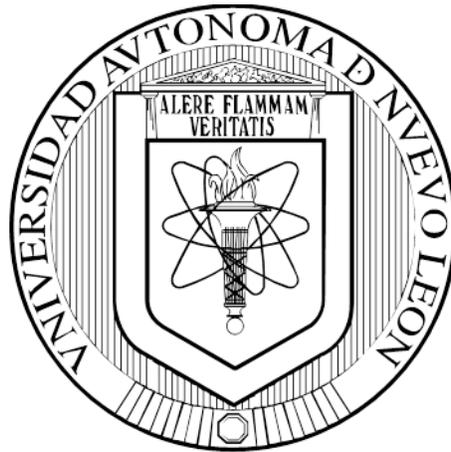


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO CON  
MISOPROSTOL BUCAL TRANSCESÁREA EN PACIENTES  
CON RIESGO DE ATONÍA UTERINA”**

**POR  
FLAVIO HERNÁNDEZ CASTRO**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**NOVIEMBRE, 2015**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO CON MISOPROSTOL  
BUCAL TRANSCESÁREA EN PACIENTES  
CON RIESGO DE ATONÍA UTERINA”**

**Por**

**DR. FLAVIO HERNÁNDEZ CASTRO**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**NOVIEMBRE, 2015**

**“Prevención de hemorragia postparto con misoprostol bucal transcesárea  
en pacientes con riesgo de atonía uterina”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dr. med. Norberto López Serna  
Director de la tesis**

---

**Dr. med. Emilio Modesto Treviño Salinas  
Miembro**

---

**Dr. med. Luis Humberto Sordia Hernández  
Miembro**

---

**Dr. med. Eloy Cárdenas Estrada  
Miembro**

---

**Dr. med. Nidia Isabel Ríos Briones  
Miembro**

---

**Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

**DEDICATORIA**

**A Dante y Samanta:**

Pues el tiempo invertido en éste Doctorado fue tiempo de ustedes, sin su tolerancia no hubiera podido concluir ésta etapa.

**A Maru:**

No tengo con que agradecer el apoyo que me has dado ni la paciencia que has tenido durante tantos años, sin ti no seríamos familia.

## AGRADECIMIENTOS

*Dr. med Norberto López Serna, por respaldarme incondicionalmente desde el inicio de éste proyecto. Gracias por confiar en mí, sin siquiera conocerme.*

*Dr. Juan Antonio Soria López, quien con los años y a pesar de las circunstancias continúa ayudándome a crecer como médico.*

*Dr. med Emilio Modesto Treviño Salinas, por estar cerca siempre que lo he necesitado, excelente médico y mejor compañero.*

*Dr. med Luis Humberto Sordia Hernández, por orientarme en éste etapa de mi formación e impulsarme a buscar una mejor publicación de mi trabajo.*

*Dr. med Eloy Cárdenas Estrada, la estadística no sería tan interesante y entendible sin usted explicándola.*

*Dr. Med Nidia Isabel Ríos Briones, por su apoyo en la realización de éste proyecto, espero poder corresponderle adecuadamente.*

*Dr. Iván Vladimir Dávila Escamilla, por ser siempre como un hermano que me motiva, me orienta y apoya en mis proyectos.*

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN .....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS .....	32
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	33
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	34
Capítulo VI	
6. RESULTADOS .....	42
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN .....	55
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIONES .....	66

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	68
9.1 Hoja de captura de datos .....	68
9.2 Carta de Consentimiento informado.....	70

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA .....	78
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	90
----------------------------------	----

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Vías epiteliales de administración de Misoprostol.....	18
2. Pérdida sanguínea estimada en diferentes procedimientos obstétricos.....	29
3. Características demográficas de los grupos en estudio.....	44
4. Frecuencia de factores de riesgo de atonía uterina en ambos grupos.....	45
5. Comparación de variables pre y postoperatorias en estudio.....	46
6. Riesgo de desarrollar atonía uterina en ambos grupos.....	49
7. Riesgo de presentar hemorragia obstétrica según criterios diagnósticos en ambos grupos.....	50
8. Diagnóstico de hemorragia obstétrica basado en el número de criterios presentes.....	51
9. Utilización de fármacos uterotónicos adicionales para tratar atonía uterina o hemorragia obstétrica.....	52

<b>10. Riesgo relativo y Número necesario de pacientes a tratar para reducir el riesgo de un evento adverso determinado.....</b>	<b>53</b>
<b>11. Riesgos relativos de hemorragia obstétrica y Número necesario de pacientes a tratar en relación con la presencia de factores de riesgo de atonía uterina.....</b>	<b>57</b>
<b>12. Riesgos relativos de hemorragia obstétrica y Número necesario de pacientes a tratar en relación con factores de riesgo en los grupos en estudio.....</b>	<b>58</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Flujograma de participantes durante el estudio.....	43
2. Comparación de la cantidad de sangrado estimado en ambos grupos.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

**MATP:** Manejo activo del tercer periodo del parto

**HO:** Hemorragia obstétrica

**mcg:** Microgramos

**mL:** Mililitro

**Kg:** Kilogramo

**m<sup>2</sup>:** Metro cuadrado

**min:** Minuto

**cm:** Centímetro

**mm<sup>3</sup>:** Milímetro cúbico

**UI:** Unidades internacionales

**FDA:** Food and Drug Administration

**RR:** Riesgo relativo

**NNPT:** Número necesario de pacientes a tratar

# CAPÍTULO I

## RESUMEN

**Antecedentes:** La causa más frecuente de muerte materna es la hemorragia obstétrica por atonía uterina. Aun con manejo activo del tercer periodo del parto con oxitocina, casi la mitad de las pacientes necesitará fármacos adicionales para controlar la hemorragia durante la cesárea.

**Objetivo:** Demostrar que la administración de Misoprostol bucal durante la cesárea disminuye la utilización de fármacos uterotónicos adicionales y previene la hemorragia obstétrica.

**Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se estudiaron 120 mujeres con factores de riesgo de atonía uterina a quienes se realizó cesárea bajo bloqueo epidural. Fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos: el grupo experimental fue tratado con 400 mcg de Misoprostol y el grupo placebo con 800 mcg de ácido fólico. Ambos grupos recibieron el tratamiento vía bucal después del pinzamiento del cordón umbilical además de infusión de oxitocina. Las variables a estudiar fueron el requerimiento de fármacos uterotónicos adicionales y el diagnóstico de hemorragia obstétrica.

**Resultados:** Más mujeres en el grupo placebo requirieron al menos un fármaco uterotónico adicional. (40% y 10%, RR 0.16, IC 95%, 0.06-0.44, p=0.01). La incidencia de hemorragia obstétrica fue mayor el grupo placebo (20% y 5%, RR 0.21, IC 95% 0.05-0.79, p=0.025) al igual que la incidencia de atonía uterina (25% y 8.3%, RR 0.27, IC 95% 0.09-0.80, p=0.026).

**Conclusión:** La aplicación de Misoprostol en el espacio bucal durante la cesárea disminuyó la necesidad de utilizar fármacos uterotónicos adicionales para tratar atonía uterina y la incidencia de hemorragia obstétrica.

**Palabras clave:** Misoprostol, administración bucal, hemorragia obstétrica.

**ClinicalTrials.gov:** NCT01733329

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

La cesárea en la cirugía mayor más frecuentemente realizada en el mundo. Datos epidemiológicos reportan una incidencia mundial de 15-30%, con tendencia al incremento tanto en países desarrollados como en vías de estarlo.<sup>1,2</sup> Conjuntamente, se ha observado un aumento tanto en la hemorragia transoperatoria como en aquella que se presenta posterior a la cesárea.<sup>3</sup> Tradicionalmente basados en los estudios de Pritchard, la hemorragia obstétrica (HO) fue definida como una pérdida sanguínea mayor de 1000 mL después de la cesárea.<sup>4</sup> Evidencia reciente proveniente de países desarrollados, demuestra una elevación en la incidencia de HO, especialmente la ocasionada por atonía uterina.<sup>5-8</sup>

Ésta última, se encuentra presente en 75-90% de los casos de HO, por lo cual es considerada su principal etiología.<sup>9</sup> La HO es reconocida mundialmente como la principal causa de mortalidad materna, con una tasa estimada de 140,000 muertes por año ó 1 muerte materna cada 4 minutos.<sup>10</sup> Aproximadamente 88% de estas muertes ocurren dentro de las primeras 4 horas después del nacimiento,

lo cual indica que son consecuencia del alumbramiento o tercer periodo del parto y demuestra la necesidad de instaurar medidas específicas para prevenirlas.<sup>11</sup>

El manejo activo del tercer periodo del parto (MATP) se refiere a intervenciones que promueven la expulsión de la placenta con el objetivo de prevenir o disminuir la pérdida sanguínea. Incluye el uso de fármacos uterotónicos así como el pinzamiento y tracción controlada del cordón umbilical.<sup>12</sup> Ha sido ampliamente recomendado en la literatura actual como estrategia para disminuir la incidencia de atonía uterina, pero el uso de algún agente uterotónico específico es aún motivo de controversia.<sup>13</sup>

Múltiples estudios y revisiones sistemáticas han demostrado que la aplicación de oxitocina durante éste periodo puede reducir el riesgo de HO entre 40 y 50%.<sup>14</sup> Éste fármaco ha sido utilizado rutinariamente durante la cesárea para prevenir la atonía uterina y el sangrado uterino excesivo, pero a pesar de su efectividad entre 10 y 40% de las pacientes requieren dosis adicionales de agentes uterotónicos durante la cirugía.<sup>15</sup>

El Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 que ha demostrado ser un agente uterotónico efectivo en el tercer periodo del parto y el puerperio inmediato. Puede administrarse por diversas vías incluyendo la poco estudiada vía bucal. Es detectable en plasma a 2 minutos de haber sido administrado, no contraindica la lactancia ni causa hipertensión arterial como otros uterotónicos, puede usarse en pacientes asmáticas y es aproximadamente 100 veces más barato que las prostaglandinas inyectables.<sup>16</sup>

Aún y cuando la oxitocina es superior al Misoprostol en el MATP, éste último ha probado disminuir significativamente la HO en países en desarrollo.<sup>17</sup>

Basado en ésta evidencia, el objetivo de ésta investigación fue: demostrar que la aplicación bucal de Misoprostol durante la cesárea en conjunto con el MATP con oxitocina podría disminuir la necesidad de utilizar fármacos uterotónicos adicionales para el tratamiento de la atonía y secundariamente disminuir la incidencia de HO.

## 2. 1. Definiciones

Con base en el estudio clásico de Pritchard, la hemorragia postparto fue definida como una pérdida sanguínea mayor de 500 mL después del parto y mayor de 1000 mL después de la cesárea. Dado que la estimación de la pérdida hemática es subjetiva, posteriormente fueron agregados otros dos criterios a ésta definición: una disminución del 10% en el hematocrito postparto o bien la necesidad de hemotransfusión. Utilizando estos últimos criterios, la incidencia de hemorragia postparto en casos de nacimientos por cesárea varía entre 1 y 11%.<sup>5,6,18-20</sup>

Además, se han clasificado en relación al tiempo en que se establece la hemorragia con respecto al nacimiento como *tempranas o primarias*, aquellas que ocurren dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento y como *tardías o secundarias*, las que se desarrollan después de 24 horas del nacimiento pero dentro de las 6 semanas que le siguen.<sup>21,22</sup>

Con la finalidad de evitar confusiones originadas en errores semánticos, comunes durante la traducción al español del término ***postpartum hemorrhage*** (en el cual se hace referencia tanto a las pérdidas sanguíneas asociadas al

nacimiento por vía vaginal como aquellas relacionadas con el nacimiento mediante operación cesárea), se substituirá durante el desarrollo de ésta tesis por **hemorragia obstétrica** (HO) especificando posteriormente la vía de nacimiento. Lo anterior respaldado por la literatura nacional actual y a que consideramos que permite de manera más sencilla la descripción y comprensión de éste concepto.<sup>23</sup>

## **2. 2. Panorama mundial de la hemorragia obstétrica**

La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 529,000 mujeres mueren cada año por complicaciones durante el embarazo o el parto. Es decir, la tasa de mortalidad materna a nivel mundial es de 400 muertes maternas por cada 100,000 nacidos vivos. Expresado de otra forma, esto es equivalente a decir que, a consecuencia de la maternidad una mujer muere cada minuto de cada hora de cada día del año.<sup>24</sup>

No es un hecho sorprendente que casi el 99% de estas muertes ocurran en países en desarrollo, ni que la HO sea la primera causa de muerte materna a nivel mundial ocasionando además, una morbilidad estimada de aproximadamente 20 millones de mujeres afectadas anualmente.<sup>25,26</sup>

El problema particular de la HO, independientemente del impacto social que representa la pérdida materna, es la dificultad para identificar a la paciente que presentará éste evento, ya que dos terceras partes de las pacientes con HO no tienen factores de riesgo identificables. Es tal su relevancia, que la Organización de las Naciones Unidas estableció dentro de las 8 metas del desarrollo del

milenio, la reducción en la mortalidad materna en tres cuartas partes, entre los años 1990 al 2015.<sup>27</sup>

Reportes hospitalarios en nuestro medio señalan que con una tasa de mortalidad materna de 47.3 muertes por cada 100,000 nacidos vivos, la principal causa de muerte materna es la HO (30.9%).<sup>28</sup>

El problema de la HO y la muerte materna es mucho mayor que la disponibilidad de médicos y enfermeras. En un metaanálisis de más de 60,000 mujeres, la reducción del número de consultas prenatales no estuvo asociada a un aumento de cualquiera de los resultados negativos perinatales y maternos relacionados con la HO. Los estudios clínicos realizados en países desarrollados sugieren que es posible que las mujeres estén menos satisfechas con la reducción del número de consultas y consideren que la atención no cubrió sus expectativas. Las mujeres se mostraron más conformes con el control prenatal provisto por una partera o un médico generales. La efectividad clínica de la asistencia por parte de las parteras o médicos generales fue similar a la proporcionada en forma conjunta por un ginecólogo, al no modificar la ocurrencia de hemorragia previa al nacimiento (RR 0.79, IC 95% 0.57-1.10), HO (RR 1.02, IC 95% 0.64-1.64) o anemia (RR 1.0, IC 95% 0.82-1.22).<sup>29</sup>

La mortalidad materna en los últimos 40 años se ha caracterizado por un decremento impresionante. Las tasas de mortalidad materna, son indicadores indirectos de la calidad de trabajo en los centros ginecoobstétricos y permiten la comparación del fenómeno entre distintas instituciones en el ámbito nacional e internacional. Si bien es cierto que las cifras de mortalidad se han abatido notablemente, en nuestro medio el camino por recorrer es aún muy largo. Las

primeras causas de mortalidad materna, como hace 50 años, siguen siendo, la enfermedad hipertensiva en el embarazo, infección y hemorragia.

