PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **CESAR ENRIQUE ESPINEL VILLACRES** C.I. **171476138-2** autor del trabajo de graduación intitulado: **" RESVISION SITEMATICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PROSTAGLANDINAS VERSUS OXITOCINA EN MUJERES CON DIAGNOSTICO DE HEMORRAGIA POST PARTO"** , previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 07 de Abril del 2011

Dr. CESAR ESPINEL VILLACRES
C.C. 171576138-2

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

REVISION SISTEMATICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PROSTAGLANDINAS VERSUS OXITOCINA EN MUJERES CON DIAGNOSTICO DE HEMORRAGIA POST PARTO

DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Dr. ESPINEL VILLACRES CESAR ENRIQUE

DIRECTOR Dr. EDISON CHAVES

QUITO – 2011

INDICE

Pág.

1. Resumen ……6
2. Introducción ……9
3. Objetivos ……24
4. Métodos ……25
   4.1 Diseño ……25
   4.2 Criterio de Selección de los Estudios ……25
      4.2.1 Tipo de estudios ……25
      4.2.2 Tipo de participantes ……25
      4.2.3 Tipo de intervención ……26
      4.2.4 Medidas de resultado ……26
   4.3 Estrategia de Búsqueda ……27
   4.4 Métodos de Revisión ……29
      4.4.1 Evaluación de la calidad de los estudios ……29
5. Descripción de los estudios ……30
   5.1 Razones para la Exclusión de los Estudios …… 32
   5.2 Estudios incluidos …… 33
6. Valoración del Riesgo de Sesgo ……40
7. Resultados ……42
   Resultados de Eficacia y Seguridad ……42
8. Discusión ……56

9. Conclusiones ……61

9.1 Implicaciones para la Investigación ……61

10. Referencias ……63

10.1 Referencias estudios incluidos ……63

11. Anexos ……67

INDICE DE TABLAS

Tabla 2. Características de los estudios ……37

Tabla 3. Valoración del riesgo de sesgo ……41

Tabla 4. Principales resultados de los ensayos clínicos ……52

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Identificación de elegibilidad de los ensayos clínicos ….....31

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por haber sido quienes me impulsaron en este camino, a mis hermanos, en especial a Vane por sus recomendaciones en el vivir de cada día y a Alexandra, mi novia, por su apoyo en todo momento.

DECLARACION DE CONFLICTOS

El elaborador de la revisión:

No tienen horarios, no otros miembros que conformen el grupo elaborador dela guía con los cuales pueda reunirse

No dispone de financiamiento para la investigación

No tiene empleo en una compañía farmacéutica como consultante o intereses económicos para dicha compañía.

No pertenece a ninguna empresa con fines de lucro.

NECESIDADES DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La realización de la presente revisión sistemática es con el propósito de dar información actualizada sobre este tema de interés, para un mejor manejo y atención oportuna a las diferentes situaciones que se presentan durante el diario acontecer hospitalario por parte del personal de salud: médicos, obstetrices, enfermeras, con el fin de evitar la aparición de complicaciones y así contribuir con una herramienta de medicina basada en la evidencia científica llegando a un mayor consenso para cada uno de los profesionales relacionados con esta especialidad.

1. RESUMEN

Antecedentes

Las prostaglandinas han sido utilizadas principalmente para las hemorragias postparto (HPP) cuando fracasan otras medidas. El misoprostol un nuevo y más barato análogo de la prostaglandina E1, se ha sugerido como alternativa para el manejo sistemático del alumbramiento.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico de la prostaglandinas vs oxitocina en mujeres con diagnóstico de hemorragia postparto.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas electrónicas de ensayos controlados aleatorios pertinentes en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de embarazo y Parto (Cocharane Pregnancy and Childbirth Group) (febrero 2007). El coordinador de búsqueda de ensayos mantiene el registro especializado de ensayos del grupo Cochrane de embarazo y parto, que contiene ensayos identificados mediante búsquedas trimestrales en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL); búsquedas mensuales en MEDLINE; búsquedas manuales en revistas y en los resúmenes de los principales congresos; búsqueda semanal de información actualizada en revistas adicionales.

Los detalles sobre las estrategias de búsqueda en MEDLINE, la lista de revistas consultadas manualmente y los resúmenes de los congresos, así como la lista de revistas revisadas por medio del servicio de información actualizada, se pueden encontrar en la sección "Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios", dentro de la información editorial sobre el Grupo Cochrane de Embarazo y Parto. A los ensayos identificados a través de las actividades de búsqueda descritas anteriormente, se les asigna un código (o códigos) dependiendo del tema. Los códigos están relacionados con los temas de la revisión. El Coordinador de Búsqueda de Ensayos busca en el registro para cada revisión, utilizando estos códigos en lugar de palabras clave. Además, se realizaron búsquedas en PubMed con el término de búsqueda "misoprostol". No se aplicó ninguna restricción de idioma

También se identifico los ensayos publicados de las listas de referencias de los artículos de revisión.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorios tratamiento farmacológico de la prostaglandinas vs. oxitocina en mujeres con diagnóstico de hemorragia posparto.

Las medidas de resultado primarias fueron hemoglobina post parto, pérdida de sangre, transfusión sanguínea y duración de la tercera etapa.

Recopilación y análisis de datos

Se identificaron 13 ECA que cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión. Dos revisores CE y AP extrajeron los datos de forma independiente, la diferencia

de medias ponderada para los resultados continuos se calcularon a partir de los datos de 13 ensayos en los que el tratamiento con prostaglandinas fue comparado con oxitocina en pacientes con hemorragia postparto (HPP). Se han excluido 16 ensayos porque los datos no estaban en un formato apropiado para la extracción.

Resultados principales

La perdida sanguínea y la hemoglobina post parto tanto en el grupo experimental como en el grupo control no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La duración de la tercera etapa del parto disminuyo significativamente en el grupo experimental es decir en aquellos que recibieron oxitocina.

Con respecto a los efectos secundarios más relevantes como el escalofrío, vomito y fiebre se presento en mayor proporción en el grupo que recibió misoprostol.

2. INTRODUCCION

La hemorragia posparto (HPP) es una causa importante de morbilidad y mortalidad durante el parto, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. La contribución de la HPP a la muerte materna en los países de ingresos bajos y medianos es más marcada en los ámbitos rurales o domiciliarios en que el personal capacitado es escaso, el transporte es inadecuado y la disponibilidad de agentes uterotónicos y sangre es limitada.

En un estudio comunitario realizado en Zimbabwe, la HPP fue la principal causa de muerte materna en el ámbito rural (40 por 100 000), pero no en el ámbito urbano (8 por 1000 000)[1].

La Organización Mundial de la Salud calcula que anualmente ocurren alrededor de 500.000 muertes maternas, 50 % de las cuales provocadas por hemorragia posparto ésta es una de las cinco causas principales de mortalidad materna, hay fallo de la contractilidad uterina adecuada después del nacimiento principalmente atonía, desgarros del tracto genital por traumas y sangrado por retención de tejido placentario. Estas cifras justifican la necesidad de cambios en la práctica obstétrica tradicional como un acentuado intento de reducir la ocurrencia de esta complicación.

Las complicaciones vinculadas al embarazo y parto constituyen una de las principales causas de mortalidad, y enfermedad de las mujeres en todo el mundo. Más de medio millón de mujeres muere cada año y muchos millones más padecen lesiones graves

debidas a estas complicaciones. La mayoría de las discapacidades y muertes maternas ocurren en los países en desarrollo, especialmente entre las mujeres con menos recursos, menor acceso a educación o que viven en zonas rurales.

La muerte materna se define como la muerte de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales. Las cinco principales causas de mortalidad materna a nivel mundial son: las hemorragias, las infecciones, los abortos realizados en condiciones de riesgo, las eclampsias y los partos prolongados u obstruidos.

En los Estados Unidos, el sangrado en evolución que sigue al parto es responsable del más del 4% de las muertes maternas. Se han reportado mayores tasas de mortalidad en países no desarrollados y en algunas áreas rurales en Estados Unidos. [6]

En el Ecuador en el anuario de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones constan los resultados estadísticos de los hechos vitales, defunciones que fueron inscritos en las oficinas del Registro Civil durante el año 2007 en el Ecuador, donde la mortalidad materna corresponde aquellas muertes acaecidas por causas que tienen que ver con el comportamiento reproductivo de las mujeres, para el año 2007 se registraron 176 muertes causadas en los períodos de embarazo, parto y puerperio, lo que determina una tasa de mortalidad materna de 90.2 defunciones por cada 100.000 nacidos vivos.

A nivel de provincias Pichincha tuvo el mayor número de casos 33; la tasa más alta corresponde a zonas no delimitadas con 415.8, y le siguen en importancia las provincias de Zamora Chinchipe con 321.3, Cotopaxi 179.9, Morona Santiago 176.7 y Chimborazo 175.8. La mortalidad en las mujeres por causa del embarazo, parto o puerperio entre 10 - 14 años fue de 3 casos, de 15 – 19 años fue de 26 casos, de 20 -24 años de 23 casos, de 25-29 años es 34 casos, y de 30 – 49 años es de 90 casos.[2] La HPP constituyo la segunda causa de muerte materna en el año 2007, presentándose una tasa de 13.8 por cada 1000 nacidos vivos, después de la eclampsia.

Principales causas de muerte materna en el año 2007 en el Ecuador

Tabla 1. Causas de muerte materna

Causa de muerte materna	Número de casos	%	TASA/1000 nacidos vivos
Eclampsia	36	20.5%	18.5
Hemorragia Posparto	27	15.3%	13.8
Hipertensión gestacional (inducida por el embarazo)	25	14.2%	12.8
Otras enfermedades maternas que complican parto y puerperio	22	12.5%	11.3
Anomalías de dinámica del trabajo de parto	12	6.8%	6.2
Placenta Previa	4	2.3%	2.1
Desprendimiento prematuro de placenta	4	2.3%	2.1
Otras complicaciones del trabajo de parto no clasificadas en otra parte	4	2.3%	2.1
Retención de la placenta o membranas sin hemorragia	2	1.1%	1.0

Fuente: INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICAS Y CENSOS. "Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones". INEC 2007. Págs. 13 – 579.

La HPP en general se define como la pérdida de sangre de 500 ml o más y la HPP grave como la pérdida de sangre de 1000 ml o más en el alumbramiento. A su vez, es necesario distinguir entre hemorragia postparto precoz y tardía. La hemorragia postparto precoz es aquella que ocurre durante las primeras 24 horas tras el parto. La tardía es la que acontece después de 24 horas tras el parto hasta 6 semanas tras el mismo. [7]

De acuerdo con algunos investigadores, la hemorragia posparto debe definirse como una disminución en el hematocrito de l0% ó más entre el tiempo de admisión y en algún momento después del parto ó como la necesidad de transfusión de líquidos después del parto. Esta definición es más objetiva y más palpable que la definición tradicional de la hemorragia posparto. [6]

A pesar de la definición, la hemorragia posparto puede dificultarse en su reconocimiento por varios motivos. Como se puede notar, los médicos frecuentemente subestiman la cantidad de sangre que se pierde en un parto e identifican el sangrado como lento ó continuo. La cantidad normal de pérdida de sangre es difícil de evaluar ya que las diferentes formas de manejar el alumbramiento y evaluar la pérdida de sangre llevan a cantidades notablemente diferentes. Se ha demostrado fehacientemente que el manejo activo del alumbramiento se asocia con menos pérdida de sangre. Parece haber un acuerdo general acerca de que si la pérdida de sangre excede los 500 ml, la monitorización estricta y las medidas adicionales como la administración de uterotónicos o el control de la causa del sangrado constituyen medidas prudentes.

Las causas de HPP incluyen atonía uterina, traumas/laceraciones, retención de productos de la concepción y alteraciones de la coagulación. Una buena regla nemotécnica para recordarlas son las 4 “T”: Tono (atonía uterina), Tejido (retención de productos de la concepción), Trauma (lesiones del canal genital), Trombina (alteraciones de la coagulación)[7].

1. Atonía uterina: es la causa más frecuente, siendo responsable del 80-90% de las HPP. Factores de riesgo: sobre distensión uterina (por gestación múltiple, hidramnios o feto macrosomia), agotamiento muscular (por parto excesivamente prolongado, rápido y/o gran multiparidad), corioamnionitis (fiebre, RPM prolongada).

2. Conviene recordar la premisa: “Un útero vacio y contraído no Retención de tejido placentario y/o coágulos: la salida de la placenta tiene lugar en los primeros 30 minutos tras el parto. De no ser así, podría tratarse de una placenta adherente por una implantación anormal de la misma, como pueden ser las placentas ácreta, íncreta o pércreta. El acretismo placentario es poco frecuente (1/2.500 partos) aunque en los últimos años se está registrando una incidencia ascendente. El riesgo aumenta a medida que lo hace el número de cicatrices uterinas. Si a pesar del control ecográfico hay dudas sobre la localización de la placenta, debería realizarse una RNM con el fin de descartar la existencia de una placenta pércreta. También está relacionado con la existencia de placenta previa.

