



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA



# ¿HAN CAMBIADO NUESTRA PRÁCTICA LOS NUEVOS UTEROTÓNICOS?

Dr Fernando Tornero

Dra Raquel Peris

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor  
Consortio Hospital General Universitario de Valencia**



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# DATOS Y CIFRAS

En **2010** murieron **287000 mujeres** por causas obstétricas. La mayoría de estas muertes podrían haberse evitado



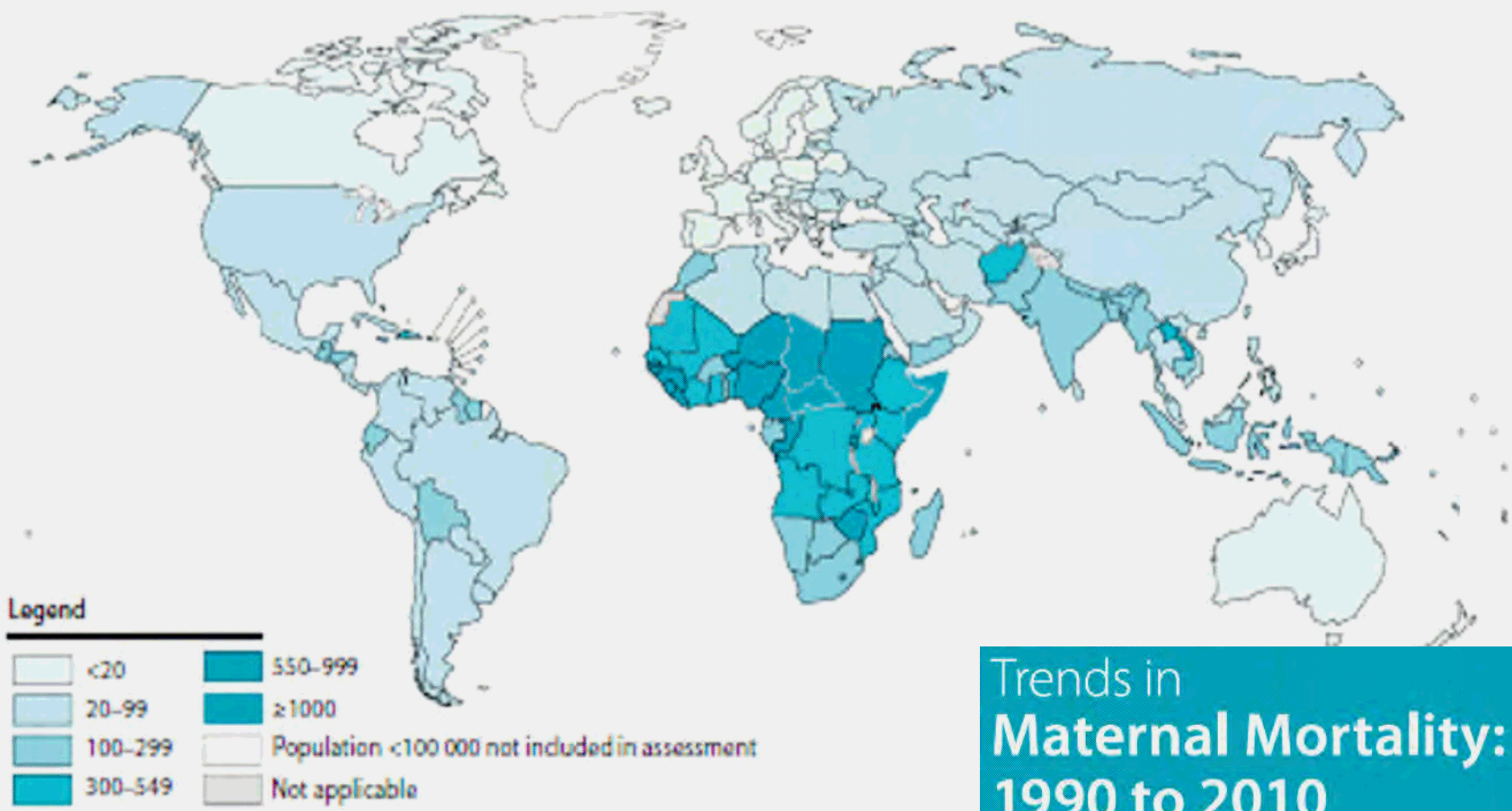
Nota descriptiva N°348  
Mayo de 2012



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013



Figure 1. Map with countries by category according to their maternal mortality ratio (MMR, death per 100 000 live births), 2010