Idealmente, las muertes por hemorragia no deberían existir en lugares donde se cuenta con los medios adecuados de atención obstétrica. Pero también es cierto que la hemorragia representa seguramente la urgencia médica más apremiante que pone a prueba la coordinación, destreza y capacidad de pronta acción de los integrantes del equipo médico.<sup>30,31</sup>

En México, la razón de mortalidad materna (de todas las causas) en los años 1990, 1995, 2000 y 2005, fue de 89.0, 83.2, 72.6 y 62.4 defunciones por cada 1000 nacimientos respectivamente y la HO fue causa directa o asociada de entre el 18 y 26% de todas las causas de muerte materna reportadas entre 1990 y 2007.<sup>32</sup>

La HO afecta por igual a países subdesarrollados e industrializados, la diferencia radica en la ocurrencia de los eventos. Para los países industrializados, la ocurrencia de HO es de 3.7 eventos por cada 1000 nacimientos.<sup>33</sup> Por lo tanto, no es una preocupación exclusiva de países no desarrollados, por ejemplo, en Canadá la tasa de HO aumentó del 4.1% en 1991 a 5.1% en el 2004 (23%, IC 95% 20-26%), mientras que la HO acompañada de histerectomía aumentó de 24 a 41.7 por 100, 000 nacimientos en los mismos años (73%, IC 95% 27-137%). Este aumento de la ocurrencia se debió principalmente a la atonía uterina de 29.4 a 39.5 por cada 1000 partos (34%, IC 95% 31-38%), sin que se pudieran identificar factores de riesgo asociados.<sup>6</sup>

Un problema vigente en todas las sociedades es la amplia diferencia en la ocurrencia de la HO y su impacto en la mortalidad materna, aun en países

desarrollados donde los procedimientos inmediatos para el manejo de la HO no son uniformes.<sup>33</sup>

El masaje uterino es la maniobra con mayor aceptación (82-100%), seguida de la instalación de sonda vesical (27-95%), mientras que la medida menos extendida es la compresión bimanual del útero (15-88%). El empleo preventivo de los fármacos uterotónicos, por ejemplo, la oxitocina, varía entre el 18 al 94% de los centros encuestados, mostrando amplias diferencias acerca del momento, dosis a emplear o su asociación con otras intervenciones en el MATP.<sup>34,35</sup>

En el seguimiento de unidades hospitalarias europeas no hay consenso en la definición de la HO, en la cuarta parte de las unidades evaluadas no existe un protocolo escrito en una de 6 unidades hospitalarias. Por consenso, diversos organismos internacionales, nacionales y locales apoyan que el personal sanitario que atiende partos debe emplear el MATP, bajo el argumento de que reduce la incidencia de la HO, la pérdida hemática y la necesidad de transfusiones. Los componentes usuales de éste manejo incluyen la administración de oxitocina u otro fármaco uterotónico antes de que transcurra un minuto después del nacimiento, la tracción controlada del cordón umbilical y el masaje uterino después del alumbramiento.<sup>23,35</sup>

Así, el MATP, aplicando criterios basados en la mejor evidencia científica en personal entrenado, reduce la tasa de HO de 500 mL (reducción relativa del 45%, IC 95% 9-71%) y de 1000 mL o más (reducción relativa del 70%, IC 95% 16-78%).<sup>36</sup>

### **2. 3. Factores de riesgo**

En la mayor parte de los casos no es posible predecir la HO, ya que entre el 60 y 90% de las pacientes carece de factores de riesgo, por lo que el clínico deberá evaluar a cada mujer y efectuar el manejo apropiado. La causa más común es la atonía uterina, que ocurre entre el 70-90% de las mujeres con HO.<sup>37</sup>

La atonía uterina es producto del fracaso de la contracción miometrial expedita. Son factores predisponentes aquellas circunstancias que sobredistienden el útero (por ejemplo: embarazo múltiple, polihidramnios y macrosomía), trabajo de parto disfuncional (por ejemplo: fase activa prolongada, detención secundaria del trabajo de parto y prolongación del segundo periodo), multiparidad, administración de oxitocina, trabajo de parto prolongado o muy rápido, infecciones intraamnióticas y uso de agentes farmacológicos como uteroinhibidores o los agentes halogenados utilizados en anestesia general, también predisponen a las pacientes a la atonía uterina.<sup>8,18</sup> Los trastornos antes mencionados dejan el útero flácido e incapaz de contraerse, lo que causa hemorragia por el aumento del riego sanguíneo uterino inducido por la gestación y la falta de cierre tanto de las arterias espirales como de los senos venosos.<sup>38</sup>

Un estudio reportó una incidencia de atonía uterina después de la operación cesárea de 6%. Además, mostró por medio de análisis de regresión lineal múltiple que los siguientes factores estaban independientemente asociados con el riesgo de atonía uterina: embarazo múltiple RR 2.40, IC 95% 1.95-2.03, origen étnico latino RR 2.21, IC 95% 1.90-2.57, inducción o conducción del trabajo de parto por más de 18 horas RR 2.23, IC 95% 1.92-2.60, peso neonatal mayor de 4500 gramos RR 2.05, IC 95% 1.53-2.69 y corioamnionitis diagnosticada clínicamente RR 1.80, IC 95% 1.55-2.09.<sup>36</sup>

Otro estudio realizado en Japón, el cual incluyó 10,053 mujeres, señaló la edad materna mayor de 35 años como otro factor de riesgo independiente para desarrollar HO en los nacimientos por cesárea con un RR 1.8, IC 95% 1.2-2.27 y la miomatosis uterina como factor de riesgo con un RR 3.6, IC 95% 2.0-6.3.<sup>39,40</sup>

## **2. 4. Prevención de la hemorragia obstétrica**

Dos de cada tres casos de HO ocurren sin que exista ningún factor de riesgo. Si a esto añadimos que la mayoría de los factores de riesgo enumerados no son evitables, es fácil entender que la prevención se convierte en una tarea bastante complicada.<sup>41</sup> Lo anterior, determina la conveniencia de una conducta activa durante el período de alumbramiento, pues éste constituye un factor de riesgo independiente cuando se prolonga.

Según Magann y colaboradores el punto por encima del cual se incrementa de modo significativo el riesgo es de 18 minutos, y después de 30 minutos el riesgo de HO es 6 veces superior. La conducta activa que hemos citado es el denominado alumbramiento dirigido o farmacológico, denominado MATP. Esta conducta terapéutica consiste en la administración de fármacos uterotónicos después del nacimiento del hombro fetal anterior y tiene como finalidad el provocar una brusca contracción uterina que facilite el desprendimiento de la placenta.<sup>42</sup>

Puesto que el rápido vaciamiento del útero tras la salida del feto se asocia a menor pérdida hemorrágica, cuando el nacimiento tiene lugar mediante cesárea la mayor parte de los autores proponen la extracción manual de la placenta. Sin embargo todavía existen importantes diferencias en cuanto al MATP en países

desarrollados, probablemente en relación con factores como el deseo de que el nacimiento sea algo más natural, la filosofía de que las conductas activas son innecesarias en mujeres de bajo riesgo y el intento de evitar los efectos adversos de los fármacos. En contra de estas posturas, la revisión de McCormick establece que la administración de agentes uterotónicos es capaz de prevenir la HO sin incrementar el riesgo de retención placentaria ni otras complicaciones graves.<sup>25,43</sup> Según algunos autores éste manejo permite reducir el riesgo de hemorragia entre 40 y 60%.<sup>44,45</sup>

## **2. 5. Tratamiento de la hemorragia obstétrica**

Dado el objetivo de éste trabajo de investigación, la revisión del tratamiento de la HO se enfocará principalmente en aquella causada por atonía uterina.

### **I. Tratamiento farmacológico**

En aquellos nacimientos en los cuales la presencia de los factores de riesgo ya mencionados predisponga a la atonía uterina,<sup>8,18</sup> el obstetra deberá tomar medidas para anticiparse a dicha complicación, una de ellas es asegurarse de contar con los fármacos adecuados.<sup>46</sup>

La atonía uterina puede ser diagnosticada fácilmente por palpación abdominal, al detectarse un útero aumentado de volumen y flácido. El masaje uterino deberá iniciarse inmediatamente al realizar éste diagnóstico. Simultáneamente deberá obtenerse un adecuado acceso endovenoso, biometría hemática completa, pruebas de coagulación y pruebas cruzadas.<sup>47</sup>

La mayoría de los obstetras utilizan infusiones de oxitocina (20-40 UI disueltas en 1000 mL de cristaloides, a una velocidad de 125-500 mL/hora) como una medida para prevenir la atonía después del alumbramiento. Si no existe respuesta al masaje y oxitocina, deberá iniciarse una exploración de la cavidad uterina. De no haber mejoría en el tono uterino y no existir coágulos o restos placentarios en la cavidad uterina deberá iniciarse el manejo farmacológico.<sup>21,48</sup>

### **Oxitócicos**

La oxitocina es un nonapéptido cíclico que se obtiene por síntesis química. Su forma sintética es idéntica a la hormona que se almacena en la hipófisis posterior. El fármaco estimula el músculo liso de manera más potente hacia el término del embarazo, durante el parto e inmediatamente después del nacimiento. En éste tiempo los receptores de oxitocina en el miometrio se incrementan. Los receptores están ligados por medio de las proteínas G9q a la fosfolipasa C. La activación resultante libera el calcio intracelular almacenado lo cual conduce la contracción miometrial.<sup>49</sup>

La oxitocina actúa rápidamente, con un periodo de latencia de menos de 1 minuto después de la aplicación intravenosa y de 2 a 4 minutos después de la inyección intramuscular. Cuando es administrada en infusión continua, la respuesta uterina comienza gradualmente alcanzando una meseta entre los 20 y 40 minutos. La eliminación plasmática se lleva a cabo principalmente por las vías hepática y renal, eliminándose menos del 1% sin cambios por la orina. La tasa de depuración se incrementa a 20 mL/Kg/min en la mujer embarazada.<sup>50,51</sup>

La oxitocina se utiliza en la prevención y tratamiento de la atonía uterina. Puede administrarse por vía intravenosa en dosis de 5 UI o por inyección intramuscular en dosis de 5 a 10 UI. La vía intramural sobre todo está indicada durante las cesáreas en dosis de 10 a 15 UI. En la primera etapa de la HO, la perfusión sistemática se acelera para obtener una dosis total de 40 UI en menos de 30 minutos.<sup>44,52</sup>

La dosis usual es de 20 UI en 500 mL de solución cristaloides, con ajuste de la tasa de infusión dependiente de la respuesta de la paciente (tasa típica de 250 mL/hora). Cuando es administrada por vía intravenosa, el inicio de acción es casi inmediato lo cual contrasta con la administración muscular que tiene una acción terapéutica más lenta (3-7 minutos), pero un efecto más prolongado (más de 60 minutos). Su efecto antidiurético, el cual es únicamente un 5% del logrado por la vasopresina, lo cual puede ocasionar intoxicación hídrica si se administra en grandes volúmenes de soluciones libres de electrolitos.<sup>53</sup>

La oxitocina ha sido usada rutinariamente durante la cesárea para prevenir la atonía y el sangrado uterino excesivo, pero a pesar de su efectividad entre 10 y 40% de las pacientes reciben dosis adicionales de agentes uterotónicos durante la cesárea para controlar la atonía y hemorragia uterinas.<sup>14,54,55</sup>

### **Alcaloides del cornezuelo de centeno**

Representados por su derivado semi sintético metilergometrina, se utiliza como fármaco de segunda línea de tratamiento de la atonía uterina. En estudios controlados comparando el efecto de la metilergometrina contra oxitocina intramuscular para prevenir la HO se ha reportado un RR 0.54, IC 95% 0.32-0.91,

no habiendo diferencias entre uno y otro con las dosis recomendadas.<sup>56</sup> En un reporte de meta-análisis sobre la efectividad de las inyecciones profilácticas intramusculares o intravenosas de alcaloides del cornezuelo de centeno, se demostró que son efectivas para reducir la pérdida sanguínea < 500 mL (RR 0.49, IC 95% 0.26-0.90), pero no en la HO > 1000 mL (RR 0.32, IC 95% 0.04-2.59). Sin embargo los efectos adversos incluyen vómito, elevación de la presión arterial y dolor después del parto que necesitó analgesia, en particular en la administración por vía intravenosa. Sin efectos sobre la necesidad de transfusión (RR 0.33, IC 95% 0.081-1.40). Existen evidencias a partir de estudios controlados al demostrar que en mujeres sometidas a operación cesárea, la administración combinada de oxitocina con ergotamina (otro derivado del cornezuelo de centeno) ejerce un efecto mayor en la contracción uterina, pero no hay diferencia entre las pérdidas hemáticas.<sup>57,58</sup>

En contraste con la oxitocina, la administración de ergometrina ocasiona una contracción uterina sostenida con incremento prolongado del tono por medio de la estimulación de los receptores miometriales  $\alpha$ -adrenérgicos. Ambos segmentos uterinos, superior e inferior son estimulados para lograr una contracción tetánica. La inyección intramuscular de una dosis estándar de 0.25 mg tiene un inicio de acción terapéutica a los 2-5 minutos. El metabolismo es vía hepática y la vida media plasmática es de 30 minutos. Sin embargo los efectos clínicos de la ergometrina persisten por aproximadamente 3 horas. La administración conjunta de oxitocina con ergometrina tiene un efecto complementario, en el cual la oxitocina tiene un efecto casi inmediato y la ergometrina una acción prolongada.<sup>59</sup>

Los efectos secundarios más comunes de los fármacos derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno son náusea, vómito y mareos. Todos estos tienen mayor severidad cuando la administración es intravenosa. Como resultado de su efecto vasoconstrictor por estímulo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, puede ocurrir hipertensión arterial. Debido a lo anterior, son contraindicaciones para el uso de ergometrina y de otros derivados de alcaloides del cornezuelo de centeno la hipertensión arterial (incluyendo preeclampsia), cardiopatías y enfermedades vasculares periféricas. Esto último ocasiona que estos fármacos no puedan utilizarse en 10 a 20% de la población obstétrica por coexistir con las entidades patológicas antes mencionadas. Si es administrado por vía intravenosa, su efecto terapéutico se observa casi inmediatamente, se recomienda la aplicación en 60 segundos con vigilancia estricta de pulso y presión arterial. Dato relevante principalmente para países en desarrollo es su particular labilidad ante el calor. El fármaco es sensible a la luz y al calor y debe ser almacenado a temperatura inferior a 8° C y evitar exposición a la luz.<sup>60</sup>

De esta forma, la primera línea de tratamiento de la atonía uterina incluye la administración de oxitocina y ergonovina/ergometrina, en combinación o de manera individual, administradas en bolo por vía intravenosa o de manera intramuscular.<sup>57</sup> Si después de esta combinación de fármacos no existe mejoría del tono uterino, se repetirán las dosis estándar después de 5 minutos. La atonía refractaria al manejo con fármacos de primera línea deberá ser tratada con prostaglandinas.

