro carbetocina. El grupo oxitocina incluyó 132 mujeres gestantes con algún factor de riesgo de atonía uterina, a las que se les practicó cesárea programada o urgente bajo anestesia epidural o espinal en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario de Elche, entre abril 2010 y marzo 2011 (ambos meses incluidos). A dicho grupo se administró 10 UI de oxitocina diluidas en 500 mL en infusión intravenosa tras el alumbramiento. El grupo carbetocina incluyó 115 mujeres gestantes con factores de riesgo de atonía uterina a quienes se había practicado cesárea programada o urgente bajo anestesia epidural o espinal. A este grupo se administró 100 microgramos de carbetocina en bolo directo intravenoso tras alumbramiento.

En ambos grupos, las cifras de hemoglobina al ingreso correspondieron al hemograma cursado en un plazo máximo de 2 semanas previas a la cesárea, y las de hemoglobina al alta correspondieron al hemograma cursado a las 24 o 48 horas poscesárea. Asimismo, las semanas de gestación correspondieron al día de la cesárea. El valor de la hemoglobina para transfundir concentrados de hematíes fue <7 g/dL o entre 7 y 9 g/dL, sintomática, y para pautar tratamiento con hierro intravenoso, entre 7 y 9 g/dL.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 17.0.

Resultados

El estudio contó con un total de 247 mujeres, 115 en el grupo de carbetocina (46,6%) y 132 en el de oxitocina (53,4%). En la tabla 1 se puede observar la homogeneidad de ambos grupos.

Los resultados del análisis comparativo de las variables del estudio entre la carbetocina y la oxitocina están representados en la tabla 2.

Como se puede observar, en el grupo de carbetocina, la hemoglobina bajó 0,1 puntos me-

Tabla 1. Análisis descriptivo de ambos grupos; los datos están expresados como n, (%) o media (DE= desviación típica).

	Carbetocina (n = 115) (46,6%)	Oxitocina (n = 132) (53,4%)	P-valor
Hemoglobina pre cesárea, media (DE) *	11,8 (1,1)	11,7 (1,0)	P = 0,627
Hemoglobina post cesárea, media (DE) *	10,3 (1,3)	10,1 (1,2)	P = 0,352
Paridad (DE) *	1,72 (0,94)	1,57 (0,72)	P = 0,149
Edad, media (DE) *	32,83 (5,28)	32,08 (4,98)	P = 0,247
Semanas de gestación, media (DE) *	37,24 (3,28)	37,05 (3,66)	P = 0,657
Cesárea previa (%) **	38 (33)	34 (25,8)	P = 0,209

** t-student*
*** chi-cuadrado*

Tabla 2. Resultados de los dos grupos de estudio. DE= desviación típica.

	Carbetocina (n = 115) (46,6%)	Oxitocina (n = 132) (53,4%)	Nivel de significación (P-valor)
Bajada de hemoglobina * (DE)	1,5 (1,1)	1,6 (1,1)	P = 0,56
Mujeres transfundidas con hematíes **	6 (5,2%)	3 (2,3%)	No concluyente
Mujeres con hierro intravenoso **	2 (1,7%)	7 (5,3%)	No concluyente
Mujeres con 'anemia' **	8 (6,96%)	10 (7,58%)	P = 0,852

** t-student*
*** chi-cuadrado*

nos después de la cesárea respecto al grupo de oxitocina. Si atendemos al número de transfusiones de hematíes, los datos no son concluyentes, ya que en el grupo de oxitocina la n<5. En este caso solo podemos afirmar que la tendencia es que en el grupo de carbetocina hubo aproximadamente el doble de transfusiones que en el grupo de oxitocina. Si nos fijamos en el número de mujeres que requirieron tratamiento con hierro intravenoso, ocurre algo similar pero justo al contrario, es decir, los datos no son concluyentes, ya que en el grupo de carbetocina la n<5. Solo podemos afirmar que existió la tendencia de necesitar unas tres veces más hierro intravenoso en el grupo de oxitocina que en el grupo de carbetocina.

Atendiendo a los datos y contemplando la posibilidad de que el hierro intravenoso pueda actuar como factor de confusión para el número de transfusiones, se analizó de nuevo los datos codificando como variable cualitativa dicotómica 'anemia', que contempla la suma del número de transfusiones de hematíes y el número de mujeres que precisaron hierro intravenoso en cada grupo. El resultado es que existió más 'anemia' en el grupo de oxitocina que en el grupo de carbetocina.

Discusión

Se ha observado la tendencia a necesitar más hierro intravenoso en el grupo al que se administra oxitocina y más transfusiones de hematíes en el que se administra carbetocina. Si unimos estas dos variables en una única (anemia), obtenemos, de forma no estadísticamente significativa, menos anemia al administrar carbetocina.

Asimismo, se ha obtenido que las cifras de hemoglobina tras la cesárea desciende menos con carbetocina que con oxitocina, a pesar de no ser estadísticamente significativo.

Por tanto, como conclusión de este estudio podemos decir que al administrar carbetocina no obtenemos, de forma significativa, menos hemorragias posparto en gestantes con factores de riesgo de atonía uterina que finalizan la gestación mediante cesárea bajo anestesia epidural o espinal.

Para el tamaño muestral del estudio (n=247), tenemos una precisión de 5,3%. Para fijar una precisión de 5%, el tamaño muestra debería haber sido de 273. Al aumentar el tamaño muestral, obtendríamos más casos de transfusiones y

más casos que necesitan hierro intravenoso, de modo que n>5; de esta manera podríamos haber obtenido resultados concluyentes (estadísticamente significativos o no, pero concluyentes).

Con los resultados obtenidos, cuando un profesional se encuentre en la situación de realizar una cesárea programada o urgente bajo anestesia epidural o espinal en gestantes con factores de riesgo de atonía uterina, puede elegir tanto la carbetocina como la oxitocina para prevenir hemorragias posparto, siempre teniendo en cuenta que con carbetocina se produce menos anemia y la hemoglobina desciende menos tras la cesárea.

Referencias Bibliográficas

1. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt LP, Draycott T. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. BJOG. 2010;117(8):929-36.

2. Posadas Robledo FJ. Carbetocin use to prevent obstetric hemorrhage. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(7):419-27.

3. Peters N, Duvekot J. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage a systematic review. Obstet Gynecol Survey. 2009;64(2):129-35.

4. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(5):707-12.

5. Kalinka J, Liprinska S, Sosnowski D, Wiliński W, Skoczylas M, Serafin M, et al. Evaluation of carbetocin (Pabal) efficacy in the prevention of the postpartum hemorrhage in women after cesarean section - preliminary report. Ginekol Poslka. 2009;80(7):512-7.

6. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. BJOG. 2011;118(11):1349-56.

7. Page GH. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. BJOG. 2010;117(13):1665; author reply 1665-6.