Revista de Revistas

Misoprostol oral para la tercera etapa del parto: un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado (1).

Caliskan E, Dilbaz B, Meydanli MM, Ozturk N, Narin MA, Haberal A. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 1): 921-8.

Análisis crítico: Drs. CLAUDIO VERA P-G, JORGE CARVAJAL C., Ph.D.

Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

Objetivo: Comparar el uso de misoprostol oral con el uso convencional de ocitocina en el manejo de la tercera etapa del trabajo de parto. **Métodos:** En un estudio controlado, 1.574 mujeres fueron aleatorizadas en cuatro grupos: Grupo 1 recibió infusión intravenosa de 10 UI de ocitocina, más 400 µg de misoprostol oral, seguido de dos dosis de 100 µg de misoprostol oral separadas por 4 horas; Grupo 2 recibió 400 µg de misoprostol oral, seguido por dos dosis orales de 100 µg de misoprostol separadas por 4 horas; Grupo 3 recibió infusión intravenosa de 10 UI de ocitocina; y Grupo 4 recibió infusión intravenosa de 10 UI de Ocitocina, más la administración intramuscular de 0,2 mg de metilergonovina maleato. Las principales medidas de resultado fueron: la incidencia de hemorragia post parto y la disminución de la concentración de la hemoglobina medida antes y 24 horas post parto. **Resultados:** Las principales medidas de resultados fueron similares entre los Grupos 2 y 3. La incidencia de hemorragia post parto fue 9% en el Grupo 2, comparado con 3,2% en el Grupo 1 y 3,5% en el Grupo 4 ($p < 0,01$ y $p = 0,01$ respectivamente). No hubo diferencias entre los cuatro grupos con respecto a la concentración de hemoglobina. Un número significativamente mayor de mujeres requirió de uso adicional de ocitocina en el Grupo 2 comparado con el Grupo 4 (5,9% versus 2,2%; $p = 0,01$). La proporción de mujeres que requirió uso adicional de metilergonovina maleato fue 4,8% en el Grupo 2, comparado con 0,7% en el Grupo 1 y 1% en el Grupo 4 ($p < 0,01$ y $p = 0,01$ respectivamente). **Conclusión:** El uso

de misoprostol oral es tan efectivo como ocitocina sólo para la prevención de la hemorragia post parto, siendo menos efectivo que ocitocina más metilergonovina maleato y misoprostol oral más ocitocina.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Importancia clínica de la investigación:

El objetivo de los autores es investigar si el uso de misoprostol oral más ocitocina es más efectivo para reducir la hemorragia postparto que la ocitocina sola.

Escenario clínico: En la práctica clínica habitual, luego del alumbramiento, se utiliza la infusión intravenosa de ocitocina para prevenir la hemorragia post parto.

Pregunta: El misoprostol oral, solo o en combinación con ocitocina, ¿es más efectivo que el uso exclusivo de ocitocina o en combinación con metilergonovina, para reducir la hemorragia del post parto, la duración del alumbramiento y la necesidad de transfusión durante la tercera etapa del parto?

B. El estudio (1):

Diseño: Estudio controlado aleatorizado.

Pacientes: Mujeres en trabajo de parto. **Criterios de exclusión:** edad gestacional menor de 32 semanas; hipersensibilidad conocida a prostaglandinas y las pacientes que tuvieron parto cesárea posterior a la aleatorización (Tabla I)

Los grupos de pacientes no presentaron diferencias estadísticas en sus características epidemiológicas, hematocrito, hemoglobina, anemia previa al parto y factores de riesgo para hemorra-

Tabla I

<i>Intervención</i>	<i>Grupo 1 Ocitocina-Misoprostol</i>	<i>Grupo 2 Misoprostol</i>	<i>Grupo 3 Ocitocina</i>	<i>Grupo 4 Ocitocina-Metilergonovina</i>
I.M.	1 mL solución salina (placebo)	1 mL solución salina (placebo)	1 mL solución salina (placebo)	Metilergonovina 1 mL (0,2 mg)
I.V.	Ocitocina 10 UI en 500 mL de solución salina en 30 min.	Infusión salina (placebo) 500 mL I.V. en 30 min.	Ocitocina 10 UI en 500 mL de solución salina en 30 min.	Ocitocina 10 UI en 500 mL de solución salina en 30 min.
V.O.	2 tabletas de Misoprostol (400 ug), seguido de Misoprostol 100 ug (media tableta) a las 4 y 8 h post parto.	2 tabletas de Misoprostol (400 ug), seguido de Misoprostol 100 ug (media tableta) a las 4 y 8 h post parto.	2 tabletas de placebo seguido de 2 dosis de placebo (media tableta) a las 4 y 8 h post parto.	2 tabletas de placebo seguido de 2 dosis de placebo (media tableta) a las 4 y 8 h post parto.