## **Misoprostol**

El Misoprostol (15-deoxy-16 hidroxy-16 metil PGE1) es un análogo sintético de la prostaglandina E1, se une selectivamente a los receptores miométriales de prostanoïdes EP-2/EP-3 promoviendo la contracción miométrial. Ha demostrado ser un agente uterotónico efectivo en la tercera fase del trabajo de parto y en el puerperio inmediato. Su administración puede realizarse por diversas vías (oral, bucal, sublingual, vaginal, rectal e intrauterino) y es detectable en plasma a los 2 minutos después de ser administrado. Puede usarse en pacientes asmáticas, con hipertensión arterial y lactando, además es aproximadamente 100 veces más económico que las prostaglandinas inyectables.<sup>16,28,30,61</sup>

La administración por vía rectal tiene un inicio de acción terapéutica más lento, concentración pico más baja y menores efectos secundarios al compararse con la vía oral y sublingual. **(Ver Tabla 1)**

**Tabla 1**

Vías epiteliales de administración de Misoprostol

Vía de administración	Inicio de acción	Duración de acción
Oral	8 minutos	~ 2 horas
Sublingual	11 minutos	~ 3 horas
Bucal	41.2 minutos	~ 4 horas
Vaginal	27.2 minutos	~ 4 horas
Rectal	102.5 minutos	~ 4 horas

Referencias bibliográficas: 63, 64.

Los resultados de un estudio multicéntrico internacional, en el cual de manera aleatoria se utilizó Misoprostol oral como agente profiláctico en la tercera etapa del trabajo de parto, demostraron que éste era menos efectivo para prevenir la HO que la oxitocina parenteral. Sin embargo, debido al hecho de que requiere mayor tiempo para alcanzar niveles séricos pico, podría ser más útil para proteger de la HO como un agente terapéutico en vez de ser un agente profiláctico.<sup>62</sup>

La colocación de Misoprostol en el espacio bucal evita la ingesta oral, no interfiere en el campo quirúrgico y asegura un nivel plasmático continuo de un potente agente uterotónico, por lo que es más práctico durante el acto quirúrgico que las vías oral y vaginal. Se ha observado que el 77% de las pacientes en

quienes se administra Misoprostol bucal alcanzan las concentraciones séricas máximas entre 30 y 90 minutos posteriores a su administración observándose un incremento casi del doble del tono basal uterino a los 40 minutos.<sup>62,63</sup>

Un 80% de las pacientes a quienes se administra Misoprostol por vía bucal tienen actividad uterina contráctil sostenida durante al menos 5 horas, además después de este tiempo, el total de unidades Alejandría registradas es mayor que en las vías vaginal y rectal. Otra ventaja de esta vía de administración es la menor variabilidad interindividual de respuesta uterina y una menor incidencia de efectos adversos al compararse con la vía sublingual, vaginal y rectal.<sup>63-65</sup>

La mayor área de absorción y el epitelio más delgado del compartimento bucal lo hacen más parecido a la vagina que a la región sublingual, la cual es pequeña y constantemente bañada por saliva. Aunque la administración vaginal de Misoprostol logra alcanzar concentraciones séricas mayores, la actividad y el tono uterino observados con la administración bucal es similar pero con menores efectos secundarios y menor variabilidad de la respuesta a una misma dosis.<sup>63,65</sup>

### **Efectos secundarios al uso de Misoprostol**

Misoprostol es un fármaco bien tolerado, seguro y que esta clasificado en la categoría X de la FDA. Estudios farmacológicos preclínicos demostraron un margen de seguridad de al menos 500-1000 veces entre las dosis letales en animales y las terapéuticas en humanos.<sup>66</sup>

No se han observado efectos adversos clínicos significativos por el uso de Misoprostol incluyendo: hematológicos, endócrinos, bioquímicos, inmunológicos, respiratorios, oftálmicos y cardíacos. La diarrea es el efecto secundario que se

reporta más frecuentemente asociado al uso del fármaco, pero es usualmente leve y autolimitada. Pueden ocurrir también náusea y vómito pero comúnmente se resuelven espontáneamente en 2 a 6 horas. Algunas mujeres encuentran desagradable el sabor de la aplicación oral, sublingual y bucal. Parestesias en lengua y faringe también han sido reportadas. La dosis tóxica de Misoprostol se desconoce, pero por lo general es considerado una droga segura. Sin embargo, existe un caso reciente de una mujer que falleció por falla orgánica múltiple después de una sobredosis de Misoprostol (60 tabletas en 2 días).<sup>67</sup>

Fiebre y escalofrío también son mencionados como efectos comunes. En estudios del uso de Misoprostol para prevenir o tratar HO, el escalofrío se reportó en 32-57% de las mujeres que recibieron el fármaco. Hipertermia > 40° ha sido reportada en múltiples ocasiones relacionada con la administración de 600 mcg, y casos de hiperpirexia con alucinaciones se han reportado asociados a dosis de 800 mcg o mayores.<sup>68,69</sup> Debe evitarse la administración a madres lactando fuera del hospital por el riesgo de diarrea en el neonato.<sup>70</sup>

### **Carbetocina**

Es un análogo octapéptido sintético de acción prolongada de la oxitocina con propiedades agonistas que parece ser un agente promisorio para la prevención de la HO. Al igual que la oxitocina, la carbetocina se une a los receptores de oxitocina en el miometrio, lo cual tiene como resultado contracciones rítmicas del útero, mayor frecuencia de las contracciones existentes y mayor tono uterino. Las inyecciones intravenosas de carbetocina producen contracciones uterinas tetánicas en 2 minutos, con una duración de 6 minutos y después de una hora

contracciones rítmicas. La vida media del fármaco es de 40 minutos después de la administración intravenosa.<sup>71</sup>

Una dosis intravenosa en bolo de 100 mcg ha demostrado ser, por lo menos, tan efectiva como una infusión continua de oxitocina por 16 horas para prevenir la HO.<sup>53</sup> Un estudio canadiense demostró que una dosis única de 100 mcg de carbetocina administrada por vía intramuscular es más efectiva que una infusión de 10 UI de oxitocina por vía intravenosa en 2 horas para reducir la cantidad de mujeres con riesgo de HO que requieren medicación uterotónica, masaje uterino o ambos.<sup>72</sup>

Comparado con oxitocina, su utilización puede reducir la necesidad de un agente uterotónico terapéutico (RR 0.44, IC 95% 0.25-0.78) para quienes se sometieron a cesárea, pero no para el parto. La carbetocina también se asocia a una disminución en la necesidad de masaje uterino tanto en nacimientos por vía vaginal como en aquellos por cesárea (RR 0.38, IC 95% 0.18-0.80 y RR 0.70, IC 95% 0.51-0.94, respectivamente). Sin embargo, este resultado únicamente fue documentado en un estudio en el cual los embarazos fueron resueltos por vía abdominal y otro por vía vaginal. Los datos agrupados de los ensayos no revelaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos entre carbetocina y oxitocina.<sup>53,72</sup>

## **II. Tratamiento quirúrgico**

Ante la paciente con HO persistente, el médico se enfrenta a la posibilidad de recurrir a la intervención quirúrgica para detener la actividad hemorrágica. Los estudios reportados se basan en series de casos, y eventualmente en casos y

controles sin que existan diseños clínicos experimentales que demuestren la ventaja de los procedimientos quirúrgicos en la prevención o tratamiento de la HO sobre las alternativas farmacológicas.

La intervención quirúrgica está indicada cuando el sangrado uterino excesivo no responde a las modalidades terapéuticas convencionales. El procedimiento quirúrgico más efectivo para el control de un sangrado uterino severo es la histerectomía; sin embargo, la mayoría de los obstetras prefieren usar éste procedimiento como último recurso.

### **Ligadura de arterias uterinas**

La ligadura quirúrgica de las arterias uterinas es una parte importante del arsenal del obstetra. La capacidad de efectuar éste procedimiento de manera apropiada puede reducir la pérdida de sangre asociada con ruptura o laceraciones uterinas y en ciertas circunstancias permite conservar el útero. Una revisión que incluyó 265 pacientes demostró que éste procedimiento es potencialmente útil en el 96% de los casos. Como esta no fue una serie controlada, no se conoce la verdadera eficacia de la ligadura de las arterias uterinas para evitar la histerectomía. La atonía uterina fue la principal indicación para éste procedimiento. La incidencia de complicaciones significativas fue de alrededor de 1% y pareció asociarse a la inexperiencia del cirujano. No se reportaron lesiones urológicas. El autor reconoció como el mejor método quirúrgico para detener la HO la histerectomía obstétrica, pero, hizo énfasis en que ésta deberá indicarse únicamente cuando la ligadura de arterias uterinas no tenga éxito.<sup>73</sup>

## **Técnica**

La técnica de la ligadura en masa de las ramas ascendentes de la arteria y vena uterina es simple y puede realizarse rápidamente. El peritoneo vesicouterino deberá ser disecado y desplazado en sentido caudal durante la cesárea. La ligadura se realiza 2 a 3 cm por debajo de la histerotomía, para realizar esto es necesario desplazar la vejiga en sentido caudal. Para evitar lesionar los uréteres deberá evitarse realizar la ligadura cerca de la base de la vejiga. Es importante incluir 2 a 3 cm de miometrio en la sutura. Se realiza con una aguja grande y con sutura catgut crómico no.1. La ligadura se coloca alrededor de la arteria uterina ascendente y de las venas que la acompañan a un nivel justo por debajo del sitio de la incisión uterina. La ligadura no deberá penetrar a la cavidad uterina, pero incluirá la mayor parte de la pared uterina. En un primer tiempo la aguja se introduce de adelante hacia atrás en el miometrio 2 cm por dentro del borde lateral del útero. Se retira la aguja del miometrio posterior y se dirige a un espacio avascular del ligamento ancho. Luego se anuda el punto en forma segura. Se repite este procedimiento en el lado opuesto.<sup>74</sup>

También puede requerirse ligar las arterias por encima de la incisión en un 4% de los casos. Esta técnica permite detener la HO en 85-96% de los casos. Existe circulación colateral y recanalización en 6 a 8 semanas por lo que la fecundidad futura no se afecta.<sup>73-77</sup>

## **Ligadura de la arteria ilíaca interna (hipogástrica)**

Aunque a menudo recomendada, puede ser peligrosa a menos de que el cirujano tenga experiencia quirúrgica en el espacio retroperitoneal. La ligadura de

las arterias hipogástricas aminora la presión de pulso, pero puede no controlar de manera absoluta el riego sanguíneo uterino, por lo que su tasa de éxito es de casi 40% (25-60%).<sup>78</sup>

La ligadura unilateral de la arteria ilíaca interna reduce el flujo sanguíneo homolateral distal en sólo la mitad. Un efecto clínico más importante es una disminución de 85% de la presión del pulso distal a la ligadura, que cambia en consecuencia la hemodinámica del árbol arterial distal para que se asemeje más a un sistema venoso y sea más propenso a la hemostasia a través de la simple vía de la formación de coágulos.<sup>79</sup>

Los datos de series recientes indican que la ligadura tiene éxito para evitar la histerectomía en alrededor de la mitad de los casos asociados con atonía uterina y placenta acreta. Pero, se observó un aumento de la incidencia de lesión ureteral y paro cardiaco debido a pérdida de sangre en mujeres sometidas a ligadura infructuosa seguida por histerectomía en comparación con aquellas sometidas a histerectomía primaria sin ligadura previa del vaso. Sin embargo, las lesiones ureterales parecieron relacionarse quirúrgicamente más con la histerectomía que con la ligadura de la arteria. En consecuencia, las complicaciones asociadas con la ligadura infructuosa de la arteria ilíaca interna se pueden relacionar con una demora de la histerectomía en lugar de con el procedimiento quirúrgico en si mismo.<sup>80</sup>

