

Uso del misoprostol para el tratamiento de la hemorragia postparto: de la investigación a la realidad

Gynuity Health Projects y organizaciones asociadas han trabajado desde 2004 en un programa de investigación con el apoyo de la Fundación Bill y Melinda Gates para ayudar a establecer la seguridad, eficacia e idoneidad del misoprostol para la prevención y el tratamiento de la hemorragia postparto (HPP) en diversos escenarios clínicos. En 2009, con la colaboración de organizaciones asociadas, Gynuity lanzó una iniciativa de seguimiento para responder a preguntas de investigación que todavía se encontraban sin solución. De esa manera, se abordaron temas operativos y de prestación de servicios relacionados con aplicaciones del misoprostol, incluyendo cuestiones de nivel comunitario, para influir en políticas y en lineamientos de práctica clínica con el fin de reflejar mejor la evidencia existente y promover el uso apropiado del medicamento.

ANTECEDENTES

Al día de hoy, la HPP sigue siendo una de las principales causas de muerte materna en todo el mundo, a pesar de la existencia de remedios relativamente sencillos para prevenirla o tratarla. Las mujeres de países desarrollados rara vez mueren de HPP; casi todas ellas reciben atención de parto en hospitales, de parte de personal de salud calificado para administrar intervenciones clínicas apropiadas, incluidos tratamientos con medicamentos, transfusiones sanguíneas y cirugías de emergencia. Al contrario, para las mujeres de países en vías de desarrollo, que en su mayoría dan a luz en casa o en instalaciones clínicas mal equipadas, mayormente dichas intervenciones no se encuentran disponibles o son de mala calidad.

La causa más común de HPP es la atonía uterina, es decir, cuando el útero no se contrae adecuadamente después del alumbramiento. La atención estándar para evitar la HPP ocasionada por atonía uterina es el manejo activo de la tercera etapa del parto (MATEP).¹ El tratamiento primario tradicional incluye el uso de un uterotónico, masaje uterino y compresión bimanual. La oxitocina es el medicamento utilizado más ampliamente para la prevención y el tratamiento de la HPP.

¹El manejo activo de la tercera etapa del parto, a menudo abreviado MATEP, es un conjunto de intervenciones clínicas que incluye: administración de un medicamento uterotónico (por lo general, oxitocina), tracción controlada del cordón umbilical y masaje uterino.

En escenarios de recursos limitados, el misoprostol, que es una prostaglandina, ofrece diversas ventajas potenciales sobre el uso de oxitocina para el manejo de la HPP ocasionada por atonía uterina. El misoprostol se puede conseguir fácilmente en países en vías de desarrollo, su costo es relativamente bajo, se puede transportar y almacenar sin refrigeración y no es necesario inyectarlo. Sin embargo, hasta hace poco, no se contaba con suficientes estudios de investigación para recomendar un esquema terapéutico específico o una vía de administración dada ni para recomendar su uso en escenarios comunitarios por parte de proveedores de bajo nivel.



Joey O'Loughlin

SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN DEL USO DEL MISOPROSTOL PARA LA HPP

Para 2009, Gynuity Health Projects y sus colegas habían concluido cinco ensayos controlados y aleatorizados, con gran número de participantes, para evaluar el potencial del misoprostol para la prevención y tratamiento de la HPP. Los resultados de dichos estudios mejoraron los conocimientos sobre la seguridad, eficacia y viabilidad del misoprostol y su aceptabilidad para las mujeres. Los ensayos ayudaron a

cerrar importantes brechas de conocimientos y sus resultados se utilizarán para actualizar y aclarar políticas públicas y lineamientos clínicos a escala global. Entre los hallazgos clave de los ensayos se encuentran los siguientes:

Para prevenir la HPP, proveedores de salud de bajo nivel pueden administrar misoprostol oral (600 mcg) de manera segura y eficaz (Mobeen y cols., 2010). El estudio se llevó a cabo en un escenario comunitario del noroeste de Pakistán. Sus resultados confirmaron los hallazgos de estudios previos (Hoj y cols., 2005; Derman y cols., 2006; Walraven y cols., 2005) respecto a que una dosis oral de 600 mcg de misoprostol es un tratamiento seguro y eficaz, que se puede emplear para la prevención de la HPP en escenarios donde no se pueda acceder o disponer de oxitocina y que se puede capacitar a parteras tradicionales para utilizar el medicamento de manera apropiada.

