Misoprostol *for*
POSTPARTUM
HEMORRHAGE

RESUMEN DE PROYECTO

Marzo 2006

Hemorragia postparto: Respondiendo al desafío

Información general

La hemorragia postparto (HPP) es una de las principales causas de muerte materna durante el parto, ocasionando la muerte de más de 350 mujeres cada día. Muchas de estas muertes podrían evitarse si se dispusiera de personal médico calificado y equipado con los insumos y medicamentos apropiados. Sin embargo, los servicios básicos de salud se encuentran fuera del alcance de la gran mayoría de mujeres que viven en países en vías de desarrollo, especialmente aquellas que viven en condiciones de pobreza y en zonas rurales.

La causa más común de la HPP es la atonía uterina (la incapacidad del útero de contraerse adecuadamente luego del parto). La práctica convencional para **prevenir** la HPP consiste en un procedimiento denominado "manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto". Realizado inmediatamente después del parto, este procedimiento conlleva una serie de intervenciones clínicas para acelerar la expulsión de la placenta y prevenir la atonía uterina. El manejo activo incluye los siguientes componentes básicos: la administración de un medicamento uterotónico para la contracción del útero (generalmente oxitocina); la tracción controlada del cordón umbilical; y la aplicación de masajes uterinos luego de la expulsión de la placenta, según sea apropiado.[1]

Las opciones tradicionales de **tratamiento** de primera línea de la HPP (de carácter no quirúrgico) incluyen el uso de medicamentos uterotónicos (como la oxitocina), la aplicación de masajes uterinos y la compresión bimanual. También pueden administrarse fluidos intravenosos o terapia con medicamentos y transfusiones sanguíneas para estabilizar a la paciente. Si con estas medidas iniciales no se logra controlar el sangrado, puede resultar necesario recurrir a intervenciones quirúrgicas de carácter avanzado.

En muchos países en desarrollo, los centros de atención primaria de salud y los centros de referencia no suelen contar con el personal médico, los insumos o el equipamiento necesarios para la administración rutinaria de los medicamentos uterotónicos convencionales. Generalmente los centros de salud tienen menos personal del necesario y es posible que el personal médico no esté calificado o disponible para administrar los medicamentos, aun cuando se disponga de éstos. Además, la oxitocina requiere refrigeración, condiciones especiales de almacenamiento y la utilización de agujas y jeringas – elementos y condiciones que pueden no estar disponibles habitualmente en áreas de bajos recursos.

Uso del misoprostol para la hemorragia postparto

El misoprostol es un medicamento ampliamente disponible y regularmente indicado para prevenir las úlceras gástricas ocasionadas por el uso prolongado de medicamentos antinflamatorios no esteroides. Dada su capacidad de estimular las contracciones uterinas, el misoprostol ha sido utilizado durante más de una década para varias indicaciones de salud reproductiva (como la maduración cervical o la inducción del parto). El misoprostol también ha demostrado su potencial para prevenir y tratar HPP ocasionadas por atonía uterina. Distintos estudios han evaluado el misoprostol como terapia alternativa, puesto que ofrece una serie de ventajas en comparación con el tratamiento convencional.

El misoprostol:

- puede ser administrado por diferentes vías (oral, rectal, sublingual, vaginal);
- no requiere refrigeración;
- permanece en buenas condiciones por tiempo prolongado;
- permanece estable en altas temperaturas; y
- sus efectos secundarios son relativamente escasos.

Dadas estas características, el misoprostol resulta especialmente adecuado para ser empleado en países en desarrollo para el manejo de la hemorragia postparto. Puede ser utilizado por diferentes prestadores de salud en zonas de bajos recursos y administrarse eficazmente a nivel comunitario.

Actividades de investigación y difusión para introducir el misoprostol en los mercados

En julio de 2003, Gynuity Health Projects y Family Care International (FCI) lanzaron una iniciativa destinada a evaluar el uso del misoprostol como terapia alternativa para la prevención y tratamiento de la HPP; asistir en el registro del medicamento para estas indicaciones; e implementar una serie de actividades de educación y capacitación para incidir en las políticas y divulgar información de respaldo sobre el uso del misoprostol para HPP.