Las principales complicaciones son lesiones vasculares (vena ilíaca interna), ureterales y la necrosis glútea (por ligadura más arriba de la arteria glútea). Aunque por lo general la amplia circulación colateral evita complicaciones isquémicas, se comunicaron isquemias de la pelvis central, rupturas de la piel del

periné y del sitio de la episiotomía y lesiones postisquémicas de la neurona motora inferior con debilidad de las extremidades inferiores como secuelas de la oclusión de la arteria ilíaca interna.<sup>81</sup>

El desarrollo reciente de técnicas radiológicas para embolizar arterias y la eficacia destacable de los preparados de prostaglandinas sintéticas en casos de atonía uterina, se combinaron para hacer que la ligadura de la arteria ilíaca interna sea una técnica empleada de manera infrecuente. Pocos individuos que completan los programas de entrenamiento actuales son lo bastante diestros en esta cirugía como para completarla de manera segura en condiciones de emergencia. La falla de ésta técnica quirúrgica que conduce a histerectomía ocurre en el 39.3% de las mujeres sometidas a este procedimiento. Muestra como una ventaja que el control que el control quirúrgico de la hemorragia es inmediato, pudiendo ofrecerse otra alternativa rápidamente en caso de ser necesario.<sup>82</sup>

El sangrado posterior a la histerectomía, difuso o en capa, deberá controlarse con el empaquetamiento abdominal que permita la normalización de las condiciones hemodinámicas y hemostáticas de la paciente. El sangrado persistente por vasos sanguíneos específicos deberá ser sometido a procedimientos de embolización. En consecuencia, aunque la ligadura puede ser eficaz en casos seleccionados, nunca se indica su realización en la práctica cotidiana y, en realidad, pocas veces se justifica. Es probable que la relación riesgo/beneficio de este procedimiento en casos de HO sea aceptable sólo si se cumplen 3 criterios: la mujer debe estar estable desde el punto de vista hemodinámico, la paridad futura debe ser una preocupación abrumadora para la

paciente y se debe disponer de un cirujano experimentado. De lo contrario, la histerectomía puede ser el procedimiento de elección.<sup>20,75,77,83</sup>

### **Histerectomía obstétrica**

Es aquella que se realiza siempre en un segundo tiempo quirúrgico posterior a un evento obstétrico previo y de manera no planeada, por contraposición a la cesárea histerectomía que se realiza en un mismo tiempo quirúrgico siempre programada y consecutiva a la realización de una cesárea.<sup>84</sup>

La cesárea histerectomía (obstétrica) es, un poco común pero bien descrito procedimiento quirúrgico que es usado típicamente como último recurso después de una HO refractaria al tratamiento común.<sup>85,86</sup>

Aunque afortunadamente tiene una incidencia extraordinariamente baja, la histerectomía obstétrica siempre representa un resultado catastrófico (a veces fatal) en un embarazo para cualquier mujer, independientemente si ésta considera satisfecha su paridad.<sup>86,87</sup>

La histerectomía obstétrica de urgencia es un procedimiento que potencialmente preserva la vida y el sangrado posterior al nacimiento es la causa directa más frecuente de su indicación. La incidencia real en México se desconoce, aunque algunos autores indican que es del 0.5 al 0.9%.<sup>88,89</sup>

A pesar de los adelantos en la imagen ultrasonográfica no se ha podido predecir con certeza quién requerirá histerectomía.<sup>22</sup> La causa que puede llevar a algún trastorno uterino obstétrico es multifactorial, por lo tanto resulta difícil predecir cual mujer presentará algún problema en el procedimiento de resolución del embarazo, por lo que sólo se puede considerar que existe un RR de 0.857 de

terminar en histerectomía obstétrica de urgencia por el simple hecho de estar embarazada. Por otra parte, la probabilidad que una paciente tiene al realizarle cesárea es 1.16 veces mayor que aquella cuyo embarazo se resuelve por parto.<sup>88</sup>

En un estudio realizado en nuestro país, se contrastó la correspondencia entre el diagnóstico clínico de atonía/hipotonía uterina con los informes histopatológicos de las piezas quirúrgicas obtenidas mediante histerectomía obstétrica. Se encontró que la causa pudo estar condicionada por edema intersticial así como hipertrofia miometrial. Éste pudiera ser el mecanismo fisiopatológico que impida que el miometrio adquiera el tono necesario para permitir el cierre de las arterias del lecho placentario.<sup>88,89</sup>

En comparación con las pacientes que no tienen antecedentes de haber terminado algún embarazo mediante una operación cesárea, aquellas mujeres con una cesárea previa tienen más del doble de riesgo de requerir una cesárea histerectomía en su siguiente cesárea y las que tiene dos o más cesáreas previas tiene un riesgo aumentado hasta 18 veces de que se les practique dicha cirugía.<sup>87,89</sup> Algunos estudios han reportado que la resolución del embarazo por vía abdominal incrementa el riesgo de terminar el embarazo con una cesárea histerectomía entre 50 y 95 veces.<sup>90,91</sup>

La histerectomía obstétrica a diferencia de la cesárea histerectomía en la cual existe menor pérdida hemática, así como una menor tasa de transfusiones y morbilidad febril, tendrá una relación directa con los momentos en que se lleve a cabo el diagnóstico oportuno de la patología indicativa de su realización; de la decisión temprana para su ejecución, circunstancia que no siempre es tenida en

la mente de los equipos que manejan dichos casos y que favorecen dilaciones preciosas por parte de alguno de los integrantes.<sup>84</sup> (Ver Tabla 2)

**Tabla 2**

Pérdida sanguínea estimada en diferentes procedimientos obstétricos

Procedimiento	Pérdida sanguínea
Parto	500 mL
Cesárea	1000 mL
Cesárea histerectomía	1963.3 ± 1180.2 mL
Histerectomía obstétrica	2597.1 ± 1369.4 mL

Referencias bibliográficas 4, 84, 85.

En un estudio realizado en el Reino Unido, por cada mujer que murió a consecuencia de una histerectomía obstétrica, más de 150 mujeres fueron manejadas con el mismo procedimiento.<sup>87</sup>

En una revisión reciente que incluyó 981 casos de HO tratados con histerectomía obstétrica, se reportaron tasas de mortalidad y morbilidad maternas de 2.6% y 56%, respectivamente. Un 44% de las pacientes requirió hemotransfusión. Se clasificaron como histerectomías de emergencia un 61.2%, de éstas 52.2% fueron descritas como totales y 47.8% subtotales, se necesitó reintervención o cirugía adicional en 10.5% de los casos.<sup>92</sup>

En la actualidad, son cada vez menos los médicos que indican una histerectomía obstétrica debido a diversas razones, entre ellas: disponibilidad de

antibióticos de amplio espectro, de hemoderivados, agentes uterotónicos y al refinamiento y la estandarización de la cirugía.<sup>93,94</sup>

Una gran variedad de procedimientos quirúrgicos potencialmente “preservadores uterinos” han sido descritos en la literatura. El subempleo de técnicas tanto antiguas como modernas tales como ligadura de arterias uterinas e hipogástricas, la sutura B-Lynch entre otras técnicas hemostáticas pueden contribuir al incremento de la tasa de histerectomía obstétrica en pacientes sometidas a operación cesárea. Por lo tanto, el incremento del desarrollo y el entrenamiento en estas técnicas podría reducir el número de pacientes que últimamente son sometidas a esta cirugía.<sup>94,95,</sup>

En la revisión sistémica que evaluó intervenciones mayores como tratamiento de la HO: balón uterino, suturas de compresión uterina, desvascularización pélvica o embolización arterial, definiendo la falla del tratamiento como la necesidad de proceder a la siguiente etapa de tratamiento o repetir la intervención. La tasa de éxito fue para la embolización arterial 90.7% (85.7%-94%), taponamiento uterino 84% (77.5%-88.8%), suturas de compresión uterina 91.7% (84.9%-95.5%), ligadura de la arteria ilíaca interna o desvascularización pélvica 84.6% (81.2%-87.5%). Es decir, actualmente no hay evidencia que sugiera cual método es mejor para el manejo de la HO severa.<sup>23,83,96</sup>

Ante la falta de evidencia, el médico debe estar preparado para llevar a cabo éste procedimiento de urgencia y manejar oportunamente las complicaciones, que en ocasiones son catastróficas para la madre y el recién nacido. A pesar de esto, la histerectomía obstétrica sigue siendo la intervención con mejores resultados postquirúrgicos.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis alterna (Ha)**

La administración de Misoprostol bucal durante la cesárea en pacientes con riesgo de atonía uterina disminuye la HO y la utilización de fármacos uterotónicos adicionales para su tratamiento.

#### **Hipótesis nula (Ho)**

La administración de Misoprostol bucal durante la cesárea en pacientes con riesgo de atonía uterina no disminuye la HO ni la utilización de fármacos uterotónicos adicionales para su tratamiento.

## **CAPÍTULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Demostrar que la administración de Misoprostol bucal durante la cesárea en pacientes con riesgo de atonía uterina puede disminuir la HO y secundariamente la utilización de fármacos uterotónicos adicionales para su tratamiento.

#### **Objetivos específicos**

1. Determinar si la administración de Misoprostol durante la cesárea puede disminuir los episodios de atonía uterina, HO temprana y necesidad de hemotransfusiones.
2. Establecer el riesgo de causar atonía uterina y HO de cada uno de los factores de riesgo analizados.
3. Calcular la incidencia de HO en pacientes sometidas a operación cesárea con factores de riesgo de atonía uterina y en aquellas que no los tienen.

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1. Tipo de estudio**

Estudio experimental, aleatorizado y doble ciego.

#### **5.2. Criterios de inclusión**

Mujeres de cualquier edad, cursando embarazos mayores de 24 semanas sometidas a operación cesárea (electiva o de urgencia), con hematocrito y hemoglobina séricas determinados en un lapso máximo de 72 horas previas a su internamiento. Además, debían tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo de atonía uterina:<sup>8,18</sup>

1. Feto macrosómico o con sospecha de macrosomía (peso fetal estimado por método clínico de Johnson o por ultrasonido mayor de 4000 gramos).
2. Polihidramnios (índice de líquido amniótico determinado por método de Phelan mayor de 20 cm).
3. Embarazo múltiple.

4. Trabajo de parto con fase activa prolongada (mayor de 12 horas) o muy rápida (dilatación cervical  $\geq 10$  cm/hora).
5. Uso de sulfato de magnesio o de cualquier fármaco con efecto tocolítico previo a la cesárea durante al menos 8 horas.
6. Uso de oxitocina previo a la cesárea durante al menos 4 horas.
7. Haber tenido 3 ó más partos/cesáreas.
8. Corioamnionitis clínica (definida como hipertermia materna  $\geq 38^{\circ}$  C y dos de las siguientes condiciones: leucocitosis materna  $> 15,000$  células/mm<sup>3</sup>, taquicardia materna  $> 100$  latidos/minuto, taquicardia fetal  $> 160$  latidos/minuto, dolor o hipersensibilidad uterina, fetidez del líquido amniótico).
9. Miomatosis uterina o malformaciones mullerianas visualizadas en cirugías previas o comprobadas ecográficamente.
10. Índice de masa corporal de  $30 \text{ Kg/m}^2$  ó mayor.

### **5.3. Criterios de exclusión**

1. Antecedente de hipersensibilidad a las prostaglandinas (alergia, historia de asma severa, hipotensión, palpitaciones) o cualquier otra de las contraindicaciones descritas por los fabricantes.

2. Antecedente de sangrado previo a la realización de la cesárea (placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera o sangrado de causa no especificada).

#### **5.4. Criterios de eliminación**

1. Hallazgo de acretismo placentario durante la cirugía.
2. Sangrado durante la cesárea proveniente de la pared abdominal o por lesión vascular (cualquier sangrado excesivo no causado por atonía uterina).
3. Aplicación de anestesia general.
4. Administración incorrecta del fármaco (Misoprostol o placebo) en relación a dosis, vía y momento de administración.

#### **5.5. Tamaño de la muestra**

Mediante muestreo no probabilístico, en una población infinita, fue estimada en base a la necesidad de utilizar fármacos uterotónicos adicionales al manejo activo estándar en 43% de las mujeres sometidas a operación cesárea.<sup>55,108-110</sup>

Con un nivel de significancia de 0.05 ( $\alpha$ ) y una potencia de 90% ( $\beta$ ) para detectar una diferencia de 28% entre los grupos, se calculó el tamaño de la muestra con la siguiente fórmula:<sup>110-112</sup>

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (P1Q1 + P0Q0)}{(P1-P0)^2}$$

**n= 53 pacientes en cada grupo de estudio.**

## **5.6. Lugar de referencia**

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Perinatología.

## **5.7. Descripción del diseño**

Se incluyeron en el estudio 120 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión y que acudieron para la resolución de su embarazo por vía abdominal al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el período 1º de febrero 2008 a 31 de diciembre de 2013.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital donde se le asignó la clave de registro GI07-011 y posteriormente fue registrado en ClinicalTrials.gov con la clave de identificación NCT01733329.

Todas las pacientes estuvieron informadas sobre la metodología del estudio y firmaron consentimiento informado. Fueron asignadas aleatoriamente a uno de dos grupos: el de casos (n=60) a quienes posterior al pinzamiento y corte del cordón umbilical les fueron administrados por el anestesiólogo 2 tabletas (400 mcg) de Misoprostol (Cytotec, Pfizer Pharmaceuticals, Toluca, México) en

cavidad bucal y al grupo de controles (n=60) a quienes se administró como placebo 800 mcg de ácido fólico (2 tabletas de 400 mcg, Biofarma Natural CMD, Zapopan, México) de la misma manera.

Todas las pacientes ignoraban a que grupo habían sido asignadas. La aleatorización fue realizada utilizando una secuencia generada mediante el programa Epicalc2000® en bloques de 6. Los fármacos se mantuvieron en frascos opacos marcados con el número de grupo asignado a la paciente y fueron administrados al anestesiólogo de manera que ni éste ni el cirujano ni las pacientes conocían la naturaleza del fármaco.