Para mujeres que padezcan HPP, el uso de misoprostol sublingual (800 mcg) es seguro, eficaz y aceptable (Winikoff y cols., 2010; Blum y cols., 2010). Los ensayos se llevaron a cabo en cinco países (Burkina Faso, Ecuador, Egipto, Turquía y Vietnam) y proporcionaron el mayor cúmulo de evidencia a la fecha sobre la eficacia del misoprostol para el tratamiento de la HPP. Los resultados demostraron que 800 mcg de misoprostol sublingual controlan adecuadamente el sangrado postparto en escenarios donde se administra rutinariamente—o no—profilaxis con uterotónicos en la tercera etapa del parto.

En mujeres a quienes se administra oxitocina para el tratamiento de la HPP, el uso complementario no ofrece beneficios adicionales. En un estudio de gran número de participantes realizado en cinco países (Argentina, Egipto, Sudáfrica, Tailandia y Vietnam) con la colaboración de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encontró que administrar 600 mcg de misoprostol sublingual al mismo tiempo que uterotónicos convencionales para el tratamiento de la HPP no producía beneficios adicionales para las participantes (Widmer y cols., 2010). En otro estudio (Hofmyer y cols., 2011), donde se evaluó el uso complementario del misoprostol para la prevención de la HPP, realizado en Sudáfrica, Uganda y Nigeria, tampoco se encontraron efectos benéficos. En ambos estudios el uso de misoprostol se asoció a un aumento de efectos secundarios.

SIGUIENTE FASE: DE LA INVESTIGACIÓN A LA REALIDAD

Los ensayos de investigación de Gynuity proporcionan sólida evidencia que apoya el potencial del misoprostol para la prevención y tratamiento de la HPP. Sin embargo, algunas cuestiones científicas, programáticas y de políticas aún quedan por resolverse (ver el cuadro a continuación). Gynuity busca abordar temas críticos de operación y provisión de servicios relacionados con el uso del misoprostol basado en evidencia para la prevención y tratamiento de la HPP, en especial a niveles bajos y comunitarios de atención. Otro objetivo de Gynuity es influir en políticas nacionales e internacionales, apoyo técnico y clínica práctica para que reflejen con precisión el nuevo cúmulo

Lo que sabemos	Preguntas de investigación sin respuesta que se abordarán en la próxima fase
Se ha demostrado que el misoprostol es un medicamento eficaz en escenarios hospitalarios.	<p>¿El misoprostol puede ser efectivo en escenarios comunitarios?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se puede administrar el misoprostol de manera rutinaria para prevenir la HPP fuera de escenarios de investigación? • ¿Se puede usar sin riesgos la dosis de 800 mcg de misoprostol sublingual para el tratamiento de la HPP en centros de salud de bajo nivel y para la atención del parto en el hogar?
El uso de misoprostol se asocia a episodios de fiebre.	<p>¿Una dosis menor podría tener la misma eficacia y producir menos efectos secundarios?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Vale la pena crear una base de evidencias para el uso de la dosis de 600 mcg de misoprostol sublingual?
Se ha demostrado que el misoprostol es efectivo tanto para prevenir como para tratar la HPP.	<p>¿Se puede usar misoprostol tanto para prevenir como para tratar la HPP en la misma mujer?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es el efecto del uso del misoprostol tanto para la prevención COMO para el tratamiento de la HPP? • ¿Cuáles son los elementos de un modelo exitoso de prevención Y tratamiento de la HPP? • ¿Los efectos secundarios son tolerables? <p>En escenarios de recursos limitados, ¿es mejor utilizar esos pocos recursos en la prevención primaria universal o en la prevención secundaria?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son los resultados clínicos, la viabilidad programática, el costo y la aceptabilidad de dos diferentes modelos comunitarios de atención de la HPP con misoprostol?
Puede resultar efectivo utilizar misoprostol, oxitocina en Uniject® y algunos componentes del MATEP para prevenir la HPP.	Puede resultar efectivo utilizar misoprostol, oxitocina en Uniject® y algunos componentes del MATEP para prevenir la HPP.