3. Traumas: hacen referencia a desgarros del canal genital, rotura uterina o inversión uterina.

– Desgarros/laceraciones: suponen la segunda causa más frecuente de HPP después de la atonía uterina. Normalmente se manifiestan como un sangrado vaginal activo propio de partos instrumentados o con episiotomía que hay que proceder a reparar mediante sutura. En ocasiones también pueden hacerlo como hematomas. Los hematomas vulvares y vaginales auto limitados pueden tratarse de forma conservadora, en caso contrario deben ser evacuados

– Rotura uterina: se define como la pérdida de integridad de la pared del útero. El factor de riego más comúnmente implicado es la existencia de una cirugía uterina previa, siendo la cesárea con histerotomía transversa segmentaria baja la más frecuente. Otros factores relacionados son los partos traumáticos (instrumentales, grandes extracciones, distocias) y la hiperdinamia / hiperestimulación uterinas.

– Dehiscencia uterina: a diferencia de la rotura uterina propiamente dicha, la dehiscencia se define como la separación de la capa miometrial que asienta sobre una cicatriz uterina previa. Raramente son responsables de HPP moderadas-graves.

– Inversión uterina: se trata de una complicación obstétrica muy poco frecuente que se atribuye a una excesiva tracción de cordón y presión sobre fondo uterino (Maniobra de Credé), provocando la salida del fondo uterino en la cavidad endometrial. Los principales factores de riesgo son el acretismo placentario y el alumbramiento manual.

4. Alteraciones de la coagulación: coagulopatías, congénitas o adquiridas durante el embarazo.

– Congénitas: enfermedad de Von Willebrand, Hemofilia tipo A.

– Adquiridas: preeclampsia grave, Síndrome HELLP, embolia de líquido amniótico, abruptio placentae, sepsis.

Además de estas causas formalmente descritas, existen otros factores de riesgo como son la edad materna avanzada, la miomatosis uterina y el hecho de haber sufrido una HPP en una gestación anterior. El conocimiento sobre si una gestante presenta alguno de estos factores de riesgo es una parte importante para la prevención de la HPP, pero no hay que olvidar que hasta 2/3de las HPP ocurren en mujeres sin ningún factor de riesgo. [7]

Tradicionalmente, las preparaciones con cornezuelo de centeno y oxitocina se han usado como agentes uterotónicos para la profilaxis de la HPP principalmente como parte del manejo activo del alumbramiento. Estos agentes, aunque son efectivos para reducir la pérdida de sangre, tienen la desventaja de inestabilidad en los climas tropicales[3] y además requieren jeringas y personal capacitado para su administración. Otra desventaja, relacionada principalmente con las preparaciones con cornezuelo de centeno, es la incidencia relativamente alta de efectos secundarios como náuseas, vómitos y aumento de la presión arterial.

A mediados de la década del 80, un metil-análogo sintético de la PgE1, el misoprostol, pasó a ser utilizado también en ginecología y obstetricia, después de ser introducido comercialmente para situaciones de dispepsia.[9, 10.]

Por su estabilidad térmica, puede ser almacenado en forma segura a temperatura ambiente, y presenta menor riesgo de efectos colaterales. Al ser comparado con las prostaglandinas naturales, su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquier otra prostaglandina, tiene un tiempo de vida media prolongado y es de fácil administración.

Las prostaglandinas presentan propiedades uterotónicas fuertes y se usan ampliamente en la práctica ginecológica y obstétrica para la maduración cervical, junto con la mifepristona para la interrupción del embarazo y la inducción del trabajo de parto. Se dispone de preparaciones de prostaglandinas en forma inyectable, en comprimidos o en gel, de acuerdo al uso que se le quiera dar. Estos agentes no producen hipertensión, lo que permite su uso en pacientes hipertensas.

La evidencia actual sugiere que el manejo activo del tercer período del parto disminuye la incidencia de la hemorragia posparto, alumbramiento prolongado, necesidad de transfusión sanguínea y anemia materna, cuando se le compara con el manejo expectante, definido como una política de "no intervención", que permite la expulsión espontánea de la placenta[13].

Existen controversias sobre el uso rutinario de oxitócicos para la prevención de hemorragia posparto: Wood y cols7, en 1998 comparó el manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto con manejo expectante, encontrando que el porcentaje de hemorragia posparto fue significativamente menor con el manejo de oxitócicos en relación con el manejo expectante; (6.8% vs 16.5%, RR: 2.42). Nordstrom y cols8, en 1997 en un ensayo aleatorizado controlado con placebo sobre el uso rutinario de oxitocina en la tercera etapa del trabajo de parto concluyo que la administración intravenosa de oxitocina en la tercera etapa del trabajo de parto se asocia con una reducción del 22% en la perdida sanguínea y 40% en la reducción de la hemorragia posparto (> 500ML 0 > 800ML) Y Hemoglobina

posparto < l0g/dl. Según este estudio, la identificación de factores de riesgo no es tan importante ya que se considera la oxitocina es una droga, no tóxica y podría darse rutinariamente en la hemorragia posparto.[33]

Bamigboye y cols14 Investigaron la eficacia del misoprostol rectal en la prevención de hemorragia posparto; en un estudio controlado aleatorizado con placebo; fueron asignados al azar 2 grupos; grupo I (270pacientes) las cuales recibieron 400mcg de misoprostol vía rectal un minuto posterior al nacimiento del producto, grupo II (275 pacientes) siendo este el grupo control con placebo. En el grupo misoprostol presentaron pérdida sanguínea de 1000ml. 13 mujeres (4.8%) y 19 mujeres (7%) en el grupo control con placebo. (RR: 0.69) (IC: 0.35-1.37; (P: .37). Requirieron de un agente adicional oxitócico ;del grupo misoprostol 9 mujeres (3.3%) y del grupo placebo 13 mujeres (4.7%) (RR:0.70) (IC: 0.31-1.62) (P: .54). 5 mujeres del grupo misoprostol requirieron infusión con oxitocina (1.8%) contra 13 (4.4%) en el grupo placebo; (RR: 0.42; IC: 0.15-1.18); P (.l5). La reducción de 4.8% en el grupo misoprostol no alcanzo la importancia estadística en los números estudiados; la temprana utilización de agentes oxitócicos podría reducir el potencial del estudio para descubrir diferencias entre los dos grupos.[33]

Walley y cols.11: Realizaron un ensayo clínico controlado seleccionado al azar doble ciego donde compararon 400mcg de misoprostol vía oral con oxitocina intramuscular 10 U en 400 mujeres. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la concentración de hemoglobina (0.60g/dl para misoprostol y 0.55g/dl para oxitocina), diferencia relativa 9.6%-95% CI 20.5-39.6%, P=0.54. Concluyeron que el misoprostol es

eficaz en la reducción de pérdida sanguínea en la tercera etapa del trabajo de parto y tiene gran potencial, especialmente en países en vía de desarrollo.[33]

Amant y cols. realizaron un ensayo clínico controlado doble ciego seleccionado al azar, 200 mujeres conformaron el estudio, 100 recibieron 600mcg de misoprostol vía oral y placebo, 100 mujeres recibieron 200mcg de metilergometrina y placebo. La hemorragia ocurrió 4.3% para el grupo metilergometrina y de 8.3% para el grupo misoprostol (p=0.065). El nivel de hemoglobina y hematocrito posparto fue de 11.0 y 11.2 para metilergometrina y misoprostol respectivamente (p=0.39), concluyendo que el uso de misoprostol y metilergometrina es similar, aunque misoprostol se asocia a más efectos colaterales. [33]

El manejo activo del tercer período consiste en la administración de un oxitócico inmediatamente después del parto, el masaje uterino y la tracción controlada del cordón umbilical para la expulsión de la placenta. El manejo activo incluía originalmente la ligadura y corte temprano del cordón umbilical, sin embargo, esta práctica está siendo abandonada, porque la evidencia actual muestra que ella se asocia con anemia neonatal [14] y disminución en el volumen corpuscular medio, hierro corporal total y ferritina a los 6 meses de edad, en recién nacidos de término [15], así como incremento en la necesidad de transfusión neonatal y hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros.[15]

La propuesta de usar el misoprostol, como alternativa a la oxitocina, se basa en que estimula una fuerte contracción uterina en forma rápida. Además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo[16].

En el caso del manejo del alumbramiento, las prostaglandinas han sido utilizadas principalmente para la HPP intratable como último recurso cuando fracasan otras medidas. Hasta este momento, las principales desventajas de las prostaglandinas han sido su costo y disponibilidad. Recientemente se ha publicado el uso del misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1 usado por vía oral para la prevención de la enfermedad ulcerosa péptica, para el manejo del alumbramiento[4].

El misoprostol es económico, se administra por vía oral y es estable a temperatura ambiente. Existe una considerable experiencia con el uso del misoprostol, tanto para la enfermedad ulcerosa péptica y como uterotónico en obstetricia y ginecología. Los principales efectos secundarios de las prostaglandinas son náuseas, vómitos y diarrea. Se ha informado temblor y temperatura corporal elevada con el uso del misoprostol en el alumbramiento. [10, 11,12]

El uso de prostaglandinas en general y del misoprostol en particular, puede tener consecuencias para la eficacia y la aceptabilidad del manejo activo del alumbramiento. La tasa y la naturaleza de los efectos secundarios (náuseas, vómitos, diarrea, temblores) pueden influir en la relación inmediata entre la madre y su bebé horas después del parto.

Los efectos adversos más comunes son: temblor, temperatura corporal ≥38 °C, diarrea, dolor abdominal, naúsea, vómito, cefalea, estreñimiento, y vértigo. El temblor y la fiebre son transitorios y generalmente se resuelven en dos horas. Hay un caso descrito en la literatura de hipertermia maligna después de la administración de 800 µg por vía oral14. No se han reportado muertes maternas asociadas a efectos colaterales del misoprostol[17].

En un estudio comparativo realizado en Hong Kong(O'Brian et al. 2001), durante los años 1998-1999, para comparar el uso de oxitocina-ergonovina vs. misoprostol, en la prevención de la hemorragia puerperal, los autores concluyeron que este último, constituye una alternativa útil para el manejo del puerperio inmediato, especialmente en los casos en los que se encuentre contraindicado la utilización de oxitocina-ergonovina, o no estén dadas las condiciones para su administración parenteral.[35]

Otros autores (Bugalho et al. 2001, Surbeck et al. 1998, El-Refey et al. 1998, Rao et al. 2002, Goldberg et al. P. 2001) utilizaron el misoprostol durante el alumbramiento, recomendando, sobre la base de los resultados obtenidos, su uso por vía oral, para la reducción de la hemorragia posparto, dada la ausencia de efectos colaterales de trascendencia. Igualmente, resaltan la importancia de su utilización en aquellos países subdesarrollados donde la mortalidad materna representa un problema de salud pública (Quiroga y Esparza 2002).[35]

En cuanto a las vías de administración, podemos mencionar las siguientes:

1. Vía oral:

El misoprostol al ser administrado oralmente es rápida y extensivamente absorbido (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y cantidad de la absorción. Por la vía oral, la concentración plasmática de misoprostol se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos. [18,19.]

La distribución del misoprostol aún no ha sido por completo definida y tampoco se sabe si este agente pasa a través de la placenta. Se sabe, sin embargo, que pasa a la leche materna en concentraciones muchísimo más bajas que en la sangre, y que baja a niveles en el limite de detección 5 horas después de la administración oral [20.21]. Por eso mismo se recomienda postergar la lactancia por un período mínimo de 6 horas, cuando se administra en la prevención de la hemorragia post-parto. Es digno de notar, sin embargo, que las concentraciones de metilergometrina son cerca de tres veces mayores que las de misoprostol en la leche materna [21].

2. Vía vaginal

La biodisponibilidad del misoprostol, por la vía vaginal, es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo, 240 minutos después de la administración [18-19].

Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración, como se ve en la Además, cuando se añade agua a la tableta de misoprostol administrado por la vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados, hasta seis horas después de la administración[19.]

Esta última observación concuerda los relatos de que las píldoras no se disuelven en todas las mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal[22-23]. Es probable que de esta observación empírica resulte la costumbre de algunos clínicos de humedecer las píldoras, antes o después de su introducción en la vagina. Como las píldoras de misoprostol se deben disolver en el pH ácido del estómago, la solubilidad de la droga administrada vaginalmente debería ser mejor investigada. Sin embargo, un estudio que simuló este ambiente, humedeciendo el comprimido con soluciones ácidas antes de ser utilizadas por vía vaginal, no encontró diferencias en su efecto clínico[23].

De todas maneras, probablemente este es un detalle que hay que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del misoprostol, desarrollados originalmente para uso oral, lo que representa aún la mayor parte de los casos. Hasta donde tenemos conocimiento, Brasil y Perú son los únicos países que tienen misoprostol específicamente preparado para uso vaginal, registrado y disponible en el mercado.

3. Vía sublingual

Cuando se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la vía oral, pero en niveles más elevados, lo que da como resultado un área bajo la curva bastante mayor. [19]

4. Vía rectal

Parece claro que esta propiedad tendría la ventaja de hacer que la vía sublingual sea apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto período de tiempo. Este es el caso, por ejemplo, de la prevención, o aún más, del tratamiento de la hemorragia puerperal, pero también en la inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical para instrumentación intrauterina. En todos esos casos una acción más temprana, especialmente sobre el tono uterino, es necesaria [24.25].