Únicamente se efectuaron laparotomías medias e hysterotomías segmentarias horizontales. Después del alumbramiento dirigido, todas las mujeres recibieron infusión intravenosa de 20 U de oxitocina en 1000 mL de solución Hartmann a una velocidad de 15 mL/minuto durante 30 minutos y después 150 mL/hora durante 8 horas.

Todas las cirugías fueron realizadas por médicos adscritos al departamento y/o residentes de últimos años. El cirujano solicitó fármacos uterotónicos adicionales (oxitocina intravenosa en bolo, carbetocina, metilergonovina intramuscular, Misoprostol rectal) basado en los hallazgos quirúrgicos. A criterio del cirujano se agregó oxitocina a la dilución ya descrita pero fue considerada como otro agente uterotónico adicional en el análisis.

Se valoró el tono uterino y cantidad de sangrado de las pacientes durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, clasificándose como normal o con atonía. Se determinó biometría hemática completa 12 horas después de la cesárea.

La HO se definió como una pérdida sanguínea igual o mayor de 1000 mL estimada visualmente por los anestesiólogos, una disminución del hematocrito postcesárea de 10% ó mayor en relación al prequirúrgico o la necesidad de hemotransfusión.<sup>4,88,113</sup>

## **5.8. Criterios de éxito y fracaso del tratamiento**

### Éxito

1. Menor incidencia de atonía uterina en el grupo Misoprostol en comparación con los controles.
2. Apego exclusivo al manejo descrito sin administración de fármacos uterotónicos adicionales ni técnicas quirúrgicas.
3. Disminución del hematocrito postcesárea de menos del 10% en relación al determinado previamente al acto quirúrgico.

### Fracaso

1. Incidencia de atonía uterina en el grupo Misoprostol sin diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el grupo control.
2. Utilización de fármacos uterotónicos adicionales al manejo antes descrito.
3. Disminución del hematocrito determinado después de la cesárea en más de 10% en relación al previo a la cirugía.
4. Necesidad de hemotransfusión.

5. Ligadura de arterias uterinas, realización de histerectomía obstétrica o cualquier otra técnica quirúrgica utilizada para tratar la HO secundaria a atonía uterina que no respondió al manejo farmacológico.

### **5.9. Variables**

Se analizaron las siguientes variables:

1. Aplicación de fármacos uterotónicos adicionales al MATP, especificando tipo y número de fármacos.
2. Hematocritos previo y posterior a la cesárea, así como la diferencia entre estos.
3. Sangrado estimado por el anestesiólogo.
4. Necesidad de hemotransfusión durante o posterior a la cirugía.
5. Episodios de atonía uterina, especificando el momento de presentación: transquirúrgica y postquirúrgica (temprana).
6. Factores de riesgo para atonía uterina/HO.
7. Duración de la cirugía.
8. Casos de histerectomía obstétrica, ligadura de arterias uterinas o cualquier otra técnica quirúrgica utilizada para tratar la HO.

### **5.10. Análisis estadístico**

Se utilizaron medidas de tendencia central y se determinó la incidencia de HO durante el período de estudio. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS® versión 18 para Windows. Las variables categóricas se compararon por medio de Chi cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher. A las variables numéricas se les realizó prueba de Kolmogorov Smirnov para valorar normalidad. Las variables paramétricas fueron comparadas con prueba t Student para muestras independientes y las no paramétricas con prueba de U de Mann-Whitney. Se determinaron riesgos relativos los cuales fueron expresados con intervalos de confianza del 95%, así como el número necesario de pacientes a tratar según resultados perinatales en ambos grupos.<sup>114,115</sup> Consideramos estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

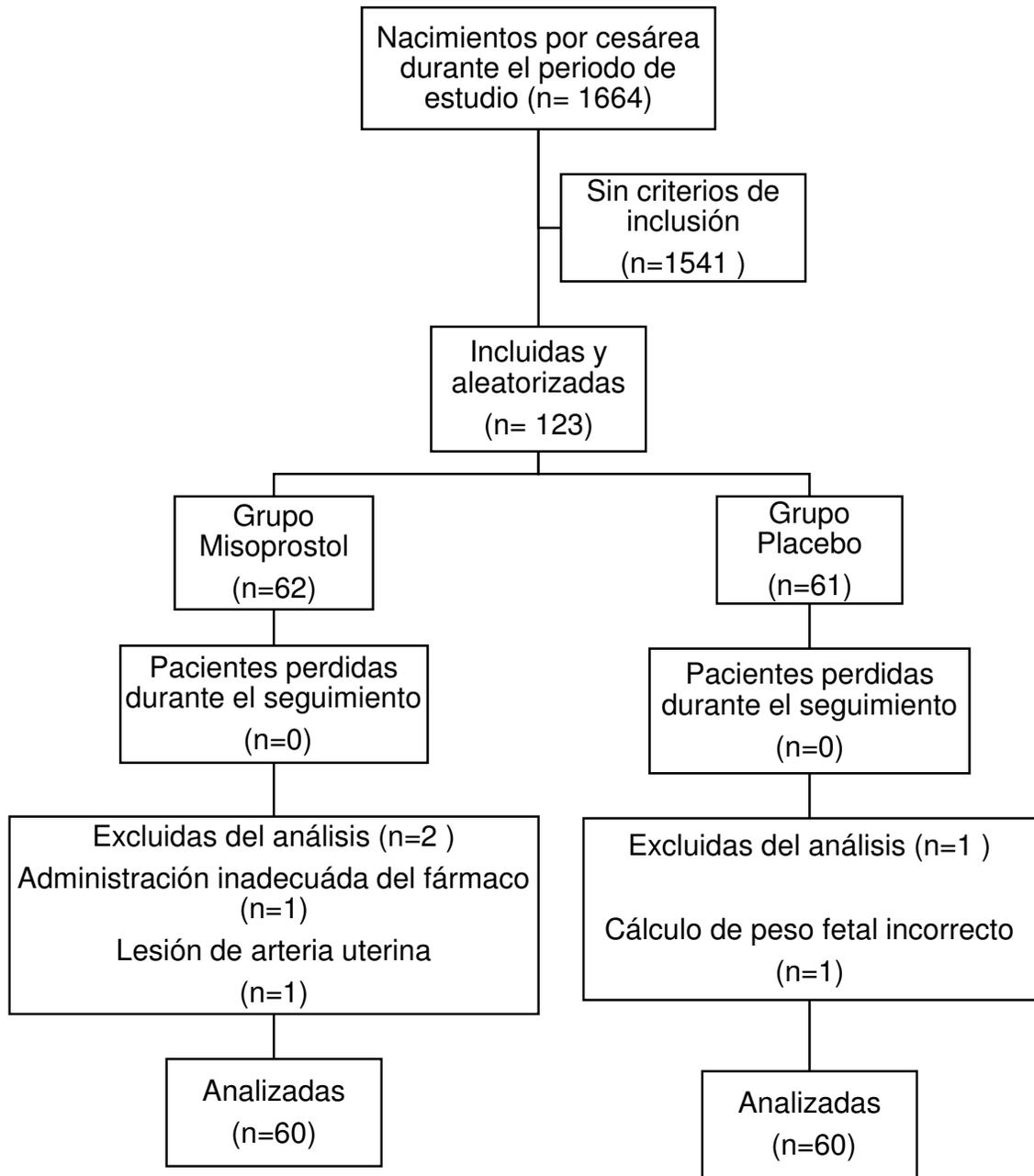
## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 4114 nacimientos, 2450 (59.5%) por vía vaginal y 1664 (40.5%) por vía abdominal. Dentro de éste último grupo se detectaron e incluyeron en el estudio 123 (7.3%) mujeres con factores de riesgo para desarrollar atonía uterina y secundariamente HO. De éstas pacientes fueron eliminadas del análisis estadístico 3 (2.4%), 1 del grupo placebo y 2 del grupo Misoprostol. **(Ver Figura 1)**

#### 6.1. Características de la población en estudio

Las características de las pacientes de ambos grupos al inicio del estudio fueron estadísticamente similares. **(Ver Tabla 3)** El tipo y frecuencia de los factores de riesgo de atonía uterina en ambos grupos no mostraron diferencia estadística al ser comparados. Se identificó la macrosomía fetal como el factor de riesgo predominante tanto en el grupo Misoprostol como en el placebo. **(Ver Tabla 4)**



**Figura 1.** Flujograma de participantes durante el estudio.

**Tabla 3**

Características demográficas de los grupos en estudio

Característica	Misoprostol n=60	Placebo n=60	p
Edad (años)	24.0 ± 5.32	25.18 ± 6.29	0.28*
Paridad	2.43 ± 1.53	2.33 ± 1.48	0.69†
Edad gestacional (semanas)	37.35 ± 3.63	37.89 ± 2.83	0.49†
Duración de la cirugía (min)	68.12 ± 19.5	70.12 ± 21.6	0.59*
Hematocrito preoperatorio (%)	35.93 ± 3.81	36.63 ± 3.43	0.65*

Valores descritos como media ± desviación estándar

\* Prueba t Student

† Prueba U de Mann-Whitney

**Tabla 4****Frecuencia de factores de riesgo de atonía uterina en ambos grupos**

Factor de riesgo	Misoprostol		Placebo		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Macrosomía	29	40	35	53	0.83	0.36‡
Embarazo múltiple	12	17	13	19.7	0.05	0.82‡
Terapia tocolítica	10	13.9	3	4.5	3.10	0.07‡
Polihidramnios	8	11	3	4.5	1.60	0.20‡
Multiparidad	7	10	9	13.7	0.07	0.78‡
Trabajo de parto prolongado	4	5.5	1	1.6	0.83	0.36‡
Corioamnionitis	1	1.3	-	-	1.00	0.31‡
Anomalías uterinas*	1	1.3	2	3	0.34	0.55‡

Valores descritos como número (porcentaje)

‡ Prueba Chi cuadrada o exacta de Fisher

\* Malformaciones o tumores uterinos

\*\* El total supera el tamaño de la muestra debido a la presencia de 2 ó más factores en una misma paciente

## 6.2. Características relacionadas al acto quirúrgico

El análisis de las variables involucradas en el acto quirúrgico, excluyendo el sangrado estimado, no difirieron estadísticamente como se muestra en la tabla siguiente:

**Tabla 5**

Comparación de variables pre y postoperatorias en estudio

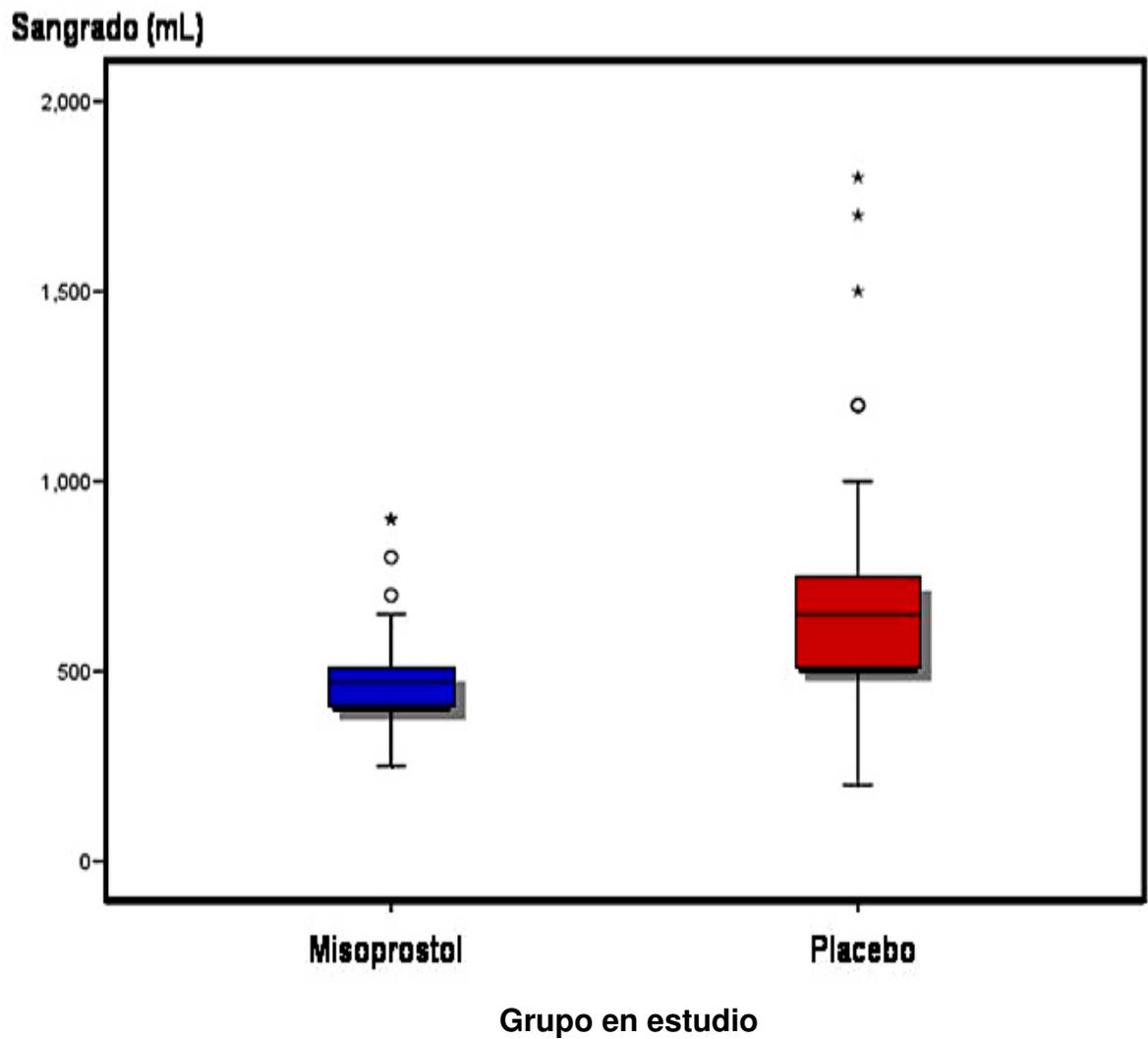
Variable	Misoprostol n = 60	Placebo n = 60	p*
Duración de la cirugía (minutos)	68.11±19.35	70.11 ± 21.47	0.59
Hematocrito preoperatorio (%)	35.93 ± 3.78	35.63 ± 3.41	0.65
Hematocrito postoperatorio (%)	31.74 ± 4.71	31.13 ± 5.57	0.52
Diferencia de hematocrito preoperatorio - postoperatorio (%)	4.19 ± 3.41	4.49 ± 4.49	0.67
Sangrado estimado (mL)	470 ± 148.66	655.33 ± 339.34	0.0002

Valores descritos como media ± desviación estándar

\* Prueba t Student

### 6.3. Cuantificación del sangrado

Al analizar las variables previas y posteriores a la cirugía de ambos grupos relacionados con las pérdidas hemáticas, determinamos una media del sangrado estimado significativamente menor en el grupo Misoprostol en relación con el placebo ( $470 \pm 148.6$  mL y  $655.33 \pm 339.3$  mL, respectivamente) ( $p=0.0002$ ). Ésta diferencia se expresa más objetivamente en la siguiente figura.