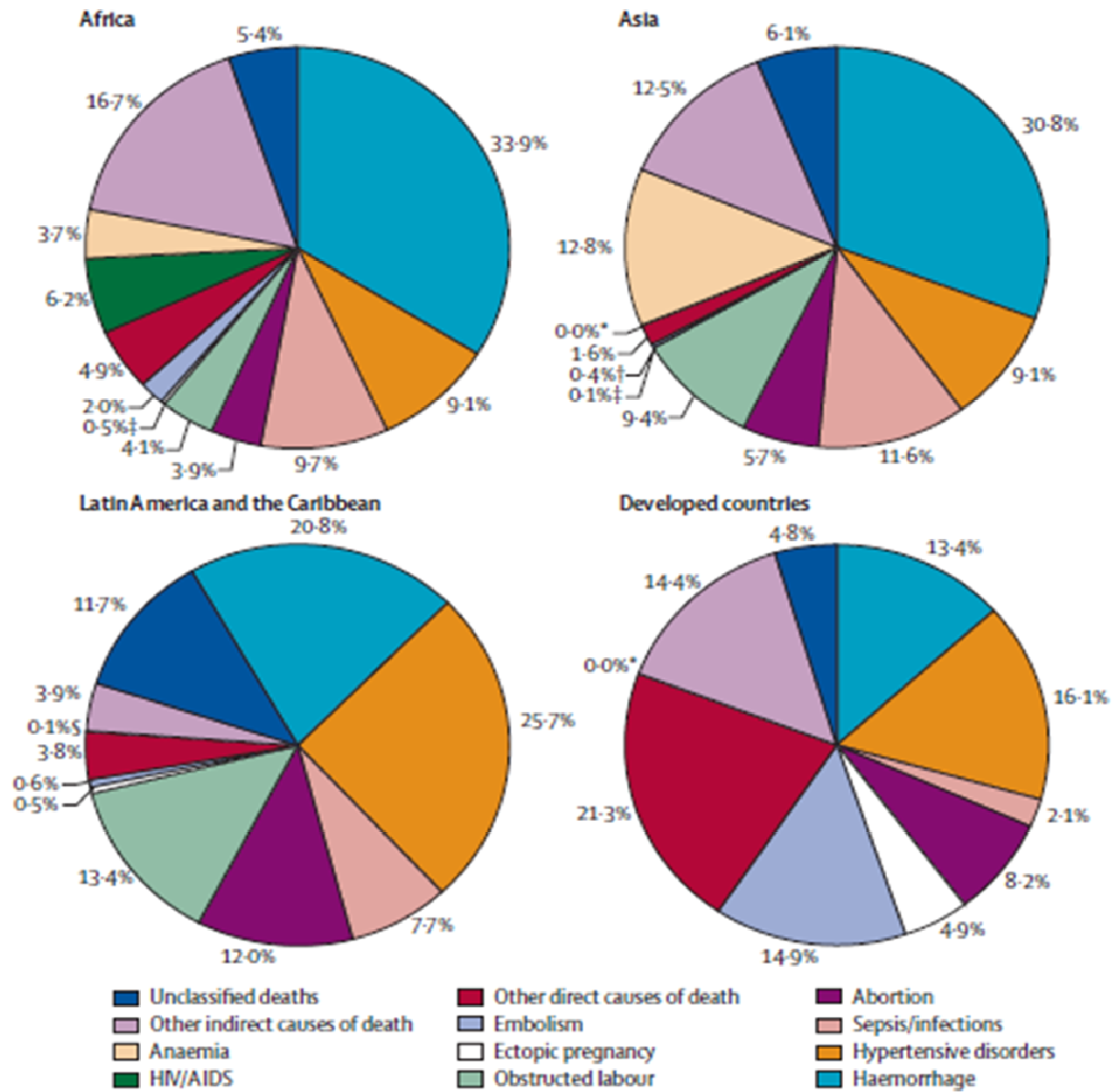


## Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2010

WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013**



Entre las causas de muerte, la más frecuente ha sido la Hemorragia Postparto (HPP)

> 500 ml/24h en parto vaginal

> 1000ml/24h en cesárea



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# “LAS 4 T DE LA HPP”

	Proceso etiológico	Factores de riesgo
Tono (atonía uterina)	Útero sobredistendido	Polihidramnios, gestación múltiple, macrosomía
	Cansancio del músculo uterino	Parto rápido, parto prolongado, alta paridad
	Infección intraamniótica	Fiebre, rotura prematura de membranas prolongada
	Alteración anatómica o funcional del útero	Miomas, placenta previa, anomalías uterinas
Tejido (retención de productos)	Placentario	Expulsión incompleta de placenta, cirugía uterina previa, paridad alta, placenta anómala
	Coágulos	Útero atónico
Trauma (lesión del tracto genital)	Desgarro en canal blando	Parto precipitado, parto operatorio
	Desgarro en cesárea	Malposición, gran encajamiento
	Rotura uterina	Cirugía uterina previa
	Inversión uterina	Gran paridad, placenta fúndica
Trombina (alteraciones de la coagulación)	Previas: hemofilia A, enf de Von Willebrand	Coagulopatías, hepatopatías.
	Adquirida del embarazo: plaquetopenia de la preeclampsia, PTI, CID (preeclampsia, muerte intraútero, infección severa, desprendimiento prematuro de placenta, embolia de líquido amniótico)	Sangrado con el rasurado, muerte fetal, Fiebre, Leucocitosis, Hemorragia anteparto, inestabilidad aguda
	Anticoagulación terapéutica	Estudio de la coagulación



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



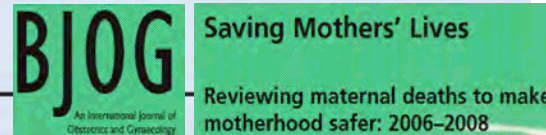


**Table 1.5.** Numbers and rates per 100 000 maternities of maternal deaths reported to the Enquiry by cause; UK: 2000–08

Cause of death	2000–02			2003–05			2006–08		
	<i>n</i>	Rate	95% CI	<i>n</i>	Rate	95% CI	<i>n</i>	Rate	95% CI
<b>Direct deaths</b>									
Sepsis*	13	0.65	0.38–1.12	18	0.85	0.54–1.35	26	1.13	0.77–1.67
Pre-eclampsia and eclampsia	14	0.70	0.42–1.18	18	0.85	0.54–1.35	19	0.83	0.53–1.30
Thrombosis and thromboembolism	30	1.50	1.05–2.15	41	1.94	1.43–2.63	18	0.79	0.49–1.25
Amniotic fluid embolism	5	0.25	0.10–0.60	17	0.80	0.50–1.29	13	0.57	0.33–0.98
Early pregnancy deaths	15	0.75	0.45–1.25	14	0.66	0.39–1.12	11	0.48	0.27–0.87
Ectopic	11	0.55	0.30–0.99	10	0.47	0.25–0.88	6	0.26	0.12–0.58
Spontaneous miscarriage	1	0.05	0.01–0.36	1	0.05	0.01–0.34	5	0.22	0.09–0.52
Legal termination	3	0.15	0.05–0.47	2	0.09	0.02–0.38	0	0.00	
Other	0	0.00		1	0.05	0.01–0.34	0	0.00	
Haemorrhage	17	0.85	0.53–1.37	14	0.66	0.39–1.12	9	0.39	0.20–0.75
Anaesthesia	6	0.30	0.13–0.67	6	0.28	0.13–0.63	7	0.31	0.15–0.64
Other Direct	8	0.40	0.20–0.80	4	0.19	0.07–0.50	4	0.17	0.07–0.47
Genital tract trauma	1	0.05	0.01–0.36	3	0.14	0.05–0.44	0	0.00	
Fatty liver	3	0.15	0.05–0.47	1	0.05	0.01–0.34	3	0.13	0.04–0.41
Other causes	4	0.20	0.08–0.53	0	0.00		1	0.04	0.01–0.31
All Direct	106	5.31	4.39–6.42	132	6.24	5.26–7.41	107	4.67	3.86–5.64
<b>Indirect</b>									
Cardiac disease	44	2.20	1.64–2.96	48	2.27	1.71–3.01	53	2.31	1.77–3.03
Other Indirect causes	50	2.50	1.90–3.30	50	2.37	1.79–3.12	49	2.14	1.62–2.83
Indirect neurological conditions	40	2.00	1.47–2.73	37	1.75	1.27–2.42	36	1.57	1.13–2.18
Psychiatric causes	16	0.80	0.49–1.31	18	0.85	0.54–1.35	13	0.57	0.33–0.98
Indirect malignancies	5	0.25	0.10–0.60	10	0.47	0.25–0.88	3	0.13	0.04–0.41
All Indirect	155	7.76	6.63–9.08	163	7.71	6.61–8.99	154	6.72	5.74–7.87
<b>Coincidental</b>	36	1.80	1.30–2.50	55	2.60	2.00–3.39	50	2.18	1.65–2.88
<b>Late deaths</b>									
Direct	4			11					
Indirect	45			71					

\*Including early pregnancy deaths as the result of sepsis.