El estudio del uso de misoprostol para la hemorragia post parto, de O'Brien et al.23, demuestra que este medicamento también es efectivamente absorbido, cuando es administrado por vía rectal. Si bien hasta hace poco tiempo no se conocía su farmacocinética, cuando era administrado por vía rectal, el único estudio disponible comparando la vía rectal con la oral, muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecido al que se conoce para la vía vaginal.

El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos (4 horas) [26]. Aunque hay algunos relatos acerca de la baja aceptabilidad de

esta vía, se necesitan más estudios, bien elaborados, para investigar cuál es la preferencia de las mujeres por las distintas vías de utilización[26].

.

5. Vía Bucal

Hasta hace poco se creía que no habría gran diferencia entre la vía bucal y la sublingual, sin embargo se analizaban como si fueran equivalentes[27]. Más recientemente se ha verificado que la administración del misoprostol en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla, muestra un área bajo la curva menor que cuando administrado por la vía sublingual, pero más prolongada que por la vía oral.

Estudios recientes muestran que la vía sublingual, a dosis elevadas (800 µg), tiene más efectos indeseados, pero mayor área bajo la curva que la bucal [28]. Si bien la vía bucal parece promisoria, aún se necesita mayor experiencia en ensayos clínicos controlados.

El manejo activo del alumbramiento (mediante el uso de uterotónicos, clampeo temprano del cordón y esfuerzos activos para expulsar la placenta) reduce la pérdida de sangre durante el alumbramiento[5]. Esta revisión forma parte de una serie de revisiones que evalúan estrategias para prevenir la HPP y se centra en el papel de las prostaglandinas en el manejo activo del alumbramiento.

3. OBJETIVOS

General.

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico de la prostaglandinas vs oxitocina en mujeres con diagnóstico de hemorragia postparto.

4. METODOLOGIA

4.1 Diseño

Revisión Sistemática

4.2 Criterios de selección

La selección de los estudios se realizará en función de los aspectos metodológicos para reducir posibles sesgos, con una revisión minuciosa de los mismos.

4.2.1 Tipos de estudios

Búsqueda exhaustiva, objetiva y reproducible de los trabajos originales sobre el tema, se tomará en cuenta los siguientes tipos de estudios.

- Ensayos clínicos controlados
- Revisiones sistemáticas

4.2.2 Tipo de participantes

Las participantes de esta revisión son mujeres después del parto. Estas mujeres pueden haber tenido alto o bajo riesgo de hemorragia postparto. Las definiciones de alto riesgo usadas por los revisores en general son bien aceptadas. Habitualmente incluyen antecedentes de HPP, gran multiparidad y embarazos múltiples, entre otras. También

fueron considerados aptos para la inclusión estudios que incluyeran mujeres con partos por cesárea.

4.2.3 Tipo de intervención

El tratamiento farmacológico de prostaglandinas versus útero tónicos en mujeres con hemorragia posparto.

La elección del fármaco uterotónico sistemático usado durante el alumbramiento varía mucho alrededor del mundo. En esta revisión, la oxitocina (Syntocinon®), se tomo como uterotónico inyectable.

Las categorías principales de las prostaglandinas evaluadas en la revisión son el misoprostol (análogo de la prostaglandina E1).

4.2.4 Tipo de medidas de resultado

a. Medidas de resultado primarias

- Hemoglobina post parto (g/dl)
- Pérdida de sangre (ml)
- Transfusión sanguínea
- Duración de la tercera etapa (minutos)

b. Medidas de resultado secundarias

- Cualquier efecto secundario informado
- Cualquier efecto secundario que requería tratamiento
- Náuseas

- Vómitos
- Diarrea
- Cefalea
- Dolor abdominal
- Hipertensión arterial
- Temblor

4.3 Estrategia de búsqueda

La búsqueda adecuada de los componentes de la pregunta clínica permitió una mejor utilización de recursos, y llegar al objetivo principal que es encontrar resultados al contestar la pregunta, y lograr la elaboración de recomendaciones, por lo cual se tomó en cuenta, las siguientes consideraciones:

- Se elaboró la pregunta clínica estructurado con componentes en formato PICO (pregunta-intervención-comparación-resultados).
- Se busco sinónimos para los términos de la pregunta, se identifico términos controlados (MeSH), y se añadió términos libres.
- Se decidió el tipo de estudio adecuado para nuestra pregunta principal.
- Se eligió las bases de datos a buscar.
- Se trasladó la pregunta a lenguaje documental y se eligió los operadores lógicos adecuados.
- Se ejecutó la búsqueda y evaluación de los resultados.

A continuación se presentan términos de la pregunta, MeSH (Medical suject Headings) de la pregunta, o términos libres utilizados para la búsqueda. El uso de operadores Booleanos permitió combinar términos.

Postpartum Hemorrhage: Hemorrhage, Postpartum, Immediate Postpartum Hemorrhage, Hemorrhage, Immediate Postpartum, Postpartum Hemorrhage, Immediate, Delayed Postpartum Hemorrhage, Hemorrhage, Delayed Postpartum, Postpartum Hemorrhage, Delayed

Oxitocin: Ocytocin, Syntocinon, Pitocin

Uterine Hemorrhage: Uterine Bleeding, Bleeding, Uterine, Uterine Bleedings, Hemorrhage, Uterine, Uterine Hemorrhages.

Prostaglandinas: Prostaglandin E1alpha, PGE1alpha, Prostaglandin E1, Lipo-PGE1, Lipo PGE1, PGE1

Tabla2. Tipo de bases de datos	
BASES DE DATOS PRIMARIAS	**FUENTES DE INFORMACIÓN ELABORADA**
• **Medline**	• Cochrane Library Plus
• **Cinhal**	• Best Evidence
• **Dare**	• Clinical Evidence
• **IME**[1]	• Trip Database
• **IBECS** [2]	• National guideline Clearinghouse (NGC)
•	• Dynamed, NeLH[3], CMA[4], CRD[5]

[1]indice Médico Español; [2] Indice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud; [3]National electronic Library for Health; [4]Canadian Medical Association INFOBASE; [5]Centre for Reviews and Dissemination Databases

4.4 Métodos de Revisión.

4.4.1 Valoración de la calidad de los estudios (Handbook)

a. Selección de estudios

Dos revisores CEEV y ACPJ seleccionaron los ensayos para ser incluidos en el estudio. La calidad metodológica se evaluó según los métodos descritos en el Manual Cochrane del Revisor 2009 Versión 5.0.2.:

(1) Generación de la secuencia de la asignación: adecuada (números aleatorios generados por computadora, tabla de números aleatorios, o similares), inadecuada (otros métodos) o no descrita;

(2) Ocultación de la asignación: adecuada (unidad independiente central, sobres cerrados, o similar) o inadecuada (no descrita o tabla abierta de números aleatorios o similar), o no descrita;

(3) Doble cegamiento: adecuado, inadecuado o no realizado;

(4) Manejo de los datos incompletos en el análisis (análisis por intención de tratar). Cuando el número de las pérdidas (o sus causas) no son iguales en los grupos de comparación, existe riesgo de un sesgo de desgaste.

(5) Reporte selectivo de resultados. ¿Los informes del estudio están libres de la sugerencia de informar el resultado de forma selectiva? SI, bajo riesgo de sesgo. NO, alto riesgo de sesgo. NO CLARO, dudoso riesgo de sesgo.

(6) Otras posibles fuentes de sesgo. Identificación de otros tipos de sesgo que se hayan introducido en el estudio. SI, bajo riesgo de sesgo. NO, alto riesgo de sesgo. NO CLARO, dudoso riesgo de sesgo.

b. Análisis estadístico de los datos.

Para los datos dicotómicos los resultados de cada estudio se expresaron como un odds – ratio con intervalos de confianza del 95% y se combinaron para el metanálisis en el programa informático Rev Man. Se registraron las consecuencias negativas de la mayoría de las medidas de resultado dicotómicas.

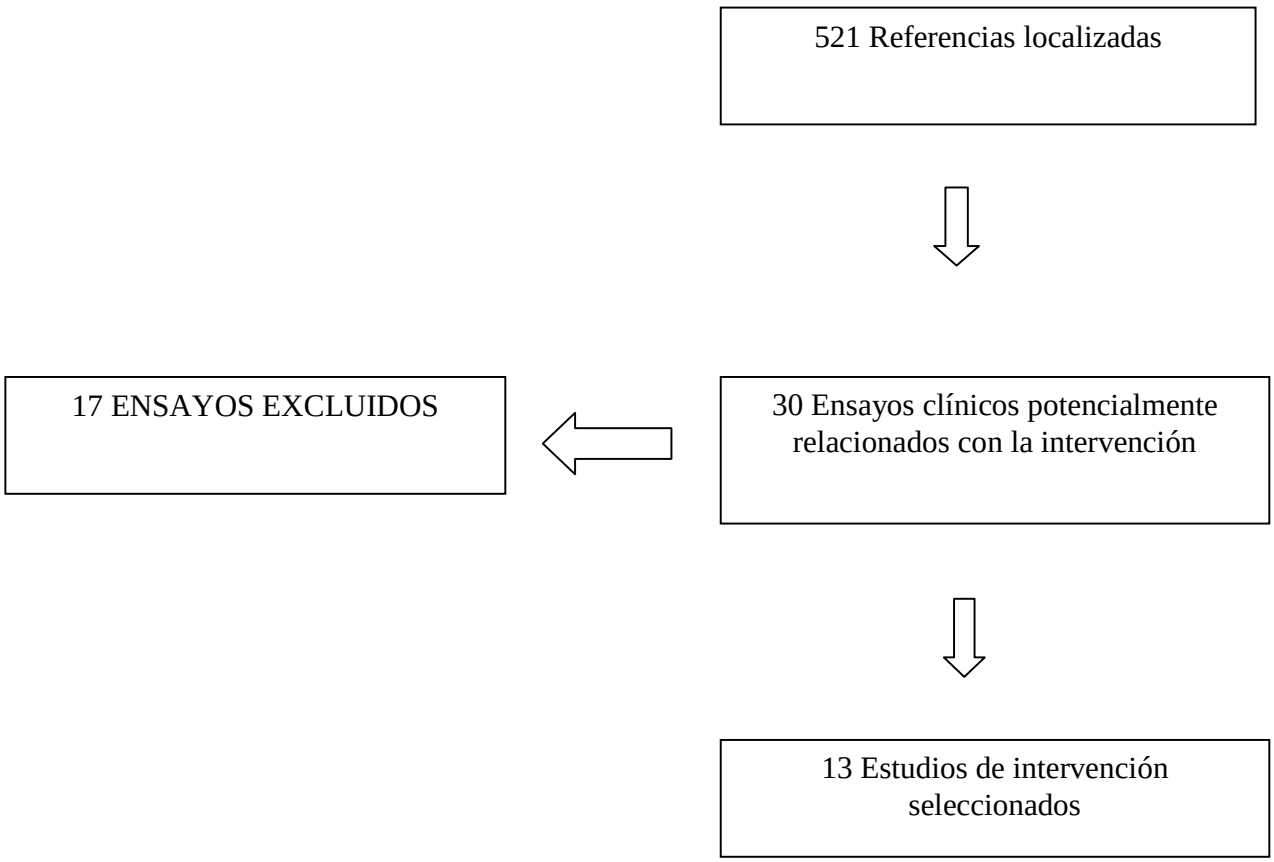
El metanálisis con el programa informático Rev. Man. Ofrece como opción una diferencia de medias ponderada (DMP) para combinar los resultados y requiere que los datos se presenten como valores de media absolutos con sus desviaciones estándar. Para muchas medidas de resultado, particularmente las transfusiones sanguíneas y duración de la tercera etapa, los datos son asimétricos y los autores presentaron correctamente sus datos como medianas con un rango. Algunos estudios informaron de un cambio de medias o un cambio del porcentaje de los valores iniciales.

Para las medidas de resultado continuas, hemoglobina postoperatorio, se consideraron los valores más altos como un beneficio en lugar de una consecuencia adversa del tratamiento y, de esta manera, en la evaluación de los gráfico de resumen, las medias y los intervalos de confianza a la derecha (en lugar de la izquierda como en todos las otras medidas de resultado) se consideraron un beneficio del tratamiento.

5. DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Se localizaron 521 estudios relacionados con prostaglandinas y hemorragia postparto. Y 110 estudios de prostaglandinas versus oxitocina en hemorragia postparto. Como la estrategia de búsqueda global de todos los ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos para HPP, muchas de las diferencias halladas no se relacionaban como único uterotónico la oxitocina sino fármacos pertenecientes a la ergometrina a por lo que aquellos se excluyeron. En un primer cribado se descartaron 411 ya que no cumplían claramente con los criterios de inclusión relacionados con las intervenciones objeto de esta revisión. Se identificaron 30 estudios potencialmente relacionados con las intervenciones de interés para los cuales se obtuvo copia completa del artículo, éstos fueron avaluados en base al texto completo excluyéndose 17.

Figura 1.



5.1 Razones para la Exclusión de los Estudios

Lam H. (2004) Excluido ya que el grupo control utiliza como fármaco a la sintometrina el mismo que tiene una combinación de 5UI de oxitocina y 0,5 de ergometrina, y en nuestro estudio no entran derivados de ergometrina.

Widmer Mariana (2010) Excluido ya que compara prostaglandinas (misoprostol Pg E1) con placebo.

Poeschmann, R.P. (1991) Excluido porque interviene un tercer grupo que utiliza solución salina.