Entre las áreas clave de actividad se encuentran:

1. Investigación de base comunitaria

- **Misoprostol y Uniject®:** Nuevos estudios de investigación compararán la efectividad programática del misoprostol y de oxitocina en el dispositivo Uniject®. Se llevarán a cabo cuatro ensayos aleatorizados, de base comunitaria, con gran número de participantes para estudiar la seguridad, eficacia, viabilidad y aceptabilidad del misoprostol comparado con la oxitocina administrada vía Uniject® en centros de atención primaria y en partos atendidos en casa.
- **Modelos de prevención de la HPP:** Los modelos existentes de prestación de servicios para el misoprostol se enfocan en la prevención primaria de la HPP. El objetivo del estudio es comparar dos estrategias de nivel comunitario: el uso universal de 600 mcg de misoprostol oral al momento del parto para prevención primaria de la HPP o la administración selectiva de 800 mcg de misoprostol sublingual para la prevención secundaria de la HPP en mujeres que hayan perdido 350 ml de sangre.
- **Análisis de costos:** Poco se sabe sobre los costos y beneficios de programas a gran escala que se abocan al uso del misoprostol para la prevención de la HPP. Llevaremos a cabo análisis de costos para los modelos seleccionados de prevención y tratamiento de la HPP.
- **Autoadministración:** Existe información limitada sobre la efectividad de la autoadministración del misoprostol como medida de prevención de la HPP en mujeres que dan a luz en el hogar. Se llevará a cabo un ensayo aleatorizado que explorará la efectividad de la autoadministración en esos escenarios.

2. Investigación clínica

- **Misoprostol y fiebre:** En un ensayo previo, en el Ecuador, se observaron tasas inusitadas de fiebre alta entre las participantes del estudio, que recibieron 800 mcg de misoprostol sublingual para el tratamiento de la HPP. Los estudios analizarán una dosis reducida de misoprostol (600 mcg) y su relación con elevadas temperaturas corporales en Ecuador y examinarán la dosis de 800 mcg en otras poblaciones de regiones andinas y/o de gran altitud sobre el nivel del mar.
- **Seguridad en la prevención y tratamiento de la HPP con misoprostol:** Se desconoce el perfil de seguridad y eficacia del misoprostol cuando se utiliza para la prevención de la HPP y cuando se lo utiliza una vez más en la misma mujer en caso de hemorragia. Ensayos futuros de investigación evaluarán la seguridad y eficacia del uso de dosis repetidas tanto para propósitos profilácticos como terapéuticos.

- **Oxitocina administrada por vía intravenosa y por vía intramuscular:** Ensayos previos han combinado datos sobre oxitocina administrada por vía intravenosa y por vía intramuscular como parte del MATEP. Análisis recientes sugieren que las dos rutas no son igual de efectivas. Nuestra investigación comparará esos dos modos de administración.
- **Desarrollo de indicadores para determinar la necesidad de tratamiento para la HPP:** Datos de ensayos anteriores realizados por Gynuity revelan que casi el 50% de las mujeres que pierden más de 500 ml de sangre no experimentan morbilidad aun sin recibir tratamiento, hecho que ha llevado a cuestionar el valor de dicha medida como señal de HPP. Con la colaboración de la Universidad de Liverpool y de la OMS, examinaremos la relación entre los patrones de sangrado postparto y los resultados de salud materna para determinar la idoneidad del indicador de 500 ml como definición internacional de HPP. También evaluaremos otros indicadores clínicos que podrían resultar más útiles para determinar en qué momento se debe administrar tratamiento a las mujeres.

3. Políticas e incidencia

- **Desarrollo de materiales:** Desarrollo de materiales clínicos y normativos que resumen hallazgos de investigación actuales sobre la HPP, dirigidos a diversos públicos. Los materiales incluyen lineamientos clínicos actualizados para la atención de la HPP dirigidos a proveedores de medio nivel, así como un resumen de políticas, entre otros documentos.
- **Apoyo y orientación técnico:** Provisión de herramientas e información para gobiernos y agencias internacionales para diseñar e implantar programas de prestación de servicios, monitorear y evaluar actividades y entender los estudios de investigación más recientes.
- **Modificación de políticas:** Consecución de cambios en políticas en apoyo al uso del misoprostol para la HPP a nivel de país, al identificar posibles voceros y estrategias para actualizar las listas de medicamentos esenciales y las normas correspondientes a nivel nacional.
- **Mensajes con fines de incidencia:** Desarrollo de una agenda de incidencia basada en evidencias y un plan de comunicaciones con la colaboración de actores clave internacionales y regionales, para homologar y diseminar mensajes sobre el uso del misoprostol para la prevención y el manejo de la HPP.
- **Aprobación reglamentaria/registro:** Colaboración con agencias gubernamentales y compañías farmacéuticas que fabriquen productos de misoprostol para promover el registro, aprobación y/o introducción de dicho medicamento para indicaciones de la HPP.