Sources: CMACE, Office for National Statistics, General Register Office for Scotland, Northern Ireland Statistics and Research Agency.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# MANEJO DEL 3º ESTADÍO DEL PARTO

Active versus expectant management for women in the third stage of labour (Review)

Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 11

Manejo expectante	Manejo activo
No agentes uterotónicos profilácticos	Administración rutinaria de uterotónico profiláctico
El cordón no se corta ni clampa hasta que se desprenda la placenta	Clampaje y corte precoz del cordón umbilical inmediatamente después de administrar un utertonico
Expulsión de la placenta espontánea	Tracción controlada del cordón para extracción de la placenta
Masaje uterino	Masaje uterino



AUMENTO de PAD, vómitos, dolor, mayor uso de analgesia y aumento de los reingresos maternos por hemorragia. No hubo diferencias significativas en lo que se refiere a hemorragia severa o Hb materna menor de a las 24-72 horas.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# ¿POR QUÉ USAR UTEROTÓNICOS?

CLAMPAJE TEMPRANO del cordón  
y la TRACCIÓN CONTROLADA del  
mismo tienen POCA  
REPERCUSIÓN en la HPP

Cobra relevancia el uso profiláctico  
de uterotónicos

3º estadio + corto, menor necesidad  
de uterotónicos adicionales, menor  
riesgo de sangrado y menor  
cantidad de transfusiones



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# UTEROTÓNICO IDEAL

- Eficaz
- Sin efectos adversos
- Termorresistente
- Fácil de administrar
- Farmacología conocida y reproducible



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013



# CLASIFICACIÓN DE LOS UTEROTÓNICOS

Alcaloides del cornezuelo del centeno	Oxitocina y derivados	Prostaglandinas	Mixtos
Ergometrina	Oxitocina	PG E2 (dinoprostona)	Sintometrina (oxitocina 5UI + ergometrina 0,5 mg)
Metilergometrina	Carbetocina	PG F2 $\alpha$ (carboprost)	
		PG E1 (misoprostol)	



# ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**

# ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO: ERGOMETRINA Y METILERGOMETRINA

## ○ Son inestables

- Almacenamiento a 4-8 °C
- Fotosensibles



## ○ Efecto:

- Aumento del tono basal
- ↑ frecuencia contracciones uterinas con ↓ de su amplitud
- Duración: 60-90 minutos





# ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO: ERGOMETRINA Y METILERGOMETRINA

Efectos adversos	Contraindicado
HTA, HTP, cefalea, dolor abdominal, erupciones cutáneas, vértigo, náuseas y vómitos, espasmo coronario, IAM, espasmo art renal, convulsiones	Cuadros hipertensivos, cardiopatía moderada-severa, uso concomitante de otros vasopresores

Tratamiento de 2º línea en profilaxis y tratamiento de HPP

Uso profiláctico de alcaloides del cornezuelo de centeno en la etapa expulsiva del trabajo de parto

Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013



- Profilaxis:

- 0,2 mg / im o iv lento

- En caso de atonía uterina

- RCOG: 0,5 mg de ergometrina im o iv lenta
- OMS: 0,2 mg iv o im, repetida si es necesario min cada 15' hasta un máximo de 1 mg.
- ACOG: metilergometrina 0,2 mg intramuscular cada 2-4 h hasta un máximo de 5 dosis.





# OXITOCINA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013**





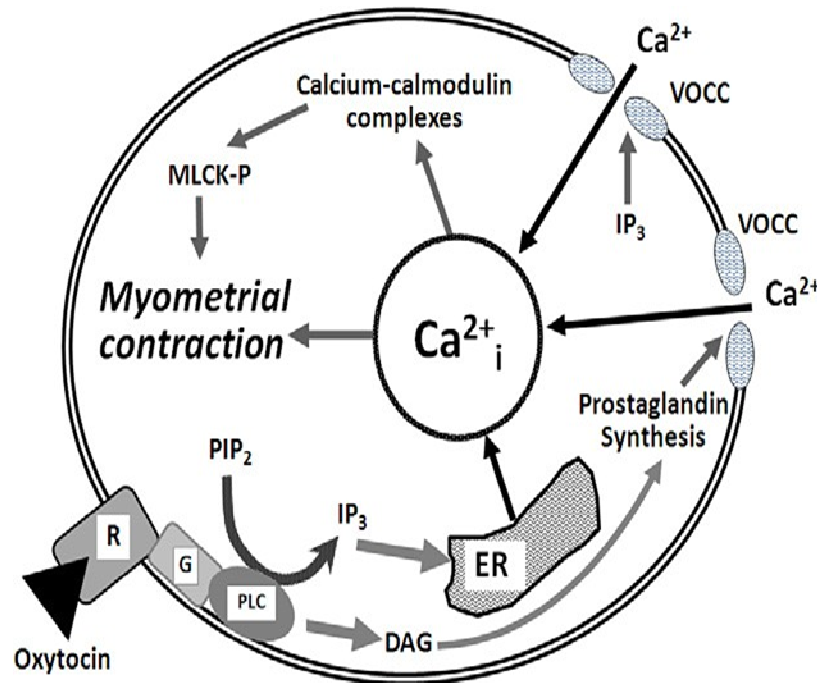
# OXITOCIN

## REVIEW ARTICLE

### The use of uterotonic drugs during caesarean section

R.A. Dyer, D. van Dyk, A. Dresner  
Department of Anaesthesia, University of Cape Town, South Africa

- FÁRMACO DE 1º ELECCIÓN TANTO EN PROFILAXIS COMO EN EL TRATAMIENTO DE LA HPP



Conservar en frío  
Fotosensible

Contracción seguida de  
relajación del útero  
(incompleta a dosis  
farmacológicas)  
Aumento de la frecuencia



# VARIABILIDAD DE LA CONCENTRACIÓN DE RECEPTORES DE LA OXITOCINA

En mujeres no embarazadas el nº de receptores para la oxitocina es bajo

x 12 al inicio de la gestación

x 80 durante el parto y trabajo de parto y en cada contracción x2.5 más





# FENÓMENO DE DESENSIBILIZACIÓN

La secreción endógena de la oxitocina es por PULSOS  
(aprox. 3 pulsos/10min)

## INDUCCIÓN

Exposición PROLONGADA  
Y CONTÍNUA produce

FALTA DE SENSIBILIDAD  
a su receptor

+

DISMINUCIÓN DEL N° DE  
RECEPTORES

Disminución  
de la  
respuesta  
contráctil

Posible  
aumento de la  
necesidad de  
uterotónicos  
de 2º línea

Ni la ergometrina, ni la PG F<sub>2α</sub> presentan  
fenómeno de desensibilización

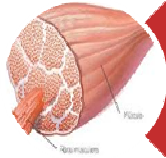


# EFECTOS ADVERSOS MATERNOS DE LA OXITOCINA

- Alteraciones cardiovasculares (hipotensión, isquemia miocárdica y arritmias)
- Náuseas y vómitos
- Cefalea
- Calor y rubefacción
- Por similitud con la vasopresina: Retención acuosa, hiponatremia, convulsión y coma