Abelrahman H. (2009) Excluido ya que tanto el grupo caso como el grupo control comparan entre prostaglandinas.

Zachariah, E.S. (2005) Excluido porque el estudio tiene un tercer grupo que compara con ergometrina.

Derman Richard (2006) Excluido ya que compara prostaglandinas (misoprostol Pg E1) con placebo.

Tammy S. (2001) Excluido porque el grupo estudio utilizo misoprostol + solución salina IV y el grupo control utilizo tabletas de lactulosa IR como placebo + Oxitocina IV.

Nasr Ahmed. (2009) Excluido porque el grupo estudio utilizo misoprostol + solución salina IV y el grupo control utilizo oxitocina IV + tabletas Placebo IR.

Lokugamage AU (2001) Excluido porque el grupo estudio utilizo misoprostol + placebo IV y el grupo control utilizo oxitocina IV (syntocinon) + tabletas Placebo VO.

Lopaire O. (2006) Excluido porque el grupo estudio utilizo misoprostol VO + placebo IV y el grupo control utilizo placebo VO + Oxitocina IV.

Shobhana S. (2009) Excluido ya que compara prostaglandinas (misoprostol Pg E1) con placebo.

Walley Robert. (2000) Excluido porque el grupo estudio utilizo misoprostol VO + placebo IV y el grupo control utilizo placebo VO + Oxitocina IM.

Babita Gupta (2006) Excluido porque las medidas de resultado no son las planteadas para esta revisión

Bhalachandra Kodkany (2004) Excluido ya que compara prostaglandinas (misoprostol Pg E1) con placebo.

Andolina Excluido ya que utilizan placebo y no es el objetivo de nuestro estudio.

Benchimol M. (2001) Excluido porque usa grupo control

Ozalp E. (2010) Excluido por comparar prostaglandina E2 (Dinoprostone) vaginal versus oxitocina.

5.2 Estudios Incluidos

5.2.1 Participantes

Mujeres después del parto. Intervinieron mujeres con alto y bajo riesgo de hemorragia postparto. Habitualmente incluyen antecedentes de HPP, gran multiparidad y embarazos múltiples, entre otras. Los datos relacionados con las mujeres de alto y bajo riesgo se analizaron en conjunto (totales). Ensayos recientes (principalmente sobre el misoprostol) se han centrado en la población general de

mujeres con parto vaginal. Por lo tanto, los subgrupos de alto y bajo riesgo no se usaron en las comparaciones de misoprostol.

5.2.2 Intervenciones

Todos los trece estudios evaluaron oxitocina y prostaglandinas, utilizando como prostaglandinas al misoprostol el mismo que es una PgE1. Las dosis fueron muy variables entre cada uno de los estudios incluidos dependiendo de la vía de administración. Así, se utilizo prostaglandina E1 - misoprostol por vía oral de 400 ug (Pisake Lumbiganon1999, T.F. Baskett 2007, Afolabi 2010, Kundodyiwa 2007, Ganesh 2001); 600 ug vía oral (Pisake Lumbiganon1999, Oboro 2003); 800 ug vía oral (Steven M Parsons 2005, Beverly Winikoff 2010, Picklu Chaudhuri, 2009); 600 ug intrarectal (Haque 2009); 800 ug intrarectal (Steven M Parsons 2007); 400 ug sublingual (Vimala 2005); 800 ug Sublingual (Jennifer Blum2010).

La oxitocina se utilizo en dosis de 5UI intravenoso (T.F. Baskett 2007); 10UI intravenoso (Pisake Lumbiganon1999); 10 UI intramuscular (V.O. Oboro 2003, Steven M Parsons 2007, Steven M Parsons 2005, Afolabi 2010, Kundodyiwa, Haque 2009, Ganesh 2001); 20 UI disueltas en un Lactato de ringer (Vimala 2005) y 40 U intravenoso (Beverly Winikoff 2010, Jennifer Blum2010, Picklu Chaudhuri).

5.2.3 Medidas de Resultados

Los trece estudios evaluaron diferentes variables de resultado, incluyendo las de tipo pre parto y post parto por parte del médico o del paciente. En todos los casos se utilizaron diferentes instrumentos de medida.

En cinco estudios (Steven M Parsons 2007, Steven M 2010, Vimala 2005, Afolabi 2010, Haque 2009) la hemoglobina pre parto se calculo o se midió en gr/dl, en dos de los estudios (T.F. Baskett 2007, Jennifer Blum 2010) la hemoglobina es calculada con respecto a numero de pacientes y mas no con la medida anteriormente mencionada. Con respecto a hemoglobina postparto se registro en los siguientes estudios (V.O. Oboro 2003, Steven M 2006, Steven M. Parsons 2007, Steven M 2010, Vimala 2005, Afolabi 2010, Haque N 2009). Los valores de pérdida sanguínea se calcularon en mililitros en los siguientes estudios (Pisake Lumbiganon 1999, V.O. Oboro 2003, Steven M. Parsons 2007, Steven M 2006, Vimala 2005, Afolabi 2010, Beverly Winikoff 2010, Jennifer Blum 2010).

Otros resultados incluyeron transfusiones sanguíneas (V.O. Oboro 2003, Steven m 2006, Kundodyiwa 2001, Jennifer Blum 2010), duración de la tercera etapa (V.O. Oboro 2003, Steven M. Parsons 2007, Steven M. 2006, Afolabi 2010, Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010, Haque N 2009, Jennifer Blum 2010), muerte materna (T.F. Baskett, Steven M. Parsons 2007, Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010, Jennifer Blum 2010).

Y con respecto a los efectos secundarios cabe mencionar a los escalofríos (Pisake Lumbiganon 1999, V.O.Oboro 2003, T.F.Baskett, Steven M. Parsons 2007,

Steven M. 2006, Vimala 2006, Afolabi 2010, Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010, Haque N 2009, Jennifer Blum 2010), naúsea (V.O.Oboro 2003, Steven M. Parsons 2007, Steven M. 2006, Afolabi 2010, Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010, Haque N 2009), vomito (V.O.Oboro 2003, Steven M. Parsons 2007, Steven M. 2006, Vimala 2006, Afolabi 2010, Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010, Haque N 2009), fiebre (V.O.Oboro 2003, T.F. Baskett 2007, Steven M. Parsons 2007, Steven M. 2006, Vimala 2006, Afolabi 2010, Beverly Winikoff 2010), diarrea (V.O.Oboro 2003, Steven M. 2006, Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010), mareo (V.O.Oboro 2003), hipertensión (Steven M. Parsons 2007, Steven M. 2006), Cefalea (Vimala 2006), sabor metálico (Vimala 2006), aturdimiento (Vimala 2006), desmayo (Beverly Winikoff 2010)otros (Kundodyiwa 2001, Beverly Winikoff 2010).

Tabla N. 1. Características de los estudios.

REFERENCIAS	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIONES	N	ABANDONOS	MEDIDAS DE RESULTADO
Lumbiganon P. 1999	Parallel	G1: Misoprostol 600 mcg oral G2: Misoprostol 400 mcg oral G3: Oxitocina 10 IU IV.	597Randomizado G1: 199 G2: 198 G3: 200	G1: 1 G2: 1 G3: 8	Efectos secundarios como fiebre y escalofríos. Pérdida de sangre.
Oboro VO 2003	Parallel	G1: Misoprostol 600 mcg en forma de polvo disuelto en 50 ml de agua oral G2: Oxitocina 10 UI IM Después de la salida del hombro anterior del Recién nacido.	496 Randomizado G1: 247 G2: 249	0	La pérdida de sangre, la hemoglobina posparto, los efectos secundarios. La pérdida de sangre estimada por los clínicos.
Baskett T.F	Parallel	G1: Misoprostol 400 mcg oral G2: Oxitocina 5 IU IV. Después de la salida del hombro anterior o un minuto después del parto.	622 Randomizado G1: 311 G2: 311	0	Pérdida de sangre medida por caída de hematocrito superior al 10%, descenso de la hemoglobina superior a 30%, útero tónicos adicionales, pérdida de sangre mayor de 1000 ml, remoción manual de placenta, trasfusiones sanguíneas, escalofríos y fiebre.
Steven M. Parsons 2007	Parallel	G1: Misoprostol 800 mcg por vía intrarectal G2: Oxitocina 10 UI IM Después de la salida del hombro anterior.	450 Randomizado G1:224 G2:226	G1: 4 G2: 6	Medida de resultado primaria: cambio en la concentración de hemoglobina antes y después del parto, otras medidas de la pérdida de sangre, útero tónicos adicionales, los efectos secundarios. La pérdida de sangre se estimó.
Steven M. Parsons 2005	Parallel	G1: Misoprostol 800 mcg por vía oral G2: Oxitocina 10 UI IM Después de la salida del hombro anterior.	450 Randomizado G1: 225 G2:225	0	Medida de resultado primaria: cambio en la concentración de hemoglobina antes y después del parto, otras medidas de la pérdida de sangre, los efectos secundarios. La pérdida de sangre se estimó.
Vimala N. 2005	Parallel	G1: 400 mcg de misoprostol por vía sublingual G2: 20 UI de oxitocina en 1 litro de solución de lactato de Ringer a 125 ml / h.	50 Randomizado G1: 50 G2: 50	0	Pérdida sanguínea Hemoglobina Uso adicional de útero tónicos Efectos secundarios

		Todas las mujeres recibieron anestesia espinal			
Afolabi 2010	Parallel	G1: 400 ug de misoprostol orales G2: 10 UI oxitocina IM Después del campleo del cordón umbilical.	200 Randomizado G1: 100 G2: 100	0	Perdida sanguínea mediante recipiente Reducción de hemoglobina Hemoglobina post parto 48 horas Efectos gastrointestinales y termorreguladores (Nausea, vomito, diarrea, temperatura) Uso de útero tónico adicional Medición del tiempo del tercer estadio del parto Perdida de sangre estimado
Kundodyiwa 2001	Parallel	G1: 400 ug de misoprostol oral G2: 10 UI oxitocina intramuscular Después de la salida del hombro anterior.	499 Randomizado G1: 243 G2:256	0	Efectos gastrointestinales y termorreguladores (Nausea, vomito, diarrea, temperatura) Uso de útero tónico adicional Medición del tiempo del tercer estadio del parto Perdida de sangre estimado < 500 ml, > 500 ml, < 1000 ml > 1000 ml Presión sanguínea Duración del tercer estadio > 30 minutos < 30 minutos Remoción manual de placenta
Beverly Winikoff 2010	Parallel	G1: 800 ug de misoprostol oral G2: 40 UI oxitocina intravenoso.	978 Randomizado G1:488 G2:490	0	Criterios de valoración primarios fueron el cese de sangrado activo dentro de los 20 min. y la pérdida de sangre adicional de 300 ml o más después del tratamiento Criterios de valoración secundarios hemoglobina después del tratamiento. Útero tónicos adicionales Transfusiones sanguíneas. Efectos secundarios
Haque N. 2009	Parallel	G1: 600 mcg de misoprostol IR G2: 10 u oxitocina IM	200 Randomizado G1: 100 G2: 100	0	Duración del tercer estadio del parto Uso de oxitocina convencional Hemoglobina antes y después del parto Efectos secundarios
Blum Jennifer 2010	Parallel	G1: 800 mcg misoprostol SL G2: 40 UI oxitocina intravenosa	809 Randomizado G1 :407	0	Perdida sanguínea medida después del 20 minutos del tratamiento

			G2: 402		Perdida adicional de sangre mayor 300 ml Tiempo activo de sangrado Adicional perdida sanguínea mayor 500 ml, mayor 1000 ml Hemoglobina antes y después del parto Efectos secundarios Intervenciones adicionales
Ganesh Acharya, 2001	Parallel	G1: 400 ug misoprostol oral G2: 10 UI oxitocina IM Durante cesárea después del campleo del cordón umbilical	60 Randomizado G1::30 G2: 30 CESAREA	0	Efectos gastrointestinales y termorreguladores (Nausea, vomito, diarrea, temperatura) Presión sanguínea mediante compresas, gasa y botella de succión Hematocrito y hemoglobina pre y post operatorio
Picklu Chaudhuri, 2009	Parallel	G1: 800 ug misoprostol IR. G2: infusión de 40 UI oxitocina durante la incisión peritoneal.	190 G1: 96 G2: 94 CESAREA	G1:4 G2: 6	Perdida sanguínea Hemoglobina post quirúrgica

6. VALORACION DEL RIESGO DE SESGO

En general, la calidad de estudios identificados es buena, en lo que se refiere a una adecuada generación de la secuencia, la mayoría la describen ya sea por números aleatorios generados por computador o por tabla de números aleatorios, solo dos estudios (Haque 2009) y (Blum 2010) no lo describen.

En el ocultamiento de la asignación es adecuado, excepto en dos estudios que no lo describen (Afolabi 2010) y (Haque 2009).

En lo que respecta al cegamiento de los participantes, personal y evaluadores del resultado, el 46% de los estudios no lo realizan o es inadecuado, mientras que el resto realizan doble ciego usando doble placebos.