REFERENCIAS

Blum, J., Winikoff, B., Raghavan, R., Dabash, R., Cherine Ramadan, M., Dilbaz, B., Dao, B., Durocher, J., Yalvac, S., Diop, A., Dzuba, I. G., Ngoc, N.T.N. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Receiving Prophylactic Oxytocin: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 217–23.

Derman, R.J., Kodkany, B.S., Goudar, S.S., Geller, S.E., Naik, V.A., Bellad, M.B., Patted, S.S., Patel, A., Edlavitch, S.A., Hartwell, T., Chakraborty, H., Moss, N. "Oral Misoprostol in Preventing Postpartum Haemorrhage in Resource-poor Communities: A Randomised Controlled Trial." *Lancet* 368 (2006): 1248–53.

Durocher, J., Bynum, J., León, W., Barrera, G., Winikoff, B. "High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol." *BJOG* (May 2010); 117:845–852.

Høj, L., Cardoso, P., Nielsen, B.B., Hvidman, L., Nielsen, J., Aaby, P. "Effect of Sublingual Misoprostol on Severe Postpartum Haemorrhage in a Primary Health Centre in Guinea-Bissau: Randomised Double Blind Clinical Trial." *BMJ* 331 (2005): 723.

Hofmeyr, G.J., Fawole, B., Mugerwa, K., Godi, N. P., Blignaut, Q., Mangesi, L., Singata, M., Brady, L., Blum, J. "Administration of 400 µg of Misoprostol to Augment Routine Active Management of the Third Stage of Labor." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 112, no. 2 (2011): 98–102. doi:10.1016/j.ijgo.2010.08.019

Mobeen, N., Durocher, J., Zuberi, N. F., Jahan, N., Blum, J., Wasim, S., Walraven, G., Hatcher, J. "Administration of Misoprostol by Trained Traditional Birth Attendants to Prevent Postpartum Haemorrhage in Homebirths in Pakistan: A Randomised Placebo-Controlled Trial." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Epub December 2010. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02807.x

Widmer, M., Blum, J., Hofmeyr, G.J., Carroli, G., Abdel-Aleem, H., Lumbiganon, P., Ngoc, N.T.N., Wojdyla, D., Thinkhamrop, J., Singata, M., Mignini, L.E., Abdel-Aleem, M. A., Thach, T.S., Winikoff, B. "Misoprostol as Adjunct Treatment to Standard Uterotonics for Treatment of Post-partum Haemorrhage: A Multicentre, Double-Blind Randomised Trial." *Lancet* 375, no. 9728 (2010): 1808–13.

Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N.T.N., León, W., Raghavan, S., Medhat, I., Chi, H. T. K., Barrera, G., and Blum, J. "Treatment of Post-partum Haemorrhage with Sublingual Misoprostol Versus Oxytocin in Women Not Exposed to Oxytocin During Labour: A Double-Blind, Randomised, Non-inferiority Trial." *Lancet* 375, no. 9710 (2010): 210–16.

ORGANIZACIONES ASOCIADAS

Gynuity colabora con varias organizaciones asociadas, ministerios de salud, investigadores y expertos para el desarrollo e implementación de este programa de trabajo, entre los que destacan:

Red de Desarrollo Aga Khan
ChildFund International
Concept Foundation
Family Care International
Instituto Guttmacher
Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)
Population Services International (PSI)
Universidad de California en San Francisco
Universidad de Illinois en Chicago
Universidad de Liverpool
Organización Mundial de la Salud



For further information about this initiative, please contact:



Gynuity Health Projects • 15 East 26th St, Suite 801
New York, NY 10010 USA • pubinfo@gynuity.org



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