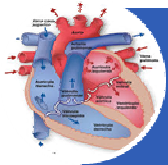
# ALTERACIONES CARDIOVASCULARES DE LA OXITOCINA



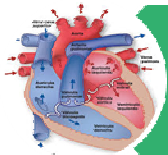
Vasodilatación periférica por relajación de las fibras musculares lisas → hipotensión



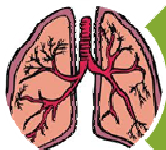
Vasoconstricción coronaria con cambios en el ST



Aumento del GC por aumento de la FC y Vol sistólico



Liberación de péptido natriurético atrial y cerebral que provocan efecto inotrópico negativo (por el clorambutol)



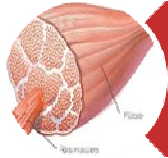
Aumento de Presiones Pulmonares



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



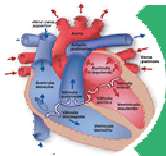
# ALTERACIONES CARDIOVASCULARES DE LA OXITOCINA



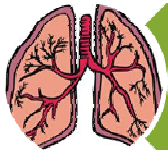
Vasodilatación periférica por relajación de las fibras musculares lisas → hipotensión

Vasoconstricción coronaria con cambios en el

Pueden ser mal tolerados en caso de mala FV, estenosis mitral o Ao o estados hipovolémicos



Liberación de péptido natriurético atrial y cerebral que provocan efecto inotrópico negativo (por el clorambutol)



Aumento de Presiones Pulmonares



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# ¿CUÁL ES LA DOSIS DE OXITOCINA QUE DEBEMOS ADMINISTRAR?

- Rango terapéutico estrecho
- Efectos adversos dosis-dependientes
- Dosis habitual:
  - Prevención: 10 UI iv lento o im
  - Atonía uterina:
    - 5 UI iv lentas
    - 10 UI im
    - 20-40 UI en 1000ml a 150 ml/h





Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2011;58:6-10

ORIGINAL

# Eficacia de la oxitocina a dosis bajas en cesáreas electivas

F. J. Palacio<sup>1,a</sup>, F. Morillas<sup>1,b</sup>, J. R. Ortiz-Gómez<sup>2,b</sup>, I. Fomet<sup>3,b</sup>, L. Bermejo<sup>1,a</sup>, F. Cantalejo<sup>1,b</sup>

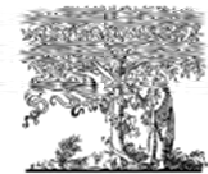
*Servicio de Anestesiología y Reanimación. <sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Hospital Universitario Virgen del Camino. Pamplona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.*



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



International Journal of Obstetric Anesthesia (2010) 19, 243–245  
0959-289X/\$ - see front matter © 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.ijoa.2010.05.001



ELSEVIER

[www.obstetanesthesia.com](http://www.obstetanesthesia.com)

EDITORIAL

## Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio?



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



## Minimum Oxytocin Dose Requirement After Cesarean Delivery for Labor Arrest

Mirnalini Balki, MD, Michael Ronayne, MD, Sharon Davies, MD, Shafagh Fallah, PhD, John Kingdom, MD, Rory Windrim, MD, and José C. A. Carvalho, MD, PhD

**OBJECTIVE:** To estimate the minimum effective intravenous dose of oxytocin required for adequate uterine contraction after cesarean delivery for labor arrest.

**METHODS:** A randomized single-blinded study was undertaken in 30 parturients undergoing cesarean deliveries under epidural anesthesia for labor arrest despite intravenous oxytocin augmentation. Oxytocin was administered as a slow intravenous bolus immediately after delivery of the infant, according to a biased coin up-down sequential allocation scheme. After assisted spontaneous delivery of the placenta, the obstetrician, blinded to the oxytocin dose, assessed uterine contraction as either satisfactory or unsatisfactory. Additional boluses of oxytocin were administered as required, followed by a maintenance infusion. Data were interpreted and analyzed by a logistic regression model at 95% confidence intervals.

**RESULTS:** All patients received oxytocin infusions at a mean  $\pm$  standard deviation of  $9.8 \pm 6.3$  hours before cesarean delivery (maximum infusion dose  $10.3 \pm 8.2$  mU/min). The minimum effective dose of oxytocin required to produce adequate uterine response in 90% of women ( $ED_{90}$ ) was estimated to be 2.99 IU (95% confidence interval 2.32–3.67). The estimated blood loss was  $1,178 \pm 716$  mL.

**CONCLUSION:** Women requiring cesarean delivery for labor arrest after oxytocin augmentation require approximately 3 IU rapid intravenous infusion of oxytocin to achieve effective uterine contraction after delivery. This

dose is 9 times more than previously reported after elective cesarean delivery in nonlaboring women at term, suggesting oxytocin receptor desensitization from exogenous oxytocin administration during labor. Therefore, alternative uterotonic agents, rather than additional oxytocin, may achieve superior uterine contraction and control of blood loss during cesarean delivery for labor arrest.

(*Obstet Gynecol* 2006;107:45–50)

**LEVEL OF EVIDENCE:** I

Oxytocin is the drug of choice both for induction and augmentation of labor, as well as for achieving uterine contraction after delivery, whether spontaneous or operative. Prophylactic oxytocin is commonly administered after delivery of the infant or placenta and has been shown to reduce the incidence of postpartum hemorrhage by up to 40%.<sup>1,2</sup>

Several empirical regimens have been proposed for oxytocin administration during cesarean delivery, and this has led to many different practices in its administration worldwide.<sup>3–8</sup> These protocols usually recommend a fixed dose of oxytocin, irrespective of the indication for cesarean delivery. In a previous study we estimated the minimum effective dose ( $ED_{90}$ ) of oxytocin required to produce adequate uterine contraction after elective cesarean delivery in nonlaboring women, noting that such women required much lower doses than those commonly administered in many centers.<sup>9</sup>

Laboring women requiring cesarean delivery constitute a subset of patients that may exhibit an unpredictable response to oxytocin, because either prolonged labor or use of intravenous oxytocin to augment labor may desensitize the uterus and render it less responsive to the same drug during cesarean delivery. Therefore, the purpose of this study was to estimate the minimum effective dose ( $ED_{90}$ ) of oxytocin to produce adequate uterine contraction after cesarean delivery for labor arrest in women who had received oxytocin during labor.

From the Departments of Anesthesia and Pain Management, Obstetrics and Gynecology, and Pediatrics, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Presented at the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Spring Meeting, April 23–24, 2005, Canadian Anesthesiologists Society Meeting, June 17–21, 2005, and Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology Meeting, May 4–7, 2005.