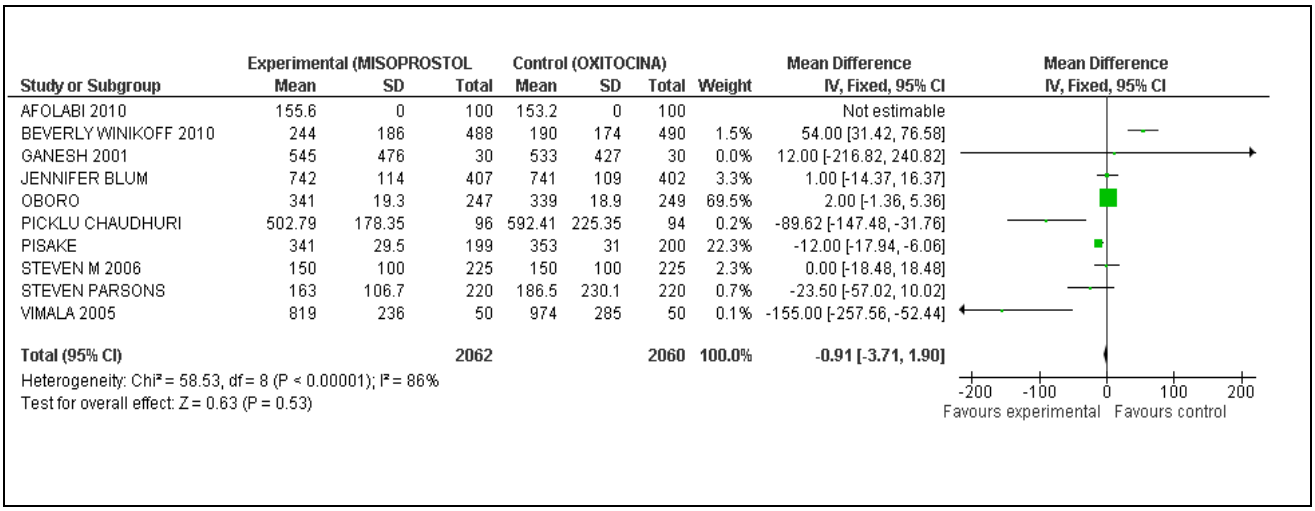
En lo que se refiere al seguimiento la gran mayoría de estudios no informa del número o motivos de los abandonos o no describen los retiros, excepto en dos estudios (Pisake 1999), en el cual en los grupos de misoprostol se informa un porcentaje de exclusión del 0.5%, mientras que en el grupo de oxitocina es del 4%. y, (Picklu Chaudhuri 2009) en el que el 4% es para el grupo de misoprostol y el 6% para el grupo de oxitocina.

Tabla N.2 Valoración del riesgo de Sesgo

Artículo	Adecuada generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes, el personal y los evaluadores del resultado	Datos de resultados incompletos
Pisake Lumbiganon	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Adecuado
upoV.O. Oboro	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
T.F. Baskett	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
Steven M. Parsons	Adecuado	Adecuado	No realizado	Inadecuado
Steven M	Adecuado	Adecuado	No realizado	Inadecuado
Vimala	Adecuado	Adecuado	No realizado	Inadecuado
Afolabi	Adecuado	No descrito	No realizado	Inadecuado
Kundodyiwa	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
Beverly Winikoff	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
Haque	No descrita	No descrito	Inadecuado	Inadecuado
Jennifer Blum	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
Ganesh Acharya	No descrita	Adecuado	Inadecuado	Inadecuado
Picklu Chaudhuri	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Adecuado

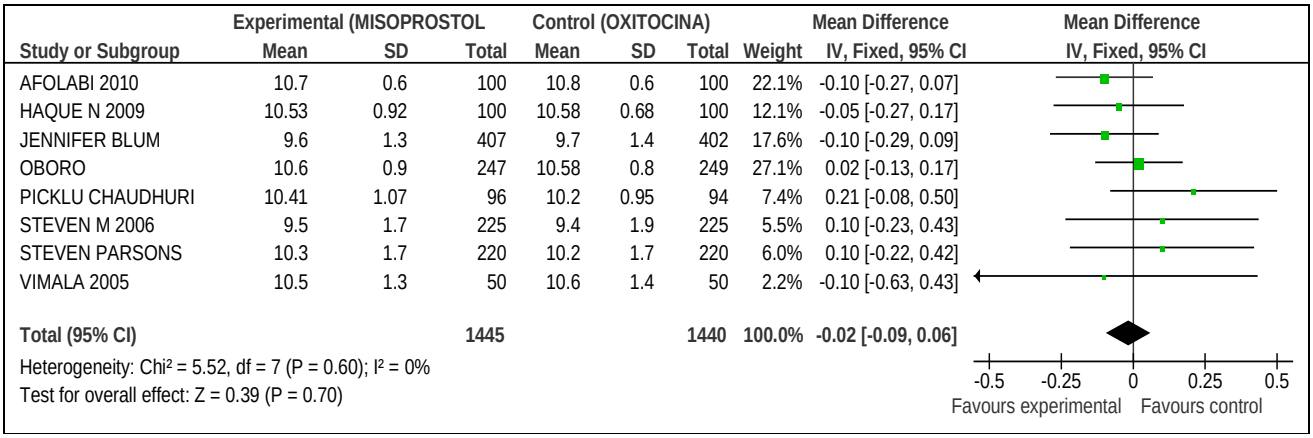
7. RESULTADOS

7.1 PERDIDA DE SANGRE



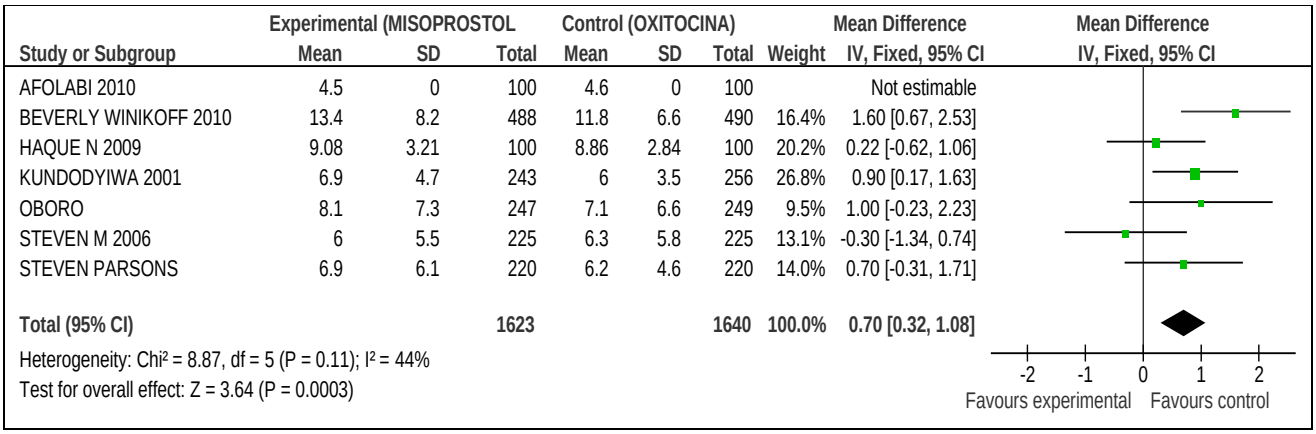
La pérdida sanguínea en los ensayos de pacientes tratados con misoprostol en comparación con los ensayos que recibieron oxitocina no demostro ser estadísticamente significativo.

7.2 HEMOGLOBINA POST PARTO



No se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina post parto para los pacientes tratados con misoprostol en comparación con las pacientes del grupo que recibió oxitocina.

7.3 DURACION DE LA TERCERA ETAPA DE PARTO

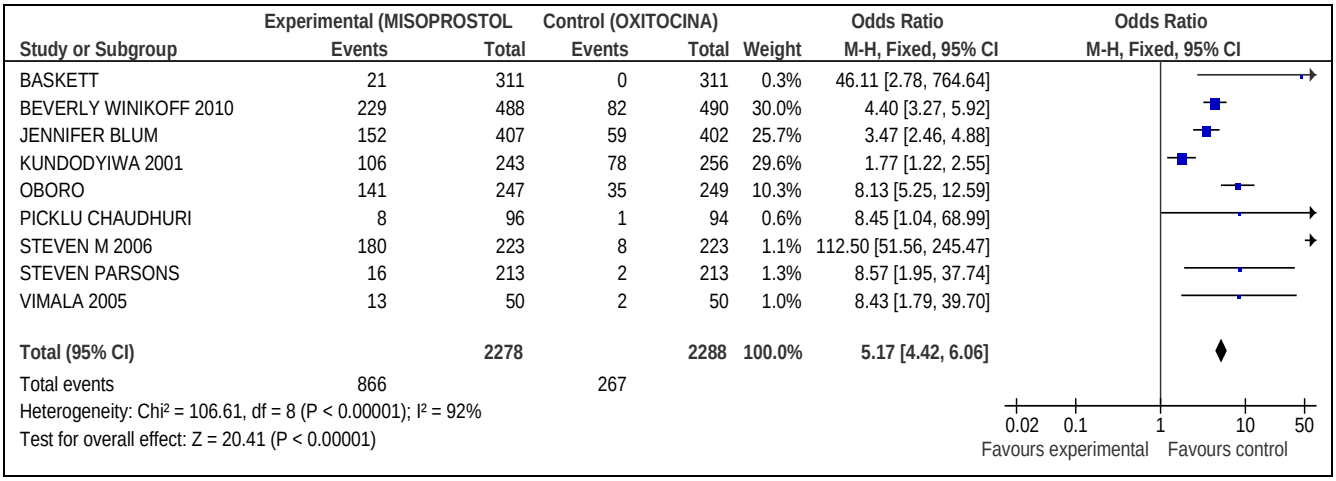


Study or Subgroup	Experimental (MISOPROSTOL Mean	SD	Total	Control (OXITOCINA) Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
AFOLABI 2010	4.5	0	100	4.6	0	100		Not estimable
BEVERLY WINIKOFF 2010	13.4	8.2	488	11.8	6.6	490	16.4%	1.60 [0.67, 2.53]
HAQUE N 2009	9.08	3.21	100	8.86	2.84	100	20.2%	0.22 [-0.62, 1.06]
KUNDODYIWA 2001	6.9	4.7	243	6	3.5	256	26.8%	0.90 [0.17, 1.63]
OBORO	8.1	7.3	247	7.1	6.6	249	9.5%	1.00 [-0.23, 2.23]
STEVEN M 2006	6	5.5	225	6.3	5.8	225	13.1%	-0.30 [-1.34, 0.74]
STEVEN PARSONS	6.9	6.1	220	6.2	4.6	220	14.0%	0.70 [-0.31, 1.71]
Total (95% CI)			**1623**			**1640**	**100.0%**	**0.70 [0.32, 1.08]**

Heterogeneity: Chi² = 8.87, df = 5 (P = 0.11); I² = 44%
Test for overall effect: Z = 3.64 (P = 0.0003)

La duracion de la tercera etapa de parto fue menor en el grupo que recibio oxitocina, demostrando ser significativamente para éste grupo, en comparacion con el grupo que recibio misoprostol (DMP = 0.70 min; IC del 95%: 0.32 a 1.08)

7.4 EFECTO SECUNDARIO (ESCALOFRIO)

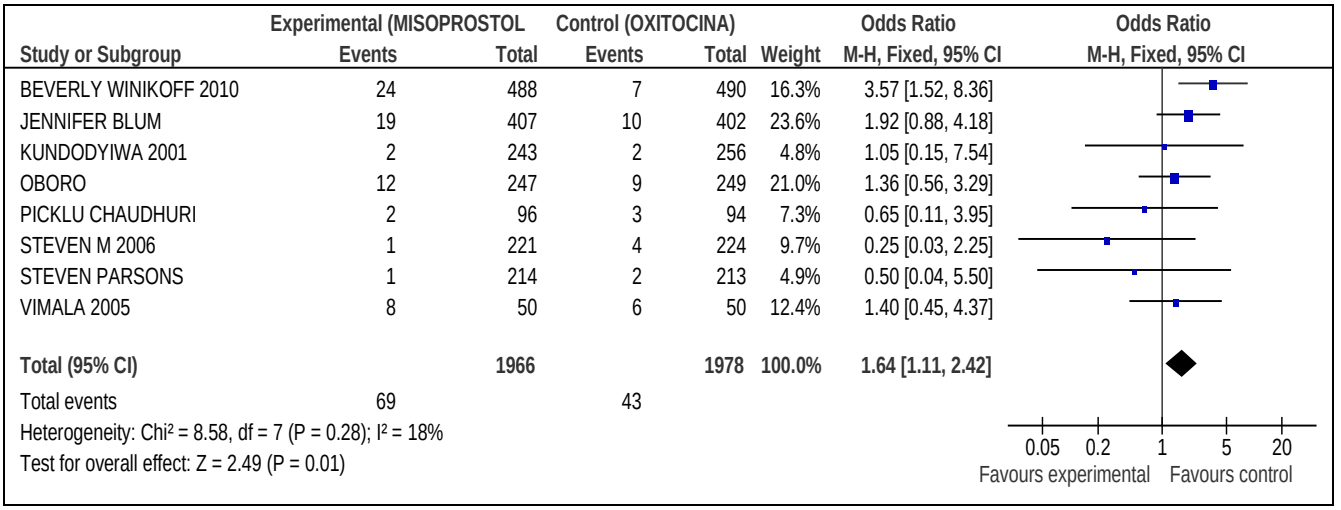


Study or Subgroup	Experimental (MISOPROSTOL Events	Total	Control (OXITOCINA) Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
BASKETT	21	311	0	311	0.3%	46.11 [2.78, 764.64]
BEVERLY WINIKOFF 2010	229	488	82	490	30.0%	4.40 [3.27, 5.92]
JENNIFER BLUM	152	407	59	402	25.7%	3.47 [2.46, 4.88]
KUNDODYIWA 2001	106	243	78	256	29.6%	1.77 [1.22, 2.55]
OBORO	141	247	35	249	10.3%	8.13 [5.25, 12.59]
PICKLU CHAUDHURI	8	96	1	94	0.6%	8.45 [1.04, 68.99]
STEVEN M 2006	180	223	8	223	1.1%	112.50 [51.56, 245.47]
STEVEN PARSONS	16	213	2	213	1.3%	8.57 [1.95, 37.74]
VIMALA 2005	13	50	2	50	1.0%	8.43 [1.79, 39.70]
Total (95% CI)		**2278**		**2288**	**100.0%**	**5.17 [4.42, 6.06]**
Total events	866		267			