gia post parto. La distribución de las tasas de cesárea y los partos operatorios fueron similares en los 4 grupos.

Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas en las medidas primarias de resultado (caída del hematocrito o hemoglobina), entre los 4 grupos. Algunos de los resultados considerados secundarios se resumen, a continuación, indicando el riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza del 95% comparado con ocitocina sola, Grupo 3 (n= 384) (Tabla II).

Conclusión: Los autores concluyen que el uso de misoprostol oral es tan efectivo como ocitocina sola en la reducción de la hemorragia post parto, pero menos efectivo que el uso combinado de ocitocina con metilergonovina o misoprostol.

C. Análisis crítico:

Validez Interna: Se trata de un estudio aleatorizado, controlado, con ocultamiento de la secuencia de aleatorización y con un seguimiento del 86% de las pacientes aleatorizadas. Se efectuó el análisis sin intención de tratar, debido a exclusiones post aleatorización, específicamente pacientes que requirieron parto por cesárea, aparentemente sin recibir la intervención, y de pacientes en las cuales no se efectuó evaluación de hemoglobina pre y/o post parto. Fueron ciegos a la intervención las pacientes, los médicos tratantes durante

el parto y durante el puerperio, y parcialmente los que administraron el medicamento. Se define el tamaño muestral de acuerdo a la incidencia de hemorragia postparto clínicamente relevante. La medida primaria de los resultados fue la caída de la hemoglobina y por otro lado se define la hemorragia post parto de acuerdo a las pérdidas estimadas.

Comentarios: Si bien se trata de un estudio prospectivo aleatorizado, la validez interna del estudio fue sólo parcialmente cautelada. Tal como se indicó, existieron exclusiones post aleatorización. De acuerdo al diseño del estudio los pacientes fueron asignados a los grupos antes de que los criterios de inclusión/exclusión pudieran ser verificados, lo cual constituye una debilidad metodológica y fuente potencial de sesgo. Así, en este caso, las pacientes que finalmente terminan en cesárea son excluidas después de haber sido asignadas a un grupo, sin recibir la intervención en todos los grupos. La exclusión de esas pacientes, junto con la exclusión de las que no tuvieron hematocrito o hemoglobina pre y post parto, obliga a un "análisis sin intención de tratar". Esto hace más débil la evaluación de los resultados primarios y secundarios, aumentando el error tipo I, que significa encontrar diferencias estadísticas cuando no las hay (2). Por otra parte, las diferen-

Tabla II

<i>Variable</i>	<i>Grupo 1 (n= 404) RR (IC 95%)</i>	<i>Grupo 2 (n= 388) RR (IC 95%)</i>	<i>Grupo 4 (n= 398) RR (IC 95%)</i>
Hemorragia > a 1000 ml	0,3 (0,1 a 0,9)*	0,9 (0,4 a 1,8)	0,3 (0,1 a 0,8)*
Transfusión post parto	0,3 (0,1 a 1,1)	1,06 (0,5 a 2,2)	0,4 (0,1 a 1,1)

*p<0,05.

cias encontradas en este estudio no se refieren a la medida principal de resultado (caída del hematocrito), sino que a medidas secundarias, las cuales son evaluadas de un modo menos objetivo (estimación de la hemorragia). Creemos que los errores metodológicos del estudio impiden proponer de modo definitivo el uso de misoprostol oral asociado a la ocitocina endovenosa, como sugieren los autores, para la prevención de la hemorragia post parto, reemplazando la práctica habitual de utilizar exclusivamente ocitocina intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caliskan E, Dilbaz B, Meydanli MM, Ozturk N, Narin MA, Haberal A. Oral misoprostol for the third stage of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 1): 921-8.
2. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hebert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ* 2002; 325(7365): 652-4.