Las actividades específicas incluyen:

- Realización de pruebas clínicas a gran escala para analizar la efectividad del misoprostol en la prevención y tratamiento de HPP en entornos comunitarios y clínicos. Si bien existen investigaciones previas[2-14] que han demostrado la seguridad y eficacia del misoprostol como medicamento alternativo para la prevención y tratamiento de la HPP, es necesario contar con estudios estandarizados y debidamente monitoreados y controlados que documenten la eficacia de un régimen específico para poder registrar un medicamento para esta(s) indicación(es).
- Obtención de la aprobación regulatoria para diferentes indicaciones de HPP. Una vez que se haya establecido un régimen de uso, los colaboradores del proyecto trabajarán con las compañías farmacéuticas para facilitar el proceso regulatorio de aprobación del misoprostol en diferentes países y facilitarán el mercadeo y distribución del medicamento.
- Desarrollo de materiales de capacitación e implementación de actividades de formación y divulgación a nivel comunitario para favorecer una mayor disponibilidad y uso del misoprostol para los casos de HPP. El objetivo de estas actividades es proporcionar información a las autoridades responsables del establecimiento de políticas públicas, a profesionales de los medios de comunicación y a trabajadores del sector salud, sobre el potencial del misoprostol para la prevención y tratamiento de la HPP.

A continuación se presenta información adicional sobre el componente de investigación clínica de esta iniciativa.

Uso del misoprostol para la prevención de la hemorragia postparto

En muchos países en desarrollo una alta proporción de partos tiene lugar en los hogares de las mujeres, sin la presencia de personal calificado para la atención del parto. Cuando se presentan complicaciones que ponen en riesgo la vida de las mujeres, éstas frecuentemente deben ser trasladadas y recorrer largas distancias para llegar a un establecimiento de salud que cuente con profesionales calificados, medicamentos y el equipamiento necesario para atender la emergencia obstétrica. Para salvar la vida de la mujer es necesario intervenir inmediatamente, ya que la muerte por HPP ocurre de manera rápida, en un promedio de 2 horas después del inicio del sangrado.

El misoprostol ofrece una serie de ventajas para la prevención de la HPP en los partos realizados en los hogares, donde el uso de medicamentos uterotónicos inyectables no es factible. Con nuestras investigaciones, por lo tanto, estamos validando la hipótesis de que la administración de 600 mcg de misoprostol por vía oral durante la tercera etapa del trabajo de parto puede reducir la HPP en contextos en los que no se administran medicamentos con este propósito. Actualmente se está llevando a cabo una investigación clínica aleatoria, doble ciega y controlada por placebo con la finalidad de evaluar la efectividad y seguridad del misoprostol cuando es administrado por parteras tradicionales capacitadas que atienden partos domiciliarios en zonas rurales de Pakistán.

La investigación evalúa la existencia de diferencias clínicamente significativas en la incidencia de la HPP entre las mujeres a las que se les administra misoprostol y aquellas que reciben placebo. También mide el resultado en cambios en la hemoglobina, tasas de anemia postparto y el promedio de pérdida de sangre. Los efectos secundarios del misoprostol también serán evaluados.

La investigación será realizada con la colaboración de la Fundación Agha Khan (con sede en Francia) y la Universidad Agha Khan (de Pakistán), y reclutará a mujeres embarazadas que hayan manifestado su consentimiento informado, en el distrito de Chitral, ubicado en la provincia pakistaní de Frontera Noroeste.

Uso del misoprostol para el tratamiento de la hemorragia postparto

Si bien existe evidencia que indica que el misoprostol constituye un tratamiento efectivo para la HPP, se necesita realizar un mayor número de investigaciones para recomendar este medicamento como una alternativa a la oxitocina. Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico para explorar la efectividad del misoprostol en el tratamiento de la HPP primaria en centros de salud de tercer nivel. Esta investigación es aleatoria, doble ciega y controlada por placebo, y se propone comparar el suministro de 800 mcg de misoprostol sublingual con la administración de oxitocina, que constituye el tratamiento convencional y de primera línea en muchos hospitales.