Heterogeneity: Chi² = 106.61, df = 8 (P < 0.00001); I² = 92%
Test for overall effect: Z = 20.41 (P < 0.00001)

El escalofrío se presentó en menor proporción en el grupo que recibió oxitocina en comparación con los ensayos que recibieron misoprostol. Demostrando ser estadísticamente significativo para el grupo control. (DMP = 5.17 pacientes; IC el 95%: 4.42 – 6.06)

7.5 EFECTO SECUNDARIO (VOMITO)

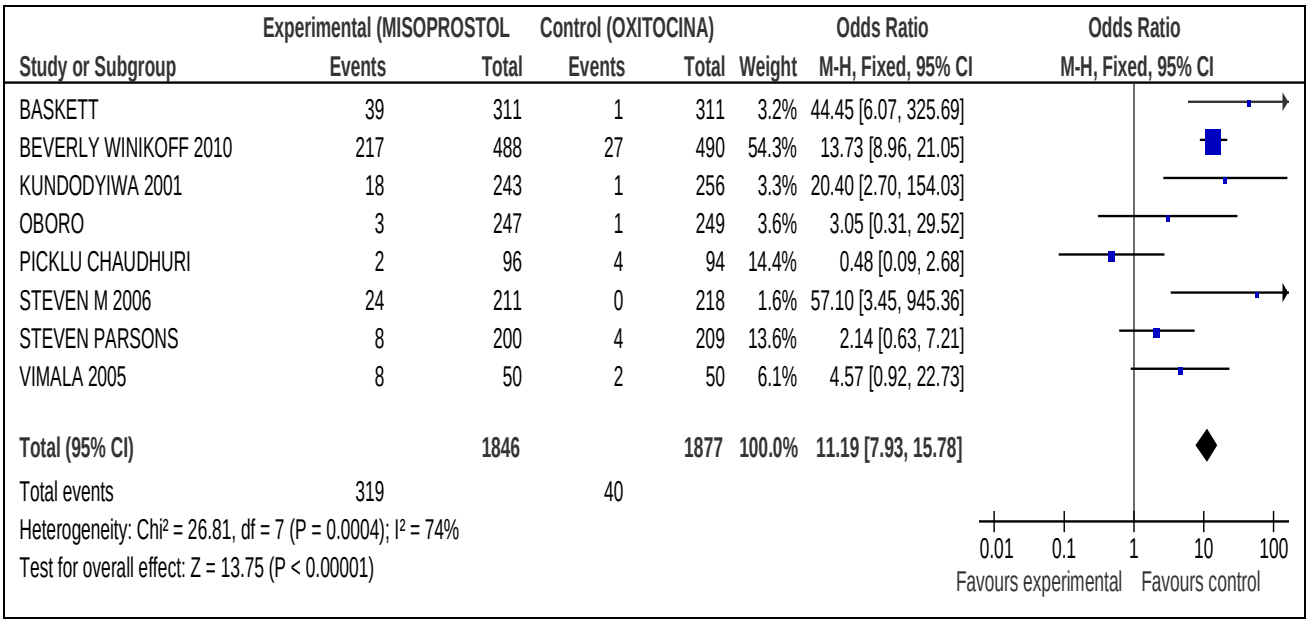


Study or Subgroup	Experimental (MISOPROSTOL Events	Total	Control (OXITOCINA) Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
BEVERLY WINIKOFF 2010	24	488	7	490	16.3%	3.57 [1.52, 8.36]
JENNIFER BLUM	19	407	10	402	23.6%	1.92 [0.88, 4.18]
KUNDODYIWA 2001	2	243	2	256	4.8%	1.05 [0.15, 7.54]
OBORO	12	247	9	249	21.0%	1.36 [0.56, 3.29]
PICKLU CHAUDHURI	2	96	3	94	7.3%	0.65 [0.11, 3.95]
STEVEN M 2006	1	221	4	224	9.7%	0.25 [0.03, 2.25]
STEVEN PARSONS	1	214	2	213	4.9%	0.50 [0.04, 5.50]
VIMALA 2005	8	50	6	50	12.4%	1.40 [0.45, 4.37]
Total (95% CI)		**1966**		**1978**	**100.0%**	**1.64 [1.11, 2.42]**
Total events	69		43			

Heterogeneity: Chi² = 8.58, df = 7 (P = 0.28); I² = 18%
Test for overall effect: Z = 2.49 (P = 0.01)

El vómito considerado como otro efecto secundario se presentó en menor proporción en el grupo que recibió oxitocina, por lo que demuestra ser significativo para éste grupo; en comparación con los ensayos que recibieron misoprostol. (DMP = 1.64 pacientes; IC el 95%: 1.11 – 2.42)

7.6 EFECTO SECUNDARIO (FIEBRE)



La fiebre se presentó en menor proporción en el grupo que recibió oxitocina en comparación con los ensayos que recibieron misoprostol. (DMP = 11.19 pacientes; IC el 95%: 7.93 – 15.78).

UTEROTONICOS ADICIONALES

- **Steven M. Parsons 2007**

Hubo tendencia a la disminución de uso adicional de uterotónicos en el grupo de misoprostol (RR 0.48 IC 95% 0.22-1.03; P= 0.052).

- **Steven M. Parsons 2005**

El uso de uterotónicos adicionales fue similar en ambos grupos.

- **N. Vimala**

Hubo necesidad de oxitócicos adicionales en 16% en el grupo de misoprostol y del 18% en el grupo de oxitocina (p= 0.673).

- **Afolavi E O (2010)**

Entre todas las parturientas seleccionadas, siete necesitaron uterotónicos adicionales, cuatro (4%) en el grupo de oxitocina y tres (3%) en el grupo de misoprostol. Esto no fue estadísticamente significativo.

- **T.W. Kundodyiwa (2001)**

No hubo diferencias en la necesidad de terapia oxitócico adicional entre los dos grupos (P = 0.137). En todos los casos que requieran un oxitócico adicional (20 mujeres), la contracción uterina se consideró inadecuada y todos ellos respondieron a la terapia convencional.

- **Winikoff. (2010)**

El uso de uterotónicos adicionales, se usaron con más frecuencia en el grupo de misoprostol.

- **Haque N (2009)**

El uso de uterotónicos adicionales fue 2% para el grupo de oxitocina y 6% para el grupo de misoprostol, P=>0.10

- **Blum Jennifer, (2010)**

El uso adicional de fármacos uterotónicos requirieron: 40 mujeres (10%) recibieron misoprostol y 46 (11%) oxitocina (RR 0.86, IC del 95% 0.58-1,28).

- **Acharya Ganesh, (2000)**

Dos mujeres en el grupo de misoprostol y tres en el grupo de oxitocina requirieron adicionales oxitócicos (P=0.64).

- **Picklu Chaudhuri (2009)**

No hubo diferencias en el requerimiento de uterotónicos adicionales. No hubo complicaciones mayores. El costo de uterotónicos fue significativamente menor en el grupo de misoprostol comparados con el grupo de oxitocina (Rs 88.53 +- 33.55 vs Rs 228.44 +- 41.03; P>0.001). Rs. (Rupias).

OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

- **Pisake Lumbiganon**

Entre los efectos gastrointestinales (naúsea, vómito y diarrea) fueron infrecuentes. Hubo tres casos de diarrea y un caso de nausea en el grupo de 600 ug de misoprostol; un caso de nausea y vomito con oxitocina; y, ninguno en el grupo de 400 ug de misoprostol.

- **V. O. Oboro**

La incidencia de otros efectos no fue significativa en ambos grupos: vómito en el grupo de misoprostol 12 (4.9), y en el grupo de oxitocina 9 (3.6); diarrea en el grupo de misoprostol 7, y en el grupo de oxitocina 2 (0.8).

- **Steven M. Parsons 2007**

Con respecto a los efectos secundarios la incidencia de naúsea, vómito y temperatura fueron similares en ambos grupos, excepto a lo que se refiere a escalofríos.

- **Steven M. Parsons 2005**

Con respecto a los efectos de la medicación, los grupos fueron similares en la incidencia de naúsea, vómito y diarrea.

- **N. Vimala**

La incidencia de efectos secundarios comunes tales como náuseas, vómitos, dolor de cabeza y mareos no varió significativamente en los dos grupos. Un número significativo de mujeres (14%) experimentaron sabor metálico después de la administración de misoprostol por vía sublingual.

- **Afolavi E O (2010)**

Con respecto a los efectos adversos el 4% de las pacientes que recibieron misoprostol tuvo náuseas, que fue estadísticamente significativa. Temblor se produjo en el 2% de las parturientas del grupo de la oxitocina y el 4% en el grupo de misoprostol. Esto no fue estadísticamente significativo. Estos fueron los únicos efectos secundarios registrados en este estudio.

- **T.W. Kundodyiwa (2001)**

No se produjeron reacciones adversas graves reportadas en este estudio. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de náuseas (p = 0,499), vómitos (p = 1,000), diarrea (P = 0,361) y otros efectos secundarios tales como dolor abdominal, mareos, y el hipo (P = 1.000). No hubo diferencias significativas en los cambios de presión sistólica y diastólica entre los grupos.

- **Winikoff. (2010)**

Naúsea, temblor, diarrea fueron muy infrecuentes.

- **Haque N (2009)**

Naúsea se presento en el 8% en el grupo de oxitocina y 12% en el grupo de misoprostol.

TRANFUSIONES Y COMPLICACIONES

- **V. O. Oboro**

No hubo necesidad de transfusiones.

- **T.F.Baskett**

No hubo transfusiones de sangre, histerectomía, o muertes en ambos grupos.

- **Steven M. Parsons 2007**

No se necesitaron transfusiones sanguíneas.

Hubo un caso de muerte en el grupo de oxitocina por hemorragia pos parto. Ninguna mujer requiere una intervención quirúrgica (extracción manual de la placenta, la dilatación y curetaje, laparotomía o histerectomía).

- **Steven M. Parsons 2005**

Los indicadores como la necesidad de transfusión sanguínea fueron similares en ambos grupos; ninguna mujer requiere una intervención quirúrgica (extracción manual de la placenta, la dilatación y curetaje, laparotomía o histerectomía).

- **Afolavi E O (2010)**

No se presentaron complicaciones en la tercera fase del trabajo, tales como retención de placenta, inversión uterina o desprendimiento del cordón.

- **T.W. Kundodyiwa (2001)**

La necesidad de la extracción manual de la placenta fue de 1,2 y 0,8% después de misoprostol y oxitocina, respectivamente (P = 0,678). Dos mujeres requieren transfusión de sangre en el grupo de misoprostol en comparación con una mujer en el grupo de oxitocina y la diferencia no fue estadísticamente significativa (P = 0,600). No se produjeron muertes durante el estudio, y no hubo abandonos del estudio debido a un evento adverso.

- **Winikoff. (2010)**

Uso de fluidos o expandores de plasma, transfusiones sanguíneas se usaron con más frecuencia en el grupo de misoprostol. No se registraron muertes e histerectomías.

- **Blum Jenifer, (2010)**

24 (6%) mujeres que recibieron misoprostol y 18 (4%) mujeres que recibieron oxitocina respectivamente (1:32, 0.73 - 2:39), necesitaron transfusiones sanguíneas. Las mujeres que recibieron misoprostol se sometieron en mayor proporción a exploración intrauterino bajo anestesia, que las que recibieron oxitocina (RR 1.66 IC 95%: 1:00 - 2.76). Seis mujeres tuvieron histerectomías y dos mujeres murieron.

- **Acharya Ganesh, (2000)**

Una paciente en cada grupo requirió transfusión sanguínea. La infección del tracto urinario fue la única complicación post operatoria, y ocurrió en una paciente de cada grupo**.**

- **Picklu Chaudhuri (2009)**

No hubo diferencias en el requerimiento de transfusiones sanguíneas en ambos grupos.

Tabla N. 3

Principales resultados de los ensayos clínicos.