Corresponding author: Mirnalini Balki, MD, Department of Anesthesia and Pain Management, Mount Sinai Hospital, 500 University Avenue, Toronto, Ontario, Canada, M5G 1X5; e-mail: mirnalini.balki@uhn.on.ca

© 2005 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Lippincott Williams & Wilkins.  
ISSN: 0029-7844/05



*British Journal of Anaesthesia* 101 (6): 822–6 (2008)  
doi:10.1093/bja/aen273 Advance Access publication October 9, 2008

BJA

---

OBSTETRICS

---

**Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section**

**J. B. Sartain<sup>1\*</sup>, J. J. Barry<sup>1</sup>, P. W. Howat<sup>2</sup>, D. I. McCormack<sup>3</sup> and M. Bryant<sup>4</sup>**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# DOSIS OXITOCINA PARA PROFILAXIS DE ATONÍA UTERINA

<b>CESÁREA BAJO RIESGO</b>	<b>1-3 UI iv lento en 30''</b>
	Dosis superiores en infusión o iv lento + fenilefrina
<b>CESÁREA POR PARTO DETENIDO</b>	<b>3 UI iv lento en 30''</b> Repetir dosis cada 3-5 min Infusión continua
<b>ANTCEDENTES DE HTP CARDIÓPATA</b>	<b>0,05-0,5 UI iv lenta y valorar respuesta</b>





## RESEARCH

### **Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial**

Sharon R Sheehan *research fellow in obstetrics*<sup>1</sup>, Alan A Montgomery *reader in health services research*<sup>2</sup>, Michael Carey *director of anaesthetics and perioperative medicine*<sup>3</sup>, Fionnuala M McAuliffe *associate professor of obstetrics and gynaecology*<sup>4</sup>, Maeve Eogan *consultant obstetrician and gynaecologist*<sup>5</sup>, Ronan Gleeson *consultant obstetrician and gynaecologist*<sup>5,6</sup>, Michael Geary *consultant obstetrician and gynaecologist*<sup>5</sup>, Deirdre J Murphy *professor of obstetrics and head of department*<sup>1</sup>, The ECSSIT Study Group



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



**Participants** 2069 women booked for elective caesarean section at term with a singleton pregnancy. We excluded women with placenta praevia, thrombocytopenia, coagulopathies, previous major obstetric haemorrhage (>1000 mL), or known fibroids; women receiving anticoagulant treatment; those who did not understand English; and those who were younger than 18 years.

**Intervention** Intervention group: intravenous slow 5 IU oxytocin bolus over 1 minute and additional 40 IU oxytocin infusion in 500 mL of 0.9% saline solution over 4 hours (bolus and infusion). Placebo group: 5 IU oxytocin bolus over 1 minute and 500 mL of 0.9% saline solution over 4 hours (placebo infusion) (bolus only).

**Results** We found no difference in the occurrence of major obstetric haemorrhage between the groups (bolus and infusion 15.7% (158/1007) v bolus only 16.0% (159/994), adjusted odds ratio 0.98, 95% confidence intervals 0.77 to 1.25, P=0.86). The need for an additional uterotonic agent in the bolus and infusion group was lower than that in the bolus only group (12.2% (126/1033) v 18.4% (189/1025), 0.61, 0.48 to 0.78, P<0.001). Women were less likely to have a major obstetric haemorrhage



# DOSIS OXITOCINA PARA TRATAMIENTO DE LA ATONÍA UTERINA Y HPP

**Dosis inicial de oxitocina de 3-5 UI (iv en 30" y preferiblemente en combinación con fenilefrina)**

**RCOG**

5 UI de oxitocina iv lenta pudiendo repetir dosis + infusión 40 UI en 500ml de RL a 125ml/h

**OMS**

Oxitocina iv  
Si no responde, utilizar ergometrina, oxitocina-ergometrina a dosis fijas o misoprostol 800ug/sl



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**





ELSEVIER

www.obstetanesthesia.com

## EDITORIAL

# Oxytocin protocols during cesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio?

**Table 1** Oxytocin protocol for cesarean delivery: “Rule of threes”

- 3 IU oxytocin intravenous loading dose\* (administered no faster than 15 seconds<sup>12</sup>)
- 3 min assessment intervals. If inadequate uterine tone, give 3-IU oxytocin intravenous rescue dose.
- 3 total doses of oxytocin (Initial Load + 2 Rescue Doses)
- 3 IU oxytocin intravenous maintenance dose (3 IU/L at 100 mL/h)
- 3 Pharmacologic options (e.g. ergonovine, carboprost and misoprostol) if inadequate uterine tone persists

\* An initial dose of 3 IU oxytocin is sufficient for effective uterine contractions for both non-laboring<sup>12,21</sup> and laboring<sup>23</sup> women. Preferably this dose should be administered in the form of a rapid infusion, rather than a bolus. Maintenance oxytocin infusion can be administered for up to 8 h following delivery.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# RESUMEN OXITOCINA

- **1ª elección** en prevención y tto de la HPP
- Exposición continuada → desensibilización → ↑ requerimientos y/o uterotónicos de 2ª línea
- Rango terapéutico estrecho y efectos adversos dosis-dependientes
- Bolos recomendados 1-5 UI







# CARBETOCINA



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**





# CARBETOCINA

Análogo sintético de la oxitocina que actúa a través de su receptor.

Estimula las contracciones rítmicas del útero

- Aumenta su frecuencia
- Aumenta el tono uterino

Conservar 2-8°C

**Actividad biológica x10**  
**Vm 4-10 veces (45min)**

Paso a leche materna < 2%



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# CARBETOCINA

Contracción tetánica en 2min tras 8-30 $\mu$ g/iv a 10-70 $\mu$ g/im

	Oxitocina		Carbetocina	
	IV	IM	IV	IM
Inicio	<1 min	< 2,5 min	< 1,5 min	< 2 min
Duración contrac rítmicas	8 min	15 min	60 min	120 min
Tiempo de contracción	16 min	30 min	67 min	131 min

**DOSIS SUGERIDA: 100  $\mu$ g / im-iv**

**DOSIS MÁXIMA TOLERADA: 200  $\mu$ g / IM**

Sweeney G, Holbrook AM, Levine M et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in non-pregnant women. *Curr Ther Res* 1990;47:520–40.

Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# VENTAJAS DE LA CARBETOCINA

- ¿Nº dosis y vía administración?
  - Administración única
  - IM o IV bolo 1'
- ¿Cuándo?
  - Tras la extracción del niño, preferiblemente antes de la extracción de la placenta
- Perfil de seguridad similar a oxitocina
- Administración simple y cómoda
- Evita errores de dosificación de la oxitocina



# CARBETOCINA

EFECTOS SECUNDARIOS	CONTRAINDICACIONES
Cefalea, escalofríos, dolor abdominal, temblor, náuseas y vómitos, dolor de espalda, prurito, sabor metálico, rubefacción sudoración, acortamiento de la respiración, extrasístoles ventriculares	Estado hipertensivos Trastornos cardiovasculares graves Insuf renal Enf hepática severa



# CARBETOCINA

J Obstet Gynaecol Can 2011;33(11):1099–1104

## **Carbetocin Versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage in Patients With Severe Preeclampsia: A Double-Blind Randomized Controlled Trial**

**Osvaldo A. Reyes, MD, Geneva M. Gonzalez, MD**

Department of Obstetrics and Gynaecology, Saint Thomas Maternity Hospital, Panama City, Panama



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# CARBETOCINA VS OXITOCINA

Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.