**Figura 2.** Comparación de la cantidad de sangrado estimado en ambos grupos

#### **6.4. Atonía uterina**

Fueron identificados 20 casos de atonía uterina, 5 (8.33%) del grupo tratado con Misoprostol y 15 (25%) del grupo placebo, determinándose una diferencia estadísticamente significativa del 16.7% ( $p=0.02$ ) y un efecto protector del fármaco contra esta complicación.

En relación al tiempo de presentación de los episodios de atonía uterina en cada grupo, no encontramos diferencia estadística al comparar la atonía “transcesárea” del grupo Misoprostol con la del grupo control. La atonía uterina postoperatoria no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos pero se presentó más frecuentemente en el grupo placebo.

Al analizar el total de episodios de atonía uterina en ambos grupos observamos una disminución del riesgo de 73% en aquellas pacientes que fueron tratadas con prostaglandina bucal. **(Ver Tabla 6)**

**Tabla 6**

Riesgo de desarrollar atonía uterina en ambos grupos

Momento de presentación	Misoprostol		Placebo		<i>p</i>	RR	IC 95%
	n	%	n	%			
Transquirúrgica	4	6.7	8	13.3	0.36*		
Postquirúrgica	1	1.6	7	11.7	0.06*		
Total	5	8.3	15	25.0	0.02*	0.27	0.09-0.80

\* Prueba exacta de Fisher

**6.5. Diagnóstico de hemorragia obstétrica**

Durante el periodo de estudio fueron reportados 30 casos con el diagnóstico de HO secundaria a atonía uterina, en 22 (73.3%) se detectó al menos un factor de riesgo de atonía y 15 estuvieron incluidas en éste estudio. En los otros 8 (26.7%) casos no se encontraron factores de riesgo.

Al comparar el total de casos con el diagnóstico de HO en cada grupo observamos una disminución del riesgo de 79% en las pacientes que utilizaron Misoprostol, pero, al comparar de manera aislada la presencia de cada uno de los criterios diagnósticos, no observamos diferencia estadísticamente significativa pero si un mayor número de transfusiones sanguíneas en el grupo

placebo a pesar de que el descenso del hematocrito no fue distinto al comparar los grupos ( $p= 0.52$ ) como se muestra en el cuadro anexo. (**Ver Tablas 5 y 7**).

**Tabla 7**

Riesgo de presentar hemorragia obstétrica según criterios diagnósticos en ambos grupos

Criterio diagnóstico	Misoprostol		Placebo		<i>p</i>	RR	IC 95%
	n	%	n	%			
Disminución del hematocrito > 10%	3	5.0	6	10.0	0.49*		
Pérdida sanguínea > 1000 mL	3	5.0	7	11.7	0.32*		
Hemotransfusión	0	-	5	8.3	0.05*		
Total	3	5.0	12	20.0	0.02*	0.21	0.05-0.79

\* Prueba exacta de Fisher

El diagnóstico de HO, al considerar la presencia de al menos un criterio diagnóstico fue estadísticamente mayor en el grupo placebo en comparación con el grupo Misoprostol (20% y 5%, respectivamente) ( $p=0.02$ ).

No se observó diferencia al analizar las diferentes combinaciones de 2 criterios ni al considerar únicamente como diagnóstico un total de 2 ó 3 criterios. **(Ver Tabla 8)**

**Tabla 8**

Diagnóstico de hemorragia obstétrica basado en el número de criterios presentes

Número de criterios	Misoprostol		Placebo		$p$	RR	IC 95%
	n	%	n	%			
Al menos 1	3	5.0	12	20.0	0.02*	0.25	0.05-0.79
Dos	3	5.0	7	11.7	0.20*	0.42	0.11-1.57
Tres	0	-	1	1.6	-	-	-
Total	3	5.0	12	20.0	0.02*	0.25	0.05-0.79

\* Prueba exacta de Fisher

## 6.6. Tratamiento de la hemorragia obstétrica

### I. Tratamiento farmacológico

#### Fármacos uterotónicos adicionales

Al analizar la utilización de fármacos uterotónicos adicionales, encontramos disminución del riesgo de aplicación de al menos un fármaco de un 84% en el grupo tratado con Misoprostol. El fármaco más utilizado en ambos grupos fue la ergonovina intramuscular y no se determinó diferencia en su frecuencia de aplicación ni en la de los otros agentes uterotónicos al analizar ambos grupos.

**Tabla 9**

Utilización de fármacos uterotónicos adicionales para tratar atonía uterina o hemorragia obstétrica

Fármacos adicionales	Misoprostol		Placebo		<i>p</i>	RR	IC 95%
	n	%	N	%			
Uno o más	6	10.0	24	40.0	0.01†	0.16	0.06-0.44
Exclusivamente 1	6	10.0	14	60.0	0.06†	0.42	0.17-1.04
Oxitocina	2	3.3	6	10.0	0.16*	0.33	0.07-1.58
Ergonovina	4	6.6	8	13.3	0.23*	0.50	0.15-1.57
Misoprostol rectal	0	-	2	3.3			
Dos o más	0	-	10	16.6			

\* Prueba exacta de Fisher

† Prueba Chi cuadrada

## Número necesario de pacientes a tratar

Con la intención de volver más objetivos y aplicables los resultados obtenidos, se muestran en el Cuadro anexo el número de pacientes con factores de riesgo a quienes es necesario administrar Misoprostol bucal transcesárea para evitar un episodio de atonía uterina, HO secundaria a la misma y consecuentemente la utilización de fármacos uterotónicos adicionales.<sup>114,115</sup>

**Tabla 10**

Riesgo relativo y Número necesario de pacientes a tratar para reducir el riesgo de un evento adverso determinado

Situación a evaluar	Misoprostol		Placebo		RR	IC 95%	NNT
	n	%	n	%			
Atonía uterina	5	8.3	15	25.0	0.27	0.09-0.80	6
Hemorragia obstétrica	3	5.0	12	20.0	0.21	0.05-0.79	6.6
Fármacos uterotónicos adicionales	6	10.0	24	40.0	0.16	0.06-0.44	3.3

## **II. Tratamiento quirúrgico de la hemorragia obstétrica**

Fueron realizadas 3 intervenciones quirúrgicas como tratamiento de la HO causada por atonía uterina sin respuesta farmacológica. Aún y cuando todas las pacientes estaban incluidas en el grupo placebo, no se encontró diferencia estadística al comparar ambos grupos en relación a esta variable, (0% y 5%, respectivamente) ( $p=0.121$ ).

Las cirugías realizadas fueron 2 histerectomías totales y una ligadura bilateral de arterias uterinas. Se registraron como factores de riesgo macrosomía fetal, multiparidad y la utilización de orciprenalina, respectivamente. No se reportaron complicaciones quirúrgicas y las pacientes fueron egresadas asintomáticas.

### **6.7. Efectos secundarios del uso de Misoprostol**

Durante éste estudio no se reportaron efectos adversos secundarios a la utilización del Misoprostol y no se reportaron muertes maternas o fetales en ninguno de los grupos.

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

La HO es la causa más común de muerte materna, representando aproximadamente el 25-30% de todas las muertes maternas a nivel mundial.<sup>24</sup> Estudios de revisión e inclusive un reciente metaanálisis, se han publicado sobre el uso de Misoprostol durante la cesárea para prevenir HO, pero pocos han reportado su uso conjunto con el MATP con oxitocina, sólo uno ha analizado la aplicación por vía bucal y ninguno se ha realizado exclusivamente en mujeres con factores de riesgo de atonía uterina.<sup>24,55,98</sup>

#### **7.1. Incidencia de hemorragia obstétrica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León**

Se determinó en base a los datos obtenidos durante el periodo de estudio una incidencia de HO secundaria a atonía uterina en pacientes cuyo embarazo fue resuelto por la vía abdominal de 13.82 por cada 1000 cesáreas o bien, 1 episodio de atonía uterina que ocasione HO por cada 72.34 cesáreas.

Por otra parte, en aquellas pacientes sin factores de riesgo identificables, la incidencia fue de 5.18 casos de HO por cada 1000 cesáreas ó 1 caso por cada 192.62 cesáreas. Al considerar la presencia de factores de riesgo de atonía uterina en la población en estudio, la incidencia se calculó de 125 casos de HO

por cada 1000 cesáreas ó 1 caso por cada 8 cesáreas, lo cual representa un incremento de 9.6 veces el riesgo de desarrollar HO en relación a la población general cuyo nacimiento se resolvió por cesárea y de 25 veces al compararse con aquellas pacientes sin factores de riesgo que fueron operadas.

## **7.2. Factores de riesgo de atonía y hemorragia obstétrica**

Existen características propias del embarazo y algunas otras atribuibles a la madre que han sido asociadas con un incremento en la incidencia de la HO, pero es poco lo que se ha escrito sobre el riesgo que representa cada uno de estos factores para ocasionar pérdidas sanguíneas excesivas, atonía uterina y secundariamente a esta dos, la utilización de otros fármacos uterotónicos.<sup>99</sup>

Ha sido descrito que en la mayoría de los casos no es posible predecir la HO, ya que aproximadamente dos terceras partes carece de factores de riesgo.<sup>35-37</sup>

Pero, también se ha demostrado que en el 80-90% de los casos de muerte materna asociada con HO se han identificado variables que pueden ser evitables. Por lo tanto, la identificación oportuna y el tratamiento intensivo durante los primeros minutos del evento hemorrágico secundario a la atonía uterina evitan entre el 80 y 90% de la morbilidad materna.<sup>23</sup>

Éste estudio fue pequeño y con potencia únicamente para valorar la necesidad de utilizar fármacos uterotónicos adicionales después del MATP en presencia de factores de riesgo de atonía uterina. Debido a la elevada mortalidad y morbilidad asociadas a la HO, la tendencia actual es considerar que toda mujer embarazada está en riesgo de padecerla, motivo por el que consideramos que

enfocar éste estudio en la población con factores predisponentes podría contribuir a disminuir la incidencia de HO en la población en general.

Por lo anterior, fueron calculados los riesgos relativos que cada uno de los factores de riesgo de atonía uterina estudiados representa para el desarrollo de HO en la población del Hospital sin factores de riesgo habiendo determinado previamente su incidencia en éste grupo. **(Ver Tabla 11)**

**Tabla 11**

Riesgos relativos de hemorragia obstétrica y Número necesario de pacientes a tratar en relación con la presencia de factores de riesgo de atonía uterina

Factor de riesgo	Sin factores de riesgo		<i>p</i> *	RR	IC 95%	NNPT
	Misoprostol n=60	n=1541				
Macrosomía Embarazo	10/35	1/192	<0.01	54.85	7.2-45.1	3.5
múltiple	4/13	1/192	<0.01	59.07	7.1-491.2	3.3
Terapia tocolítica	3/3	1/192	<0.01	192	27-1356	1
Trabajo de parto prolongado	1/1	1/192	<0.01	192	27-1356	1

\* Prueba exacta de Fisher

Así mismo, fue determinado que el Misoprostol bucal ejerce un efecto protector principalmente contra la HO ocasionada por atonía uterina en pacientes en quienes se utilizó algún tipo de terapia tocolítica. **(Ver Tabla 12)**

**Tabla 12**

Riesgos relativos de hemorragia obstétrica y Número necesario de pacientes a tratar en relación con factores de riesgo en los grupos en estudio

Factor de riesgo	Misoprostol	Placebo	$p^*$	RR	IC 95%	NNPT
	n=60	n=60				
Macrosomía Embarazo	1/29	10/35	0.03	0.12	0.01-0.88	3.9
múltiple	2/12	4/13	0.42	0.54	0.12-2.44	-
Terapia tocolítica	1/10	3/3	0.01	0.10	0.01-0.64	1.1
Trabajo de parto prolongado	1/4	1/1	0.10	0.45	0.04-1.36	-

\* Prueba exacta de Fisher

### 7.3. Diagnóstico de hemorragia obstétrica

Según un estudio realizado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), las publicaciones actuales sobre el diagnóstico de la HO (datos de 50 países, 116 estudios y 115 casos aislados) son inadecuadas, debido a que en 58% de estos estudios no existen definiciones de HO.<sup>99</sup>

Lo anterior pudo evidenciarse en nuestro estudio, pues incluso en una población estadísticamente similar encontramos diferencias en la frecuencia del diagnóstico según el tipo y número de criterios diagnósticos presentes en cada caso. **(Ver Tabla 8)**

Uno de los principales problemas del estudio de la HO, es como conseguir cuantificar las pérdidas sanguíneas con exactitud. Las publicaciones acerca de éste tema son escasas y se carece de una prueba aceptada mundialmente como definitiva, sin embargo se ha afirmado en la mayoría de ellas que la estimación clínica-visual es imprecisa.<sup>100</sup>

A diferencia de otros estudios,<sup>55</sup> nuestros resultados revelaron que el sangrado transoperatorio fue significativamente menor en el grupo Misoprostol. **(Ver Tabla 5 y Figura 2)** Aunque otras publicaciones han utilizado la misma metodología para cuantificar el sangrado, consideramos que podría ser una debilidad en nuestra investigación.