References	Study type	Interventions	Hb (gr/dl)	Hb (gr/dl) Postparto	Pérdida de sangre(ml)	Transfusiones sanguíneas	Duración dela tercera etapa (minutos)	Efectos secundarios (Escalofrío)	Efectos secundarios (Vomito)	Efectos secundarios (Fiebre >38°C)	Muerte Materna
Pisale Lumbiganon	Parallel	G1: Misoprostol 600 ug. VO una dosis. N:199 G2: Misoprostol 400 ug. VO una dosis. N:198 Control: Oxitocina 10UI. IM N: 200	No refiere el artículo	No refiere el artículo	341 ± 295 371 ±327 353 ±310	No refiere el artículo	No refiere el artículo	56/199 38/198 25/200 RR Y 95% IC misop 600 vs misop 400 1-5, 1-0 to 2-1 misop 600 vs oxit 2-3, 1-5 to 3-5 misop 400 vs oxit 1-54, 1-3 to 10-9	0/199 0-198 1/200	15/199 4/195 6/199 RR Y 95% IC misop 600 vs misop 400 3-7, 1-3 to 10-9 misop 600 vs oxit 2-5, 1-0 to 3-6 misop 400 vs oxit 0-68, 0-19 to 2-37	No refiere el artículo
V.O. Oboro	En el parto del hombro anterior, o tan pronto como sea posible después del parto (dentro de uno o dos minutos)	G1: Misoprostol 800 ug. VO una dosis. N:247 Control: Oxitocina 10UI. IM N: 249	10.7 ± 1.2 10.6 ± 0.6 (P = 0.294)	10.60 ±0.9 10.58 ±0.8 (P = 0.794)	341 ±19.3 339 ±18.9 (P = 0.244)	0 ±0.0 0 ±0.0	8.1 ±7.3 7.1 ±6.6	141 ±57.1 35 ±14.1	12 ±4.9 9 ±3.6	3 ±1.2 1 ±0.4	No refiere el artículo
T.F. Baskett	En el parto del hombro anterior, o tan pronto como sea posible después del parto (dentro de uno o dos minutos)	G1: Misoprostol 400 ug. VO una dosis. N:311 Control: Oxitocina 5 IV N: 311	Refiere en otras medias que se explican en el texto	Refiere en otras medias que se explican en el texto	Refiere en otras medias que se explican en el texto	Reporta el estudio que no existió transfusiones	No refiere el artículo	21 ±6.8 0 ±0 (P = 0.001)	No refiere el artículo	39 ±12.5 1 ±0.3 (P = 0.001)	No reporta muertes en el estudio realizado
Steven M. Parsons 2007	En el parto del hombro anterior, o tan pronto como sea posible	G1: Misoprostol 800 ug. IR una dosis. N:220 Control: Oxitocina 10UI. IM N: 220	1.19±1.3 1.16±1.08 (P=0.8)	10.3±1.7 10.2±1.7	163.5±106.7 186.5 ±230.1	1/217 (0.9%) 5/221 (2.3%)	6.9 ±6.1 6.2 ±4.6	16/213 ±(7.5%) 2/213 ±(0.9%)	1/214 ±(0.5%) 2/213 ±(0.9%)	8/200 ±(4.0%) 4/209 ±(1.9%)	0/224 Refiere una muerte materna 1/226 (0.4%)

	después del parto (dentro de uno o dos minutos)		Cambio en el nivel de hemoglobina								
Steven M. 2006		G1: Misoprostol 800 ug VO N:225 Control: Oxitocina 10UI IM N: 225	1.07± 1.14 1.00± 1.04 (P= 0.54)NS Cambio en el nivel de hemoglobina	9.5±1.7 9.4±1.9 P=NS	150 ±100,200 150 ±100,200 P=NS	1/222 ± 0.5 2/221±0.9 P=NS	6.0±5.5 6.3 ±5.8 P=NS	180/223 ± 80.7 8/223 ±3.6 (P < 0.0001)	1/221 ± 0.5 4/224 ±1.8 P=NS	24/211 ± 11.4 0/218 ±0 (P < 0.0001)	No refiere el artículo
Vimala 2005		G1:Misoprostol 400 ug SL N: 50 Control: Oxitocina 20UI IV N: 50	10.9±1.28 10.9±1.26 (p: 0.956)	10.5±1.3 10.6±1.4 (p: 0.294)	819 ±236 974 ±285 (p: 0.004)	No refiere el artículo	No refiere el artículo	13 ±26 2 ±4 (P: 0.002)	8 ±16 6 ±12 (P: 0.564)	8 ±16 2 ±4 (P: 0.046)	No refiere el artículo
Afolabi 2010		G1: Misoprostol 400 ug VO N:100 Control: Oxitocina 10 UI IM N:100	11.1 ±0.6 11.1 ±0.6 (p: 0.956)	10.7 ±0.6 10.8 ±0.6 (p: 0.41)	155.60 ±0 153.20 ±0 (p: 0.77)	No refiere el artículo	4.5 ±0 4.6 ±0 (p: 0.22)	Se presento en el 4% en el grupo que recibió mioprostol y 2% con oxitocina.		Se presento en el 0% en el grupo que recibió mioprostol y 0% con oxitocina.	No refiere el artículo
Kundodyiwa 2001	En el parto del hombro anterior	G1A: Misoprostol 400 ug VO N:243 Control: Oxitocina 10 UI IM N:256	No refiere el artículo	No refiere el artículo	Nos reporta en numero de pacientes que presentaron HPP y no en ml de sangre perdidos así, 15,2% para el grupo de misoprostol y 13,3% en el	Dos mujeres requirieron ransfusión de sangre en el grupo de misoprostol en comparació	6.9 ±4.7 6.0 ±3.5	106 ±43.6 78 ±30.5 (p: 0.002)	2 ±0.8 2 ±0.8 (P: 1.000)	18 ±7.4 1 ±0.4 (P: <0.001)	No hubo ninguna muerte materna

					grupo oxitocina, (P = 0,534).	n con una mujer en el grupo oxitocina y la diferencia no fue estadisticamente significativa (P = 0,600)					
Beverly Winikoff (2010)	Parallel	G1A: Misoprostol 800 ug VO N:488 **Control: Oxitocina 40 UI IV N:490**	OTRO TIPO DE MEDIDA 12.1 ± 1.6 12 ± 1.7	OTRO TIPO DE MEDIDA 9.8 10 P 0.052	244 ±186 190 ±174 (p: <0.0001)	41 (8%) 26 (5%) P 0.036	13.4 ±8.2 11.8 ±6.6 (p: 0.001)	229 ±47 82 ±17 (p: <0.0001)	24 ±5 7 ± 1 (p: <0.0001)	217 ±44 27 ±6 (p: <0.0001)	0 0
Haque N (2009)	Parallel	G1: Misoprostol (Isovent) 600 ug. IR . N:100 **Control: Oxitocina 20UI. IM N: 100**	10.89 ±0.84 10.48 ±0.46 (p: >0.50)	10.53 ±0.92 10.58 ±0.68 (p:> 0.50)	No refiere el articulo	No refiere el articulo	9.08 ±3.21 8.86 ±2.84 (p:>0.50)	10% 00%	06% 06%	10% 0%	
Jennifer Blum (2010)	Parallel	G1: Misoprostol 800 ug. SL. N:407 **Control: Oxitocina 40UI. IV N: 402**	OTRO TIPO DE MEDIDA 11.2 ± 1.4 11.3 ± 1.3	OTRO TIPO DE MEDIDA 9.6 ± 1.3 9.7 ± 1.4 P 0.229	742 ±114 741 ±109	24 (6%) 18 (4%)	No refiere el articulo	152 (37%) 59 (15%) (p: <0.0001)	19 (5%) 10 (2%) (p: 0.069)	5 (1%) 1 (<1%) (p:0.111)	1 (<1%) 1 (<1%)
Ganesh Acharya 2001		G1: Misoprostol 400 ug. SL. N:30 **Control: Oxitocina 10UI. IV N: 30 CESAREA**	NO REFIERE ARTICULO	NO REFIERE ARTICULO	545 CI 476 - 614 533 CI 427 - 639	1 (3.3) 1 (3.3)	No refiere el articulo	no refiere el articulo	No refiere el articulo	No refiere el articulo	No refiere el articulo

					p 0.85						
Picklu Chaudhuri	Seccion de peritoneo	G1: Misoprostol 800 IR. . N:96 Control: Oxitocina 40UI. IV N: 94 CESAREA	10.41± 1.07 10.20± 0.950 P 0.147	9.479±1.125 9.068±1,26 P 0.029	502.79±178.35 592.41±225.35 P 0.0027	0 3(3.19)	No refiere el articulo	8(8.33) 1(1.06) P 0.018	2(2.08) 3(3.19) P 0.633	2(2.08) 4(4.25) P 3.90	No refiere el articulo

8. DISCUSION

Esta revisión incluye comparación de prostaglandina E1 (misoprostol) administradas por vía oral, rectal o sublingual con útero tónicos inyectables convencional (oxitocina) durante el parto o cesárea. No se combinó el misoprostol con otras prostaglandinas en los metanálisis.

La prostaglandina E1 (misoprostol) está indicada como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia posparto, en todos los lugares especialmente en países menos desarrollados, donde no haya disponibilidad de útero-tónicos inyectables, o donde existen problemas para su almacenamiento y administración ya que muchos de los partos ocurren en casa; ha sido considerado como un uterotónico potente, no caro y que no necesita refrigeración para su almacenamiento, pero que tiene efectos secundarios que al parecer no son tan importantes pero si causan malestar a las mujeres que se les administra, además que la farmacocinética del misoprostol oral demuestra que el ácido de misoprostol alcanza su pico en plasma entre 20 y 30 minutos después de la administración oral, no así sucediendo con la oxitocina sea intravenosa o intramuscular el efecto se da en menos de cinco minutos, aunque se necesita de un personal de salud capacitado

Personal de comunidades localizadas en áreas alejadas de hospitales, deben ser educados acerca de la administración correcta y los efectos colaterales del misoprostol. No existe evidencia para recomendar la auto-administración de misoprostol por parte de las mujeres cuyo parto ocurre en casa, en ausencia de un proveedor del cuidado intraparto.

Entre los efectos secundarios importantes que son el escalofrió, el vomito, la fiebre que se presenta en mayor número en el grupo que recibió misoprostol, este último, puede considerarse una situación de duda por parte del personal de salud ya que puede atribuir el alza térmica a infecciones post parto y por ende la necesidad de iniciar en forma innecesaria tratamiento con antibióticos, además que puede retrasar la transfusión sanguínea si alguno de las pacientes lo necesita, esta alza térmica debe ser tratada con fármacos antipiréticos convencionales. El escalofrió y la elevación de la temperatura, son efectos de las prostaglandinas E1, ya que actúan a nivel del centro de termorregulación (Creninn et al., 1997).

Aunque casi hay consenso de que el misoprostol por vía vaginal tiene una eficacia clínica mayor que por vía oral, hay indicios que las mujeres prefieren el misoprostol oral, y esto debe ser motivo de futuras investigaciones más precisas.

La mayor biodisponibilidad del misoprostol por la vía vaginal puede ser la explicación de por qué esta vía es más eficaz que la oral. Por eso, los resultados con dosis mayores de misoprostol por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal.

Todavía, los niveles séricos más elevados que se obtienen con la administración oral y más aún con la sublingual, pueden ser muy útiles cuando lo que se desea es un efecto pronunciado y rápido, o cuando el uso de la vía vaginal estuviera impedido o dificultado, como en el caso de la hemorragia puerperal. Esta última circunstancia podría ser motivo

para aplicar el misoprostol por vía rectal, aunque existen indicios que la aceptabilidad de esta vía por las mujeres es menor.

Por ahora no existe suficiente experiencia clínica referente a la vía sublingual, como para poder concluir sobre su utilidad y posibles ventajas, o desventajas, de esta vía de administración. Habrá que esperar los resultados de más investigaciones clínicas y epidemiológicas controladas, antes de hacer recomendaciones con fundamento.

Teóricamente, la mayor ventaja de las vías vaginal y rectal, con relación a la vía oral, es que no ocurre el primer paso a través del hígado, evitando que parte del misoprostol sea inmediatamente metabolizado en el sistema porta. Esta puede ser una de las razones por las que los niveles plasmáticos por estas vías permanecen más elevados a los 240 minutos, con respecto a las vías oral y sublingual.

De todas maneras, parece clara la necesidad de nuevos estudios bien controlados y conducidos, para establecer el exacto rol que debe tener el uso sublingual o el rectal del misoprostol en las distintas condiciones clínicas.

Se debe considerar el hecho que todavía se dispone de presentaciones comerciales de misoprostol para la vía oral de 200 µg. Tener que dividir estas tabletas en partes iguales, para la obtención de dosis de 25 ó 50 µg, puede representar además de una dificultad práctica, el riesgo de usar dosis superiores o inferiores. Problemas adicionales pueden también aparecer cuando se intentan otros recursos, como la manipulación local para la obtención de cremas, píldoras u otros tipos de preparados, sin un control de calidad

adecuado que garantice la seguridad de la mujer. La conclusión lógica, en este caso, es estimular a la industria farmacéutica para que produzca y comercialice productos conteniendo misoprostol para uso vaginal, como ha ocurrido en Brasil. Más adelante, tal vez sea necesario producir también productos conteniendo misoprostol, pero específicamente preparados para uso bucal, o sublingual.

El misoprostol no debe reemplazar los útero-tónicos inyectables, en hospitales y clínicas que utilicen en forma rutinaria el manejo activo del alumbramiento. El uso de útero-tónicos inyectables (oxitocina intravenosa e intramuscular, o preparaciones de ergometrina), como parte del manejo activo del tercer período del parto, es más efectivo que el misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto.