11 estudios con 2635 mujeres

Parto por cesárea	Parto vaginal
Disminucion del uso posterior de uterotónicos	No diferencias en necesidad de uterotónicos, HPP ni nivel de Hb
NO diferencias en: incidencias de HPP, nivel Hb	



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013





# Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose

Table 2 Outcome measures

Carbetocin dose	80 µg	90 µg	100 µg	110 µg	120 µg	<i>P</i> value
Satisfactory uterine tone at 2 min, <i>n</i> (%)	14 (88)	13 (81)	15 (94)	14 (88)	14 (88)	0.99
Additional uterotonic, <i>n</i> (%)	2 (13)	3 (19)	0 (0)	2 (13)	2 (13)	0.61
EBL (mL), mean (SD)	578.4 (543.2)	673.4 (473.0)	595.0 (420.2)	841.3 (369.6)	554.6 (262.2)	0.32

EBL = estimated blood loss; SD = stan

Table 3 Side effects across groups following the administration of carbetocin

Carbetocin dose	80 µg	90 µg	100 µg	110 µg	120 µg	<i>P</i> value
Hypotension	11 (69)	8 (50)	9 (56)	9 (56)	7 (44)	0.74
Hypertension	1 (6)	0 (0)	1 (6)	2 (13)	2 (13)	0.87
Tachycardia	1 (6)	2 (13)	1 (6)	3 (19)	3 (19)	0.80
Bradycardia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Nausea	1 (6)	4 (25)	4 (25)	3 (19)	1 (6)	0.38
Vomiting	0 (0)	0 (0)	2 (13)	1 (6)	1 (6)	0.79
Headache	1 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	3 (19)	0.29
Flushing	5 (31)	6 (38)	7 (44)	3 (19)	8 (50)	0.43
Other	0 (0)	3 (19)	3 (19)	3 (19)	2 (13)	0.42

Values are expressed as *n* (%)



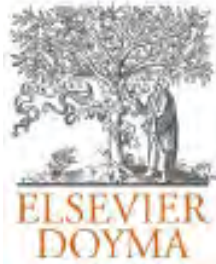
## Changes in Blood Pressure and Cardiac Output during Cesarean Delivery

### *The Effects of Oxytocin and Carbetocin Compared with Placebo*

cin.<sup>21</sup> In this study, we found that the HR elevation after carbetocin lasted slightly longer than after oxytocin (fig. 2D), which may be of clinical interest for pregnant women with increased risk of cardiac events. Apart from this, none of our observed differences between carbetocin and oxytocin, even those that were statistically significant, have obvious clinical impact or relevance in healthy pregnant women.

	Placebo	Oxytocin	Carbetocin
No side effect	23 (of 25)	17 (of 26)	16 (of 25)
Feeling of warmth	1	2	2
Chest pain	0	2	2
Shortness of breath	0	0	1
Palpitations	0	3	0
Flushing	1	2	0
Headache	0	3	2
Nasal congestion	0	1	1
Xerostomia	0	0	1
Metallic taste	0	1	0
Total	2	14	9





## Revista Española de Anestesiología y Reanimación

### Estudio clínico y farmacoeconómico de la eficacia de la carbetocina en cesáreas electivas respecto a la oxitocina a dosis bajas y a dosis habituales<sup>☆</sup>

La carbetocina se ha empleado en la prevención de la hemorragia por atonía uterina tras parto vaginal<sup>18-21</sup> o cesárea.

En la evaluación subjetiva de la contractilidad uterina (tabla 4) apenas se registraron diferencias entre los grupos (solo al alta de la URPA), mientras que la evaluación objetiva (tabla 5) obtuvo mejores puntuaciones para los grupos de la oxitocina respecto a la carbetocina, aspecto sin embargo que no tuvo correlación con la evaluación subjetiva del sangrado vaginal (tabla 6), en el que la oxitocina a dosis bajas y la carbetocina ofrecieron mejores resultados que oxitocina a dosis altas. Respecto a la valoración objetiva del sangrado (niveles de hemoglobina), no hubo diferencias entre los grupos. Por tanto, no podemos afirmar que un grupo sea superior al resto en su eficacia clínica.

La aparición de la carbetocina supone una alternativa terapéutica más en el control de la hemorragia obstétrica.

Bonis et al. describen además, que la carbetocina (respecto a la oxitocina) se acompaña de menor dolor postoperatorio y necesidad de analgésicos durante los 3 primeros días tras la cesárea<sup>27</sup>.

Dyer et al.<sup>30</sup> afirmaron que la oxitocina sigue siendo el uterotónico de primera línea después del parto vaginal y por cesárea y recomiendan, que los protocolos para la prevención y el tratamiento de la atonía uterina durante el parto por cesárea estén basados en la evidencia.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# CARBETOCINA: CONCLUSIONES

- Indicación
  - Prevención atonía uterina tras parto por cesárea con anestesia espinal o epidural como alternativa a la oxitocina
- No como inductor del parto
- Nunca antes del nacimiento