La estimación visual, es a nivel mundial el método más utilizado para determinar la cantidad de sangrado en los estudios de HO. Esto consiste en que un miembro del equipo de salud (sin entrenamiento especial para esta labor y no necesariamente aquel con más experiencia) observa la cantidad de sangrado durante el nacimiento y realiza una cuantificación cuantitativa o semicuantitativa.

Durante décadas, múltiples artículos han demostrado su ineficacia pues la cantidad estimada tiende a ser subestimada en promedio entre 25 a 50% en comparación con la pérdida real y entre 30 a 88% en pérdidas sanguíneas  $\geq 500$  mL, ocasionando que el diagnóstico de HO sea subestimado en 89% de los casos.<sup>101-103</sup>

Los métodos existentes para la determinación precisa del volumen de pérdida sanguínea de una paciente con HO grave y aguda son aún imprecisos y varían dependiendo del contexto clínico donde se desarrolla. Ésta estimación tiene amplias variaciones reportadas según los escenarios creados,<sup>104</sup> pudiéndose cuantificar la cantidad de sangre colectada en los recipientes o contenedores más usados en las áreas hospitalarias (riñón, bandeja, frascos, etc.) con mayor precisión que la estimación en gasas o compresas.<sup>105</sup>

Se han evaluado diferentes herramientas para la estimación de la hemorragia como la cama de cólera, el empleo de bolsas calibradas, estimación visual, etc., con resultados variables pero con error > 15% cuando los volúmenes son mayores a 1000 mL.<sup>82,104,105</sup>

En las salas quirúrgicas se recurre frecuentemente a la estimación de la sangre absorbida en las compresas quirúrgicas, donde en promedio, una compresa húmeda de sangre puede contener hasta 100 mL de sangre. Es decir, 5 compresas contendrán aproximadamente 500 mL de sangre total, que orienta la necesidad de reposición de una unidad de concentrado eritrocitario y una unidad de plasma.<sup>103</sup>

Considerando la precaria situación económica de nuestras pacientes y en general del sistema de salud pública del país, elegimos éste método, pues al ser el más utilizado incrementa la replicabilidad de nuestro estudio y la posibilidad de generalizar nuestros resultados.

Por otra parte, la cantidad del sangrado es comúnmente menos relevante que el efecto que ésta pérdida tiene en la embarazada, es por esta consideración que se ha sugerido que dentro de la definición de la HO no solamente se incluya una

cantidad de sangrado sino también los cambios fisiológicos (por ejemplo hipotensión) que pongan en riesgo la vida de las pacientes.<sup>99</sup>

La incorporación de signos clínicos de shock hemorrágico al diagnóstico de HO, aún con determinaciones visuales de sangrado menores a 1000 mL y disminución del hematocrito postquirúrgico menor al 10%, puede contribuir a modificar la frecuencia del diagnóstico. Esto podría explicar porque no observamos diferencia estadísticamente significativa en la tasa de hemotransfusiones, las cuales fueron indicadas por el anestesiólogo basándose en algunas ocasiones exclusivamente en datos clínicos y en el sangrado estimado visualmente antes de contar con resultados de laboratorio.

## **7.4. Tratamiento de la hemorragia obstétrica**

### **I. Tratamiento farmacológico**

Considerando que el 80% de los casos de HO son clasificadas como tempranas y que casi el 90% de las muertes maternas secundarias ocurren dentro de las primeras 4 horas después del nacimiento, el MATP ha sido ampliamente recomendado en la literatura actual como estrategia para disminuir la incidencia de atonía uterina, la cual es la principal causa de HO, pero, el uso de algún agente uterotónico específico para su prevención es aún motivo de controversia.<sup>24,25</sup>

La colocación de Misoprostol en el espacio bucal evita la ingesta oral, no interfiere en el campo quirúrgico y asegura un nivel plasmático continuo de un potente agente uterotónico por un periodo de al menos 5 horas con menor variabilidad de respuesta que las vías vaginal y rectal.<sup>63</sup> Se ha observado que

77% de las pacientes en quienes se administró éste fármaco por vía bucal alcanzan concentraciones séricas máximas entre 30 y 90 minutos después y un incremento casi del doble del tono uterino basal a los 40 minutos.<sup>62</sup>

Por éstas características, se considera una medida útil combinarlo con oxitocina intravenosa para conseguir un efecto inicial rápido seguido por el efecto sostenido antes descrito. Esto explica por qué no se demostró diferencia estadística al comparar los episodios de atonía transquirúrgica de ambos grupos. El efecto terapéutico prolongado conseguido al administrar Misoprostol por ésta vía es de gran relevancia, pues aún con el MATP con oxitocina, la mayoría de las muertes maternas por HO secundaria a atonía uterina ocurren dentro de las primeras 4 horas después del nacimiento.<sup>10,11</sup>

Es en éste periodo crítico donde la administración de Misoprostol bucal transcesárea parece tener su principal utilidad. Esta aseveración se basa en la farmacocinética del Misoprostol, pues 80% de pacientes a quienes se administra ésta prostaglandina por vía bucal tienen actividad uterina contráctil sostenida durante al menos 5 horas. Después de este tiempo, el total de unidades Alejandría registradas es mayor que en las vías vaginal y rectal. Otra ventaja de esta vía de administración es la menor incidencia de efectos adversos al compararse con la vía sublingual, vaginal y rectal.<sup>63-65</sup>

Esta evidencia respalda lo citado en párrafos previos: el ***Misoprostol podría ser un mejor agente terapéutico que profiláctico para la HO durante el periodo con mayor incidencia de mortalidad materna por HO secundaria a atonía uterina.***<sup>106</sup>

Estos resultados muestran que la aplicación de Misoprostol en el espacio bucal conjuntamente con el MATP en mujeres con factores de riesgo de atonía uterina, causa una disminución estadísticamente significativa en la necesidad de utilizar fármacos uterotónicos adicionales para el tratamiento de la atonía.

La relevancia clínica de esta medida terapéutica se refleja en la disminución de la HO ocasionada por atonía uterina, independientemente del criterio clínico o de laboratorio utilizado para definirla.<sup>10</sup> Además, podría ser especialmente útil en pacientes con riesgo de sangrado pero con contraindicaciones para emplear otros fármacos uterotónicos como ergonovina.

## **II. Tratamiento quirúrgico de la hemorragia obstétrica**

Fueron reportadas 6 histerectomías obstétricas secundarias a HO por atonía uterina durante el periodo de realización del estudio, 2 (33.3%) ya descritas y 4 (66.7%) en pacientes sin factores de riesgo identificables. Se estimó para la población general de pacientes sometidas a cesárea una incidencia de histerectomía obstétrica indicada por HO secundaria a atonía uterina de 3.6 por cada 1000 cesáreas ó 1 por cada 277.3 cesáreas. Tratándose de pacientes sin factores de riesgo identificables, la probabilidad de que la operación cesárea termine en histerectomía obstétrica por atonía uterina fue de 2.59 por cada 1000 ó 1 histerectomía obstétrica por cada 385.2 cesáreas

En base a lo descrito anteriormente, se determinó la incidencia de histerectomía obstétrica en pacientes con factores de riesgo de atonía uterina a quienes se les practicó cesárea la que fue igual a 16.66 por cada 1000 cesáreas ó 1 por cada 60 cesáreas. Lo anterior representa un incremento de 5.3 veces el

riesgo de que una cesárea termine en histerectomía obstétrica en las pacientes con factores de riesgo en relación con aquellas de la población general y de 8 veces en comparación con las pacientes que no los presentan.

### **7.5. Efectos secundarios del uso de Misoprostol**

Al contrario de lo supuesto por Hamm y colaboradores,<sup>55</sup> quienes concluyeron que dosis superiores a 200 mcg de Misoprostol colocados en el espacio bucal incrementarían los efectos secundarios al fármaco, en éste estudio no observamos efectos adversos maternos o fetales y un 96% de las pacientes afirmó que volvería a aceptar el fármaco en un siguiente embarazo. Los estudios de farmacocinética han demostrado que la aplicación bucal de Misoprostol tiene un patrón de contractilidad y aumento del tono uterino similar a la aplicación vaginal pero con un área bajo la curva y efectos adversos menores.<sup>63</sup>

El metaanálisis de Hofmeyr y colaboradores<sup>61</sup> no encontró evidencia que probara que 600 mcg de Misoprostol tuvieran mayor efecto que 400 mcg para prevenir pérdidas sanguíneas superiores a 1000 mL (RR 1.02, IC 95%, 0.71–1.48) sin incrementar los efectos adversos debidos al fármaco. Por ésta razón, una dosis de 400 mcg de Misoprostol fue seleccionada para éste estudio.

Esta prostaglandina tiene enormes ventajas sobre otros agentes uterotónicos, pues es económica, estable a temperatura ambiente y puede administrarse por diferentes vías. Sus efectos secundarios en el manejo de la HO son mínimos y autolimitados y usualmente no requieren tratamiento farmacológico.<sup>107</sup>

Estudios a futuro deberán incluir pacientes con y sin factores de riesgo de atonía uterina, métodos más exactos de cuantificación del sangrado y criterios

más estrictos de hemotransfusión antes de aplicar estos resultados con el único fin de disminuir la incidencia de HO.

## **CAPÍTULO VIII**

### **CONCLUSIONES**

1. La utilización de 400 mcg de Misoprostol bucal durante la cesárea en conjunto con el MATP puede disminuir la incidencia de HO temprana en un 15%, sin embargo, no modifica la frecuencia de presentación de la atonía “transquirúrgica”.
2. La administración de 400 mcg de Misoprostol bucal durante la cesárea en mujeres con factores de riesgo de atonía uterina disminuye los episodios de atonía uterina y consecuentemente la cantidad de sangrado estimado. Lo anterior ocasiona un descenso en la utilización de fármacos uterotónicos adicionales al MATP de un 30%. Por lo tanto, la hipótesis nula fue rechazada.
3. La cuantificación del sangrado por apreciación no es objetiva y consideramos que el diagnóstico de HO y la decisión de hemotransfundir

a las pacientes no deberían basarse exclusivamente en este criterio sino incluir tanto datos clínicos como paraclínicos.

4. En la población en estudio, se encontró como principal factor de riesgo para desarrollar HO secundaria a atonía uterina la terapia tocolítica (diversos fármacos) (RR 192, IC 95% 27.18-1356.12,  $p < 0.01$ ), seguido por el embarazo múltiple (RR 59.07, IC 95% 7.1-491.26,  $p < 0.01$ ).
  
5. La incidencia de HO en pacientes sometidas a operación cesárea con factores de riesgo de atonía uterina es 25 veces mayor que en aquellas que no los tienen.
  
6. El riesgo de histerectomía obstétrica como tratamiento final de la HO secundaria a atonía uterina sin respuesta a fármacos fue 8 veces mayor en pacientes con factores de riesgo de atonía uterina en comparación con aquellas mujeres que no los tienen.
  
7. La administración de 400 mcg de Misoprostol bucal durante la cesárea en mujeres con factores de riesgo de atonía uterina es una alternativa de manejo segura, que no incrementa los efectos adversos del fármaco para disminuir la utilización de fármacos uterotónicos adicionales para tratar la atonía uterina y secundariamente la HO.

## CAPÍTULO IX

### ANEXOS

#### ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

##### **Prevención de hemorragia postparto con misoprostol bucal transcesárea en pacientes con riesgo de atonía uterina**

Número de caso: \_\_\_\_\_

Fecha de captura de datos: \_\_\_\_\_

Nombre de la paciente: \_\_\_\_\_

Número de registro: \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Gesta \_\_\_\_\_ Partos \_\_\_\_\_ Cesáreas \_\_\_\_\_ Abortos \_\_\_\_\_

Edad gestacional \_\_\_\_\_

Indicación(es) de la cesárea: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Factor(es) de riesgo de atonía uterina: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Si se consideró macrosomía: como factor de riesgo, anote el peso del recién nacido: \_\_\_\_\_

**Sangrado estimado:** \_\_\_\_\_ mL

**Atonía (si/no):** \_\_\_\_\_ **Transquirúrgica:** \_\_\_\_\_ **Postquirúrgica:** \_\_\_\_\_

**Uso de agentes uterotónicos (si/no):**

Oxitocina: \_\_\_\_\_

Misoprostol rectal: \_\_\_\_\_

Ergonovina: \_\_\_\_\_

Carbetocina: \_\_\_\_\_

Ligadura de arterias uterinas (si/no): \_\_\_\_\_

Realización de histerectomía obstétrica (si/no): \_\_\_\_\_

Por atonía: \_\_\_\_\_

Por otras causas (especificar): \_\_\_\_\_

Hemorragia por lesión vascular (si/no): \_\_\_\_\_

Examen	Preoperatorio	Postquirúrgico	Diferencia	Hemotransfusión (si/no)
Hemoglobina				
Hematocrito				

Tiempo quirúrgico: \_\_\_\_\_ min

## CAPÍTULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-shun W, Thomas J, Van Look P, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2007;28:98-113.
2. Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, Betran AP, Merialdi M, Althabe F. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:331.e1- 331.e19.
3. Elsedek MSEA. Impact of preoperative rectal misoprostol on blood loss during and after elective cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2012;118:149-152.
4. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggins KM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. II. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section and cesarean section plus total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1271-1282.
5. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98:237-243.
6. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG* 2007;114:751-759.
7. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:353.e1-353.e6.

8. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:449.e1-449.e7.
9. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International. International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:55.doi:10.1186/1471-2393.
10. Cabrera S. Postpartum hemorrhage. *Rev Per Ginecol Obstet* 2010;56:23-31.
11. García A, Navarro JR, Eslava-Schmalbach J. Red Code Survey in five health care institutions in Bogotá *Rev Col Anest* 2010;38:51-65.
12. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Active Management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. SOGC Clinical practice guideline No. 235. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;311:980-993.
13. Fawzy A, Swelem M, Abdelrehim A, Titeli S, Elghazal ZS, El-Gahwagi MM, et al. Active management of third stage of labor by intravenous ergometrine and rectal versus sublingual misoprostol (a double-center study). *Alexandria J Medicine* 2012;48:381-385.
14. Cotter A, Ness A, Tolosa J. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.
15. Munn MB, Owen J, Vincent R, Wakefield M, Chestnut DH, Hauth JC. Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:386-390.
16. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, et al. Misoprostol versus methylergometrine: Pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2168-2173.

17. Sloan N, Durocher J, Aldrich T, Blum J, Winikoff B. What measured blood loss tells us about postpartum bleeding: a systematic review. *BJOG* 2010;117:788-800.
18. Postpartum hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No. 76. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006 (reaffirmed 2013);108:1039-1047.
19. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin* 2008;26:53-66.
20. Lombaard H, Pattinson RC. Common errors and remedies in managing postpartum haemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009;23:317-326.
21. Pahlavan P, Nezhat C. Hemorrhage in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:419-424.
22. Hoveyda F, MacKenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. *BJOG* 2001;108:927-930.
23. Baptista González HA. Transfusional support and treatment in women with obstetric haemorrhage. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77:S87-S128.
24. World Health Organization. *The World Report 2005. Attending to 136 million births, every year. 2005. Make every mother and child count.* Geneva: the World Health Organization,2005:61.
25. McCormick ML, Sanghvi HCG, Kinzie B, McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:267-275.
26. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998;92:212-214.
27. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller A, Daniels J et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323–e333.

28. Romero GG, Espitia VA, Ponce PL, Huerta VLF. Risk factors of maternal death in Mexico. *Birth* 2007;34:21-25.
29. Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gülmezoglu M. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000934.
30. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
31. Angeles-Weintraub CD, Villalobos-Román M, Valdés-Macho JE, Chávez-Azuela J. Mortalidad materna por hemorragia. Análisis de once años. Hospital de ginecoobstetricia No. 4 IMSS. *Ginec Obstet Mex* 1985;53:107-113.
32. (<http://mortalidadmaterna.com.mx/docs/informeomd2006.pdf>)
33. Brace V, Kernaghan D, Penney G. Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland 2003-2005. *BJOG* 2007;114:1388-1396.
34. Winter C, Macfarlane A, Deneux-Tharoux C, Zhang WH, Alexander S, Brocklehurst P et al. Variations in policies for management of the third stage of labour and the immediate management of postpartum haemorrhage in Europe. *BJOG* 2007;114:845-854.
35. Deneux-Tharoux C, Dreyfus M, Goffinet F, Lansac J, Lemery D, Parant O et al. Le groupe Euphrates. Prevention and early management of immediate postpartum haemorrhage: Policies in six perinatal networks in France. *Paris J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:237-245.
36. Althabe F, Buekens P, Bergel E, Belizán JM, Campbell MK, Moss N et al. Guidelines Trial Group. A behavioral intervention to improve obstetrical care. *N Engl J Med* 2008;358:1929-1940.
37. Rizvi F, Mackey R, Barrett T, McKenna P, Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *BJOG* 2004;111:495-498.

38. Alamia V, Meyer BA. Hemorragia periparto. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:391-406.
39. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Prevention and treatment of postpartum haemorrhage. En MacLean AB, Neilson J editors. *Maternal morbidity and mortality*. London: RCOG Press 2002:241-251.
40. Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, Koike T, Hiratsuka M, Izumi A et al. Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. *J Perinat Med* 2003;31:2009-2015.
41. Tessier V, Pierre F. Risk factors of postpartum hemorrhage during labour and clinical and pharmacological prevention. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33(Suppl 8):4S29-4S56.
42. Magann EF, Evans S, Chauhan SP. The length of the third stage of labour and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2005;105:290-293.
43. Prendiville WJ, Harding JE, Elbourne DR, Stirrat GM. The Bristol third stage trial: active versus physiological management of third stage of labour. *BMJ* 1988;297:1295-1300.
44. Norris TC. Management of postpartum hemorrhage. *Am J Fam Phys* 1997;55:635-640.
45. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:980-993.
46. Tunçalp Ö, Souza JP, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2013;123:254-256.
47. Chavan R, Latooy MY. Recent advances in the management of major obstetric haemorrhage. *BJMP* 2013;6:17-22.
48. Hernández-López GD, Graciano-Gaytán L, Buensuseso-Alfaro JA, Mendoza-Escorza J, Zamora-Gómez E. Hemorragia obstétrica posparto: reanimación guiada por metas. *Rev Hosp Jua Mex* 2013;80:183-191.

49. Sanborn BM, Dodge K, Monga M, Quian A, Wang W, Yue C. Molecular mechanisms regulating the effects of oxytocin on myometrial intercellular calcium. *Adv Exp Med Biol* 1998;449:227-286.
50. Amico JA, Seitchick J, Robinson AG. Studies of oxytocin in plasma of women during hypocontractile labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:274-279.
51. De Groot AN, Vree TB, Kekster YA et al. Bioavailability and pharmacokinetics of sublingual oxytocin in male volunteers. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:571-575.
52. Elbourne D, Prendiville W, Chalmers I. Choice of oxytocic preparations for routine use in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG* 1988;95:17-30.
53. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:670-676.
54. Sarna MC, Soni AK, Gómez M, Oriol NE. Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg* 1997;84:753-756.
55. Hamm J, Russell Z, Botha T, Carlan SJ, Richichi K. Bucal misoprostol to prevent hemorrhage at cesarean delivery: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1404-1406.
56. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005456.
57. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000201.
58. Balki M, Dhumme S, Kingdome J, Windrim R, Carballo JC. Oxytocin-Ergometrine co-administration does not reduce blood at cesarean delivery for labour arrest. *BJOG* 2008;115:579-584.

59. McDonald SJ, Prendiville WJ, Blair E. Randomised controlled trial of oxytocin alone versus oxytocin and ergometrine in active management in active management of third stage at labour. *Br Med J* 1993;307:1167-1171.
60. Yuen PM, Chan NS, Yim SF, Chang AM. A randomised double blind comparison of syntometrine and syntocinon in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:377-380.
61. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ* 2009;87:666-677.
62. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc TN, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour *Lancet* 2001;358:689-695.
63. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetics profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99(Suppl 2):s160-s167.
64. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005;71:22-25.
65. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes. *Obstet Gynecol* 2006;108:582-590.
66. Kotsonis FN, Dodd DC, Regnier B, Kohn FE. Preclinical toxicology profile of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985;30(Suppl 11):142S-146S.
67. Henriques A, Lourenco AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graca LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynecol* 2007;109:489-490.
68. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248-1253.

69. Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2005;331:723. DOI: 10.1136/bmj.331.7519.723
70. Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:25–28.
71. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005457.
72. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double blind randomized trial. *J Obstet Gynecol Can* 2004;26:481-488.
73. O’Leary JA. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage. *J Reprod Med* 1995;40:189-193.
74. O’Leary JA. Stop obstetric hemorrhage with uterine artery ligation. *Contemp Obstet Gynecol* 1986;28:13-16.
75. Aflak N, Levardon M. Hémorragies graves de la délivrance . *Encycl Méd Chir Obstétrique* 2001;S103-S110.
76. Kaplanoglu M, Karateke A, Un B, Gunsoy L, Baloglu A. Evaluation of uterine artery recanalization and Doppler parameters after bilateral uterine artery ligation in women with postpartum hemorrhage. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:7823-7829.
77. Doumouchsis SK, Nikolopoulos K, Talaulikar VS, Krishna A, Arulkumaran S. Menstrual and fertility outcomes following the surgical management of postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG* 2014;121:382–388.
78. Evans S, McShane P. The efficacy of internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:250-255.
79. Burchell RC. Physiology of internal iliac artery ligation. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:642-648.

80. Clark SL, Phelan JP, Yen S. Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1985;66:353-357.
81. Gilbert L, Porter W, Brown VA. Postpartum hemorrhage: a continuing problem. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:63-67.
82. Joshi VM, Otiv SR, Majumder R, Nikam YA, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:356-361.
83. Morela O, Malarticc C, Muhlsteinc J, Gayatd E, Judlinc P, Soyere P, et al. Pelvic arterial ligations for severe post-partum hemorrhage. Indications and techniques. *Journal of Visceral Surgery* 2011;148:e95-e102.
84. Uribe ER. Histerectomía obstétrica concepto e importancia. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:231-236.
85. Briery CM, Rose CH, Hudson WT, Lutgendorf MA, Magann EF, Chauhan SP, Morrison JC. Planned vs emergent cesarean hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:154e1-154e5.
86. Fawcus S, Moodley J. Postpartum haemorrhage associated with caesarean section and caesarean hysterectomy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2013;27:233-249.
87. Knight M, Kurinczuk J, Spark P, Brocklehurst P. Cesarean delivery and peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2008;111:97-105.
88. Nava-Flores J, Paez-Angulo JA, Veloz-Martínez G, Sánchez-Valle V, Hernández-Valencia M. Indicaciones y factores de riesgo para histerectomía obstétrica de urgencia. *Ginec Obstet Mex* 2002;70:289-294.
89. Quesnel GBC, Ahued JR, Rivera J, Obeid LJ. Histerectomía obstétrica. Revisión de 675 casos en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginec Obstet Mex* 1997;65:119-124.
90. Stanco L, Schrimmer D, Paul R, Mishell D. Emergency peripartum hysterectomy and associated risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1443-1448.
91. Bakshi S, Meyer B. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy: A five year review. *J Reprod Med* 2000;45:733-737.

92. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency Postpartum Hysterectomy for Uncontrolled Postpartum Bleeding. A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2010;115:637-644.
93. Engelsen I, Albechtsen S, Iversen O. Peripartum hysterectomy. Incidence and maternal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:409-412.
94. Kacmar J, Bhimani L, Boyd M, Shah-Hosseini R, Peipert JF. Route of delivery as a risk factor for emergent peripartum hysterectomy: A case control study. *Obstet Gynecol* 2003;102:141-145.
95. Ferguson JE, Bourgeois FJ, Underwood PB. B-Lynch suture for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2000;95:1020-1022.
96. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:129-131.
97. Reveles JA, Villegas G, Hernández S, Grover F, Hernández C, Patiño A. Histerectomía obstétrica: incidencia, indicaciones y complicaciones. *Ginec Obstet Mex* 2008;76:156-160.
98. Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, Romero R. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:40.e1-40.e17.
99. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006: *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:243-253.
100. Razvi K, Chua S, Arulkumaran S, Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the 3rd stage of labor. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36:152-154.
101. Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2010;55:20-27.
102. Chua S, Ho LM, Vanaja K, Nordstrom L, Roy AC, Arulkumaran S. Validation of a laboratory method of measuring postpartum blood loss. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:31-33.

103. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2000;71:69-70.
104. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG* 2006;113:919-924.
105. Buckland SS, Homer CS. Estimating blood loss after birth: using simulated clinical examples. *Women Birth* 2007;20:85-88.
106. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689-695.
107. Chandhiok N, Dhillon BS, Datey S, Mathur A, Saxena NC. Oral misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage by paramedical workers in India. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92:170-175.
108. Salinas MA, Villarreal RE, Garza EM. La investigación en ciencias de la salud. Una actividad sencilla. 1ª edición. México: Subdirección de Educación Continua de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, 1996.
109. Mendez RI, Namihira DE, Moreno AL, Sosa DC. El protocolo de Investigación: lineamientos para su elaboración y análisis. 2ª edición. México: Trillas, 1990 (9ª reimpresión 2004).
110. Dawson B, Trapp RG. Bioestadística médica. 4ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2005.
111. Fuentelsaz GC. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas Profesión* 2004;5:5-13.
112. Guerra MA, Carrillo MM. Conceptos básicos y premisas para calcular el tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(Supl 2):67-69.
113. Coombs CA, Murphy EL, Laros Jr RK. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991;77:77-82.

- 114.** Pita Fernández S, López de Ullibarri Galparsoro I. Número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento. Cad Aten Primaria 1998;96-98.
- 115.** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. BMJ 1998;317:1309-1312.

## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Dr. Flavio Hernández Castro

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

Tesis: **PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO CON MISOPROSTOL BUCAL TRANSCESÁREA EN PACIENTES CON RIESGO DE ATONÍA UTERINA**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Torreón, Coahuila el 4 de Noviembre de 1976.

Hijo de Ismael Hernández Mendoza y Julia Castro Hernández.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Coahuila, grado obtenido

Médico Cirujano y Partero en 2003.

Egresado de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23 del Instituto

Mexicano del Seguro Social con aval de la Universidad Autónoma de Nuevo

León, grado obtenido Especialista en Ginecología y Obstetricia en 2007.

Egresado del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la

Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Especialista en

Perinatología en 2009.

Posgrado en Medicina Crítica en Obstetricia avalado por la Universidad de Monterrey en 2009.

Posgrado en Diabetes Mellitus en la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey en 2015.

Experiencia profesional: Personal médico no docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” desde Octubre de 2013.

Profesor adjunto de las cátedras de Obstetricia y Embarazo de Alto Riesgo del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas del Tecnológico de Monterrey desde 2011.

Adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal del Hospital Materno Infantil de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud desde Enero de 2010.

Organizaciones profesionales:

Federación Mexicana de Colegios de Ginecología y Obstetricia

Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey A.C.

Colegio de Medicina Materno Fetal de Nuevo León A.C.

Junior Fellow American Congress of Obstetricians and Gynecologist