La investigación está siendo implementada en dos circunstancias diferentes: en una de ellas las mujeres reciben un medicamento profiláctico uterotónico (oxitocina) durante la tercera etapa del trabajo de parto, mientras que en la otra no. Una investigación secundaria evalúa la efectividad del misoprostol en comparación con la oxitocina para el tratamiento de la HPP en situaciones donde no se administra regularmente oxitocina profiláctica en la tercera etapa del trabajo de parto. La investigación evalúa si el misoprostol es tan efectivo como la oxitocina en el tratamiento de la HPP en esta circunstancia. Otra investigación secundaria evalúa la efectividad del misoprostol en comparación con la oxitocina en el tratamiento de la HPP entre mujeres a las que se les ha administrado profilaxis rutinaria con oxitocina inyectable en la tercera etapa del trabajo de parto. En esta investigación se evalúa si el misoprostol es tan efectivo como la oxitocina en el tratamiento de la HPP cuando la profilaxis con oxitocina ha fracasado. Los sitios para realizar esta investigación son Burkina Faso, Ecuador, Egipto, Turquía y Vietnam.

Los indicadores de resultados son:

- la necesidad de intervenciones adicionales luego del tratamiento inicial de la HPP;
- el promedio de pérdida de sangre luego del diagnóstico de HPP;
- el tiempo transcurrido hasta el cese del sangrado;
- los cambios en la hemoglobina desde el preparto hasta el postparto;
- la recepción de transfusiones de sangre;
- los efectos secundarios; y
- la aceptabilidad para la mujer y los prestadores de servicios de salud.

Las mujeres serán asignadas de manera aleatoria para recibir 800 mcg de misoprostol sublingual y un placebo intravenoso semejante a la oxitocina (salina), o píldoras de placebo semejantes al misoprostol y 40 UI de oxitocina por vía intravenosa. Estas investigaciones también evalúan la seguridad de los medicamentos, su aceptabilidad entre las participantes en el estudio y los efectos secundarios reportados, así como la factibilidad de incorporar el misoprostol en los servicios obstétricos.

El misoprostol como tratamiento complementario para la hemorragia postparto

En colaboración con la Organización Mundial de la Salud, Gynuity Health Projects está realizando un estudio sobre el misoprostol como tratamiento complementario a la oxitocina para el tratamiento de la HPP. Esta investigación aleatoria controlada y doble ciega está siendo implementada en Argentina, Egipto, Sudáfrica, Tailandia y Vietnam. Todas las mujeres tratadas en los centros de salud participantes serán sujetas al manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto con 10 UI de oxitocina administrada vía intramuscular o intravenosa para la prevención de la HPP. Las mujeres que acepten participar en el estudio y se les haya diagnosticado clínicamente la HPP, o aquellas que clínicamente se sospeche que puedan tener HPP y requieran uterotónicos adicionales, recibirán el tratamiento estándar para casos de HPP (uterotónicos inyectables), a la vez que se les administrará 600 mcg de misoprostol sublingual o un placebo. La hipótesis sugiere que un régimen combinado de 600 mcg de misoprostol sublingual, además de los uterotónicos inyectables convencionales, constituye un tratamiento más efectivo de la HPP que el tratamiento convencional de uterotónicos inyectables solamente.

Los indicadores de resultados son: la incidencia de pérdida de sangre de 500 ml o más, 90 minutos luego del inicio del tratamiento; los efectos secundarios; las transfusiones de sangre y/o el nivel de Hb 24 horas después del parto; las pérdidas de sangre ≥ a 1000 ml a los 60 y 90 minutos del inicio del tratamiento, cualquier tipo de uterotónicos administrados luego de la asignación aleatoria de las mujeres, los niveles de mortalidad materna o de morbilidad severa.