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**







# PROSTAGLANDINAS



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# PROSTAGLANDINAS

**REGLA DE ORO: UTILIZAR EN LOS PRIMEROS 30min DE LA HPP**

**EFEECTO OXITOCINA-LIKE**

**PG E1**

**Misoprostol**

Prevención y tto HPP

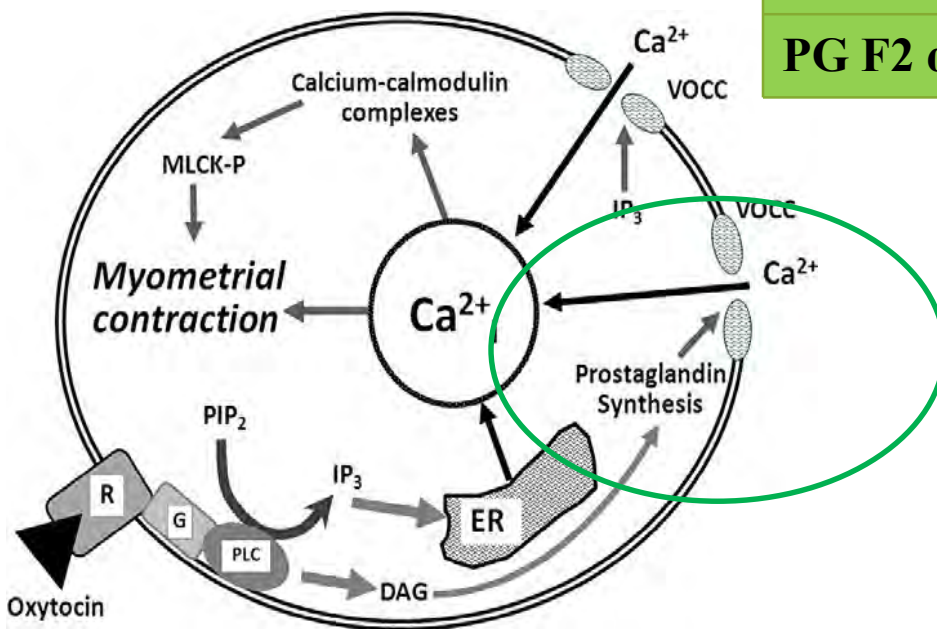
**PG E2**

**Dinoprostona**

Tratamiento HPP

**PG F2  $\alpha$**

**Carboprost**



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013





# MISOPROSTOL (PGE1)

PROFILAXIS Y TTO DE HPP

- Diferentes vías de administración
  - **Oral:** + rápida, <duración
  - **Rectal:** inicio lento pero prolongado. Efecto impredecible
  - **Sublingual:** rápida absorción, inicio rápido y prolongado, mayor biodisponibilidad y mayor efecto
  - **Vaginal:** más potente, no útil en sangrado activo.
- No requiere personal especializado
- No necesita cadena de frío
- Vida media larga
- Barato y ampliamente disponible



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# PG E1 O MISOPROSTOL

Lancet 2010; 375: 210-16

## 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

*Beverly Winikoff, Rasha Dabash, Jill Durocher, Emad Darwish, Nguyen Thi Nhu Ngoc, Wilfrido León, Sheila Raghavan, Ibrahim Medhat, Huynh Thi Kim Chi, Gustavo Barrera, Jennifer Blum*



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013



# PG E1 O MISOPROSTOL

The Journal of  
**OBSTETRICS**  
AND  
**GYNECOLOGY**  
of India



*J Obstet Gynecol India Vol. 59, No. 3 : May/June 2009 pg 228-234*

Original Article

400 µg oral Misoprostol versus 0.2mg intravenous Methyl ergometrine for the active management of third stage of labor.

Nagaria Tripti <sup>1</sup>, Sahu Balram <sup>2</sup>,



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# PG E1 O MISOPROSTOL

*Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 835-839*  
*Printed in Denmark · All rights reserved*

*Copyright © Acta Obstet Gynecol Scand 2001*

**Acta Obstetricia et  
Gynecologica Scandinavica**  
*ISSN 0001-6349*

ORIGINAL ARTICLE

## A randomized study comparing rectally administered misoprostol *versus* Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage

AMALI U. LOKUGAMAGE<sup>1</sup>, KEITH R. SULLIVAN<sup>1</sup>, IOSIF NICULESCU<sup>2</sup>, PATRICK TIGERE<sup>2</sup>, FELIX ONYANGUNGA<sup>2</sup>, HAZEM EL REFAEY<sup>3</sup>, JAGIDESA MOODLEY<sup>2</sup> AND CHARLES H. RODECK<sup>1</sup>



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**



# PG E1 O MISOPROSTOL

International Journal of Gynecology and Obstetrics 118 (2012) 149–152



www.figo.org

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijgo](http://www.elsevier.com/locate/ijgo)



## CLINICAL ARTICLE

Impact of preoperative rectal misoprostol on blood loss during and after elective cesarean delivery

Mervat S.-E.-A. Elsedek \*



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013**





# PG E1 O MISOPROSTOL

International Journal of Gynecology and Obstetrics 116 (2012) 138–142



www.figo.org

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijgo](http://www.elsevier.com/locate/ijgo)



## CLINICAL ARTICLE

Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women

Picklu Chaudhuri \*, Jhuma Biswas, Apurba Mandal



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**





# PG E1 O MISOPROSTOL

International Journal of Gynecology and Obstetrics 119 (2012) 105–110



www.figo.org

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijgo](http://www.elsevier.com/locate/ijgo)



SPECIAL COMMUNICATION

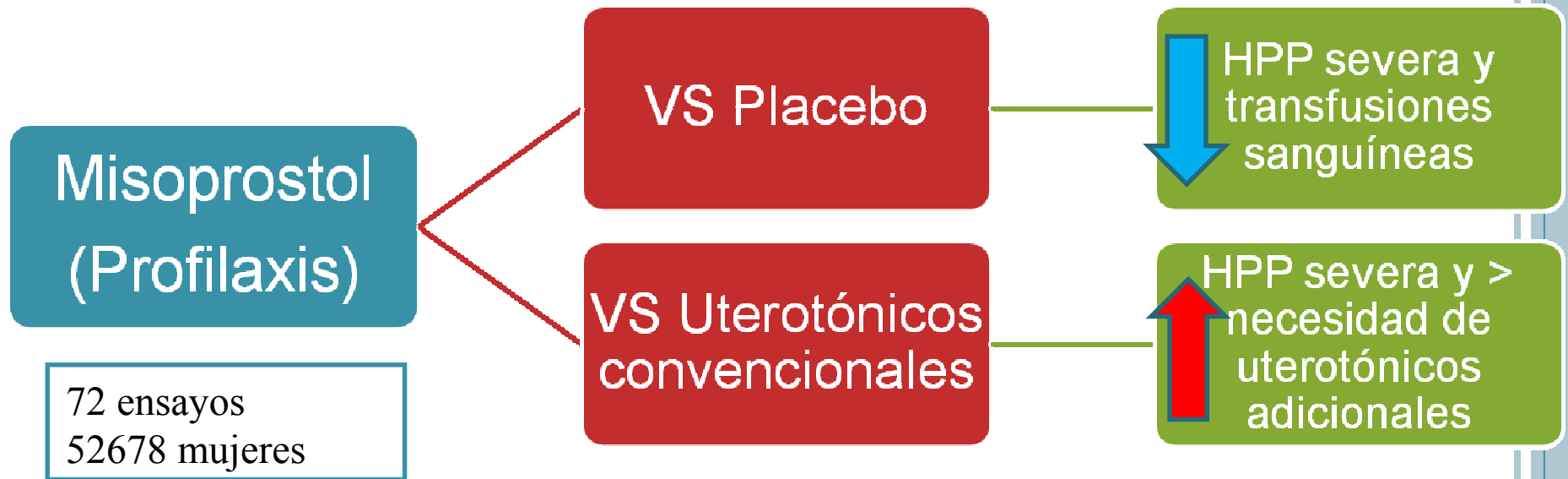
Misoprostol for preventing and treating postpartum hemorrhage in the community:  
A closer look at the evidence

Olufemi T. Oladapo \*



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013**





Dosis profiláctica + utilizada 600µg v.o y sl



## Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage (Review)

Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM

Misoprostol  
(Profilaxis)

72 ensayos  
52678 mujeres

Dosis profiláctica



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

HPP severa y  
transfusiones  
sanguíneas

HPP severa y >  
necesidad de  
uterotónicos  
adicionales



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 8

<http://www.thecochranelibrary.com>

Valencia 2 de Julio de 2013

# MISOPROSTOL TTO HPP

- Rectal: 800-1000  $\mu\text{g}$
- Sublingual: 800  $\mu\text{g}$
  
- ¿Cuál es el tto de 1ª línea de la HPP?
  - Sin profilaxis con oxitocina:
    - Ambos son efectivos
    - ES a favor oxitocina (95%/90%)
    - Alternativa de 1ª elección en HPP cuando la oxitocina no está disponible



# MISOPROSTOL TTO HPP

Lancet 2010; 375: 217-23

## Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial

Jennifer Blum, Beverly Winikoff, Sheila Raghavan, Rasha Dabash, Mohamed Cherine Ramadan, Berna Dilbaz, Blami Dao, Jill Durocher, Serdar Yalvac, Ayisha Diop, Ilana G Dzuba, Nguyen Thi Nhu Ngoc

**Methods** In this double-blind, non-inferiority trial, 31055 women exposed to prophylactic oxytocin had blood loss measured after vaginal delivery at five hospitals in Burkina Faso, Egypt, Turkey, and Vietnam (two secondary-level and three tertiary-level facilities). 809 (3%) women were diagnosed with post-partum haemorrhage and were randomly assigned to receive 800 µg misoprostol (n=407) or 40 IU intravenous oxytocin (n=402). Providers and women were masked to treatment assignment. Primary endpoints were cessation of active bleeding within 20 min and additional blood loss of 300 mL or more after treatment. Clinical equivalence of misoprostol would be accepted if the upper bound of the 97.5% CI fell below the predefined non-inferiority margin of 6%. All outcomes were assessed from the time of initial treatment. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00116350.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Julio de 2013





## Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial

Mariana Widmer, Jennifer Blum, G Justus Hofmeyr, Guillermo Carroli, Hany Abdel-Aleem, Pisake Lumbiganon, Nguyen Thi Nhu Ngoc, Daniel Wojdyla, Jadsada Thinkhamrop, Mandisa Singata, Luciano E Mignini, Mahmoud Ahmad Abdel-Aleem, Tran Son Thach, Beverly Winikoff

**Methods** Women delivering vaginally who had clinically diagnosed post-partum haemorrhage due to uterine atony were enrolled from participating hospitals in Argentina, Egypt, South Africa, Thailand, and Vietnam between July, 2005, and August, 2008. Computer-generated randomisation was used to assign women to receive 600 µg misoprostol or matching placebo sublingually; both groups were also given routine injectable uterotonics. Allocation was concealed by distribution of sealed and sequentially numbered treatment packs in the order that women were enrolled. Providers and women were masked to treatment assignment. The primary outcome was blood loss of 500 mL or more within 60 min after randomisation. Analysis was by intention to treat. This study is registered, number ISRCTN34455240.

**Findings** 1422 women were assigned to receive misoprostol (n=705) or placebo (n=717). The proportion of women with blood loss of 500 mL or more within 60 min was similar between the misoprostol group (100 [14%]) and the placebo group (100 [14%]; relative risk 1.02, 95% CI 0.79-1.32). In the first 60 min, an increased proportion of women on misoprostol versus placebo, had shivering (455/704 [65%] vs 230/717 [32%]; 2.01, 1.79-2.27) and body temperature of 38°C or higher (303/704 [43%] vs 107/717 [15%]; 2.88, 2.37-2.50).



## Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial

Mariana Widmer, Jennifer Blum, G Justus Hofmeyr, Guillermo Carroli, Hany Al Daniel Wojdyla, Jadsada Thinkhamrop, Mandisa Singata, Luciano E Mignini, A

	Misoprostol (n=705)	Placebo (n=717)
Age (years)	26 (5.6)	26 (6.0)
Nulliparous	287 (41%)	290 (40%)
Type of uterotonic given during active management of third stage of labour		
Oxytocin	688 (98%)	701 (98%)
Ergometrine	44 (6%)	49 (7%)
Prostaglandins	8 (1%)	6 (1%)
Any uterotonic taken before study drug	645 (91%)	647 (90%)
Birthweight of neonate (g)	3148 (589)	3164 (557)

Data are mean (SD) or number (%).

**Table 1: Baseline characteristics of participants**

- No DS en sangrado  $>500\text{ml}$ , ni  $>1000\text{ml}$
- Aumento de efectos secundarios



# MISOPROSOTOL: EFECTOS ADVERSOS

Temblores

Hiperpirexia  
transitoria

Náuseas,  
vómitos

Diarrea

**EFECTOS DOSIS  
DEPENDIENTES**



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013



# 15 METIL PG F2-A O CARBOPROST

- PG de elección para el TRATAMIENTO de la HPP por atonía uterina refractaria a uterotónicos habituales.
- Fármaco de 3º nivel por sus efectos secundarios
- Dosis:
  - 0,25 mg im o intramiométriales
  - 0,5 mg intramiométriales en graves
  - Inicio acción en 1´
  - Posibilidad de repetir cada 15-90´
  - Max 2 mg



# CARBOPROST

EFFECTOS SECUNDARIOS	CONTRAINDICACIONES
Edema pulmonar	Patología cardíaca, pulmonar, renal o hepática severas
↑ shunt intrapulmonar y alt V/P = hipoxia materna severa	
Colapso CV, broncoespasmo severo e hipotensión	





# CONCLUSIONES

## PROFILAXIS HPP

- Manejo activo del tercer estadio del parto
  - Según últimas revisiones
    - 1-3 UI / iv en parto vaginal y cesarea electiva,
    - 3-5 UI / iv en cesáreas tras trabajo del parto con oxitocina
    - Si cardiopatía severa o HTPulmonar: 0.05-0.5 UI iv
  - Ergometrina 0,2 mg iv o im (segunda línea)
  - Carbocisteína
    - 100 µg / im en parto x cesárea
  - Misoprostol 600-800 µg oral o sl (si no oxitocina)



# CONCLUSIONES

## TRATAMIENTO HPP

- Masaje uterino
- Uterotónicos:
  - Oxitocina 5 UI iv en bolo (repetir la dosis)
  - Perfusión oxitocina (40 UI en 500 de SF a 125 ml/h)
  - Metilergometrina 0,2 mg iv lento o im
    - Repetir 0,2 im tras 15 minutos, máximo 5 dosis
  - Carboprost 0,25 mg im cada 15 min (máx 8 dosis)
  - Carboprost 0.25-0,5 mg intramiometrial
  - Dinoprostona 20 mg rectal
  - Misoprostol 1000 ug vía rectal



GRACIAS



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Julio de 2013**