Referencias:

1. FIGO ICM Declaración Conjunta, *Manejo de la tercera etapa del parto para evitar una hemorragia postparto*, 2003.
2. 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* [Misoprostol administrado por vía rectal para el tratamiento de la hemorragia postparto que no responde a la oxitocina y a la ergometrina: un estudio descriptivo]. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 92: 212-214.
3. Ozan H, Bilgin T, Ozsarac N, Ozerkan RK, Cengiz C. *Misoprostol in uterine atony: a report of 2 cases* [El misoprostol en la atonía uterina: informe de 2 casos]. *Clinical Experience in Obstetrics and Gynecology* 2000; 27: 221-222.
4. Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A. *Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol* [Manejo de hemorragias postparto severas con misoprostol]. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2001; 72: 75-76.
5. Shojai R, Piechon L, d'Ercole C, Boubli L, Ponties JE. *Le misoprostol par voie rectale dans les hémorragies de la délivrance: Une étude préliminaire* [Administración rectal del misoprostol para hemorragias ocasionadas por el trabajo de parto. Estudio preliminar] *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2001; 30: 572-575.
6. Adekanmi OA, Purmessur S, Edwards G, Barrington JW. *Intrauterine misoprostol for the treatment of severe recurrent atonic secondary postpartum hemorrhage* [Misoprostol intrauterino para el tratamiento de la hemorragia postparto atónica severa recurrente secundaria]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 541-545.
7. Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO. *Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage* [Misoprostol intrauterino para la hemorragia postparto refractaria]. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003; 80: 67-68.
8. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, Moodley J, Rodeck CH. *A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage* [Una investigación aleatoria comparativa del misoprostol administrado por vía rectal y la sintometrina combinada con una infusión de oxitocina para la terminación de las hemorragias postparto primarias]. *Acta Obstetetricia et Gynecologica Scandinavica* 2001; 80: 835-839.
9. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi L, Singata M, Jafta Z, Maholwana B, Mlokoti Z, Walraven G, Gülmezoglu AM. *Misoprostol for treating postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial* [Uso del misoprostol para el tratamiento de la hemorragia postparto: una investigación aleatoria controlada]. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; 4: 16.
10. Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. *Misoprostol in the treatment of postpartum hemorrhage in addition to routine management: a placebo randomized controlled trial* [Uso del misoprostol en el tratamiento de la hemorragia postparto adicional al manejo convencional: una investigación aleatoria controlada por placebo]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 111 (9): 1014-1017.
11. El-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, Abdalla M, Geary M, Walder J, Rodeck C. *The misoprostol third stage of labour study: a randomized controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management* [Investigación sobre el misoprostol en la tercera etapa del trabajo de parto: una comparación aleatoria controlada entre el misoprostol administrado por vía oral y el manejo convencional]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107: 1104-1110.
12. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, El-Refaey H, Schulz K. *WHO multicentre trial of misoprostol in the management of the third stage of labour* [Una investigación multicéntrica de la OMS sobre el misoprostol en el manejo de la tercera etapa del trabajo de parto]. *Lancet* 2001; 358: 689-695.
13. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. *A double-blind placebo controlled randomized trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour* [Una investigación aleatoria, doble ciega y controlada por placebo sobre el misoprostol y la oxitocina en el manejo de la tercera etapa del trabajo de parto]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107: 1111-1115.
14. Walraven G, Blum J, Dampha Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, Sloan N. *Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial* [Uso del misoprostol en el manejo de la tercera etapa del trabajo de parto en partos domiciliarios en zonas rurales de Gambia: una investigación aleatoria controlada]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112(9): 1277-1283.

For further information about this initiative, please contact:

Gynuity Health Projects • 15 East 26th St, Suite 1617
New York, NY 10010 USA • pubinfo@gynuity.org

Family Care International • 588 Broadway, Suite 503
New York, NY 10012 USA • pphproject@familycareintl.org