El-Rafaey y cols compararon 2 grupos de pacientes, uno con manejo de 500mcg de misoprostol vía oral y otro se administra oxitócico convencional. Obteniéndose como resultado la pérdida sanguínea de hemorragia posparto fue del 12% para el grupo misoprostol y del 11% para el grupo con oxitócico. Concluyendo que misoprostol y oxitócico estándar es igual de eficaz para la prevención de hemorragia posparto. [34] En el presente estudio la pérdida de sangre y hemoglobina post parto no hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos.

En vista que el misoprostol tiene un potencial considerable de disminuir la mortalidad materna por hemorragia postparto, principalmente en países menos desarrollados, existe una necesidad urgente de realizar investigaciones clínicas aleatorizadas que evalúen su eficacia y seguridad, antes de recomendar su uso rutinario en

el tratamiento de la hemorragia postparto. Los futuros estudios deben tener un tamaño de muestra adecuado, doble enmascaramiento, involucrar mujeres con hemorragia postparto severa y evaluar las vías de administración y dosis apropiadas.

9. CONCLUSIONES

9.1. Implicaciones para la práctica

El útero tónico de elección en los contextos donde se practica el tratamiento es 10 UI de oxitocina por vía intravenosa o intramuscular. El uso cada vez más amplio de la oxitocina debe ser el objetivo primario para los partos que ocurren fuera de los hospitales en niveles periféricos del sistema de atención sanitaria o en el hogar. La oxitocina conserva más del 85% de fármaco activo después de su almacenamiento durante un año por debajo de los 30 grados Celsius y es menos costosa que el misoprostol en la mayoría de los contextos. Si no pueden cumplirse estas condiciones de uso de la oxitocina, puede usarse el misoprostol según las pruebas actuales. La dosis empírica más usada hasta la fecha en los ensayos es de 600 mcg por vía oral. También se informaron resultados prometedores en comparación con el placebo en ensayos individuales de 400 mcg por vía oral (por encima del uso sistemático de la oxitocina) y 600 mcg por vía sublingual.

Las prostaglandinas no son preferibles a los uterotónicos convencionales en el manejo activo del alumbramiento, en especial en las mujeres de bajo riesgo.

9.2. Implicaciones para la investigación

Debido a que se informaron efectos secundarios relacionados con la dosis e hiperpirexia potencialmente mortal con 800 mcg por vía oral (Chong 1997), la

investigación debe dirigirse a establecer la dosis más baja efectiva para uso sistemático y la vía de administración óptima.

Para los contextos en que el manejo activo del alumbramiento es la norma, no se requieren ensayos adicionales que comparen misoprostol con uterotónicos inyectables. Las investigaciones futuras sobre el alumbramiento deben centrarse en la efectividad de los componentes particulares del manejo activo.

10. REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISION

Pisake Lumbiganon

Pisake Lumbiganon Professor, Justus Hofmeyr Professor, A. Metin Gülmezoglu Medical Officer, Alain Pinol Systems Analyst, José Villar Regional Manager, For the WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. Article first published online: 19 AUG 2005 DOI: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08266.x

V.O. Oboro

V. O. Oboro and T. O. Tabowei. A randomised controlled trial of misoprostol versus oxytocin in the active management of the third stage of labour. Maternity Unit, Zonal General Hospital, Kwale, Delta State, Nigeria. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2003, Vol. 23, No 1, 13-16.

T.F. Baskett

Baskett TF, Persad VL, Clough HJ, Young DC. Misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. Department of Obstetrics and Gynaecology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Apr;97(1):2-5. Epub 2007 Feb 26.

Steven M. Parsons 2007

Parsons S, Ntumy YM, Walley RL, Wilson JB, Crane JMG, Matthews K, et al. Rectal misoprostol vs intramuscular oxytocin in the management of the third stage of labour. *30th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; 2007 July UK*. 2004:18.

Steven m Parsons 2005

Parsons S, Walley RL, Crane JMG, Matthews K, Hutchens D. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of the third stage of labour. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of Canada: JOGC* 2006;28:20-26.

Vimala 2005

Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2005;92:106-10.

Afolabi 2010

Afolabi E O, Kuti O, Orji E O, Ogunniyi S O. Oral misoprostol versus intramuscular oxytocin in the active management of the third stage of labour. Singapore Med Or iginal Article J 2010; 51(3) : 207.

T.W. Kundodyiwa 2010

T W Kundodyiwa, F Majoko and S Rusakaniko. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor. Int J Gynaecol ... 75:235 (2001) PMID 11728483

Beverly Winikoff MD a, Rasha Dabash MPH a, Jill Durocher a, Prof Emad Darwish MD b, Nguyen Thi Nhu Ngoc MD c, Wilfrido León MD d, Sheila Raghavan MSc a, Prof Ibrahim Medhat MD b, Huynh Thi Kim Chi MD e, Gustavo Barrera MD d, Jennifer Blum MPH. 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. The Lancet, Volumen 375, Issue 9710, Pages 210 - 216, 16 January 2010 10.1016/S0140-6736(09)61924-3 Published Online: 07 January 2010

Winikoff 2010

Beverly Winikoff, Rasha Dabash, Jill Durocher, Emad Darwish, Nguyen Thi Nhu Ngoc, Wilfrido León, Sheila Raghavan, Ibrahim MedhT, Kuynh Thi Kim Chi, Gustavo Barrera, Jennifer Blum. Treatment of post partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double – blind, randomized, non inferiority trial. The Lancet, January 16, 2010; 210-216.

Haque N 2009

Haque N, Bilkis L, Haque N, Bari MS, Haque S. Comparative study between rectally administered misoprostol as a prophylaxis versus conventional intramuscular oxytocin in post partum hemorrhage. Mymensingh Medical College Hospital, Mymensingh, Bangladesh. Mymensingh Med J. 2009 Jan;18(1 Suppl):S40-44.

Blum Jennifer, 2010

Jennifer Blum, Beverly Winikoff, Sheila Raghavan, Rasha Dabash, Mohamed Cherine Ramadan, Berna Dilbaz, Blami Dao, Jill Duocher, Serdar Yalvac, Ayisha Diop, Ilna G Dzuba, Nguyen Thi Nhu Ngoc. Treatment of post partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxitocin: a double-blind, randopmised, non inferiority trial. The Lancet, Volume 375, January 16, 2010; 217-223.

Ganesh, 2000

Ganesh Acharya, Mohammad Tawfiq Al Sammarai, Nilkanth Patel, Ansam Al-Habib and Torvid Kiserud, from the Departments of Obstetrics and Gynecology , Princess Alexandra Hospital, Harlow , Essex and University College, London, United Kingdom.A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blodd loss during cesarean section. Acta Obstetricia et e Gynecologica Scandinavica 2001; 80: 245-250 .

Picklu Chaudhuri, 2009

Picklu Chaudhuri, Gita Basu Banerjee, Apurba Mandal. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusión during ceaserean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. Department of Obstetrics and Gynecology, Chittaranjan Sevasadan College of Obstetrics, Kolkata, Wesbengal, India, International Journal of Gynecology and Obstetrics 2009; 25-29.

11. ANEXOS

Anexo 1.

Características de los artículos incluidos

Estudio	Lumbiganon P. (1999)
Métodos	Ensayo controlado aleatorio Secuencia de asignación aleatoria, generada de forma centralizada Sellado y tratamiento de envases idénticos numerados tomadas consecutivamente de un dispensador. Doble ciego con uso de doble placebos
Participantes	597 mujeres después del parto en Khon Kaen. Tailandia y Johannesburgo, Sudáfrica. Situación de riesgo no se informa Criterios de exclusión: asma, otras condiciones alérgicas severas crónicas, si el parto fue considerado un aborto, cesárea programada, que no están dispuestos o en condiciones de dar su consentimiento informado.
Intervención	Misoprostol 600 mcg oral vs. misoprostol 400 mcg oral vs. oxitocina 10 IU IV.
Resultados	Efectos secundarios como fiebre y escalofríos. Pérdida de sangre desde el nacimiento del bebe hasta el traslado de la madre a la unidad post natal. La medición de la pérdida de sangre: la sangre recogida en una jarra de medición estándar. Linos no fue pesado. Hisopos pequeños, gasa empapada con la sangre se coloco en la jarra de medición incluyéndose en la medición
Ocultamiento de la asignación	A

Estudio	Oboro VO 2003
Métodos	Estudio clínico aleatorizado doble ciego con placebo de apariencia idéntica doble. Programa de aleatorización generado utilizando tablas de números aleatorios. Ocultamiento de la asignación logrado mediante el uso de paquetes opacos sellados que contienen activos y la medicación correspondiente al grupo placebo.
Participantes	496 mujeres de bajo riesgo de tener partos vaginales en los 2 hospitales en el estado de Delta, Nigeria, desde agosto del 2000 hasta julio 2001. Las mujeres sometidas a cesárea y que había otros factores de riesgo para la hemorragia fueron excluidos como hemorragia post parto, gran multiparidad, embarazo múltiple, polihidramnios, inducción de la labor, leiomioma uterino, labor precipitada.
Intervención	600 mcg de misoprostol en forma de polvo disuelto en 50 ml de agua por vía oral versus oxitocina 10 UI IM después de la salida del hombro anterior del Recién nacido.
Resultados	La pérdida de sangre, la hemoglobina posparto, los efectos secundarios. La pérdida de sangre estimada por los clínicos.
Ocultamiento de la asignación	A

Estudio	Baskett T.F
Métodos	Ensayo controlado aleatorio, doble ciego, sin más detalles. Régimen de números aleatorios generados por ordenador Ocultamiento de la asignación logrado mediante el uso de paquetes opacos sellados
Participantes	622 mujeres con parto vaginal en un hospital universitario en Halifax, Nueva Escocia, Canadá, entre octubre del 2000 hasta febrero 2004. Las mujeres con embarazo múltiple, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, alteraciones de la coagulación, el parto por cesárea y el asma fueron excluidas.
Intervención	Misoprostol 400 mcg oral vs. oxitocina 5 IU IV. Después de la salida del hombro anterior o un minuto después del parto.

Resultados	Pérdida de sangre medida por caída de hematocrito superior al 10%, descenso de la hemoglobina superior a 30%, uterotónicos adicionales, pérdida de sangre mayor de 1000 ml, remoción manual de placenta, trasfusiones sanguíneas, escalofríos y fiebre.
Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Steven M. Parsons 2007
Métodos	Ensayo controlado aleatorio Régimen de números aleatorios generados por ordenador. Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco. El estudio no fue ciego. Cálculo de la potencia se informa.
Participantes	450 mujeres con parto vaginal en el hospital Santa Familia, Techiman, Ghana entre Abril y Diciembre del 2002. Las mujeres, tanto a alto y bajo riesgo de hemorragia postparto se incluyeron Criterios de exclusión contraindicación a las prostaglandinas, asma y epilepsia. Pacientes con alto riesgo de HPP no fueron excluidos como gran multiparidad, embarazo múltiple, previa HPP, labor precipitada, anormalidades en la coagulación, corioanmionitis, cesárea previa e inducción con oxitocina
Intervención	Misoprostol 800 mcg por vía intrarectal versus oxitocina 10 UI IM después de la salida del hombro anterior.
Resultados	Medida de resultado primaria: cambio en la concentración de hemoglobina antes y después del parto, otras medidas de la pérdida de sangre, uterotónicos adicionales, los efectos secundarios. La pérdida de sangre se estimó.
Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Steven M. Parsons 2005
Métodos	Régimen de números aleatorios generados por ordenador. Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco. El estudio no fue ciego. Cálculo de la potencia se informa
Participantes	450 mujeres con parto vaginal en el hospital Santa Familia, Techiman, Ghana. Las mujeres, tanto a alto y bajo riesgo de hemorragia postparto se incluyeron entre Abril y Octubre del 2002. Criterios de exclusión hipersensibilidad a las prostaglandinas, asma, epilepsia. Pacientes con alto riesgo de HPP no fueron excluidos como gran multiparidad, embarazo múltiple, previa HPP, labor precipitada, anormalidades en la coagulación, corioanmionitis, cesárea previa e inducción con oxitocina.
Intervención	Misoprostol 800 mcg por vía oral versus oxitocina 10 UI IM después de la salida del hombro anterior.
Resultados	Medida de resultado primaria: cambio en la concentración de hemoglobina antes y después del parto, otras medidas de la pérdida de sangre, los efectos secundarios. La pérdida de sangre se estimó.
Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Vimala N. 2005
Métodos	Estudio prospectivo aleatorio La asignación al azar por la lista de números aleatorios generados por ordenador, ocultamiento de la asignación mediante la apertura de sobres opacos sellados. No queda claro si las evaluaciones de resultado estaban cegados.
Participantes	100 mujeres sometidas a cesárea en el Instituto All India de Ciencias Médicas, Nueva Delhi, India desde agosto 2004 hasta abril 2005. Mujeres con factores de riesgo de hemorragia postparto no fueron elegibles como anemia hemoglobina menos de 8 dl, gestación múltiple, hemorragia anteparto, polihidramnios, labor

	prolongada mayor a 12 horas, cesáreas previas, antecedente de ruptura de útero, desordenes de coagulación, enfermedades del corazón, desordenes renales y hepáticos.
Intervención	400 mcg de misoprostol por vía sublingual frente a 20 UI de oxitocina en 1 litro de solución de lactato de Ringer a 125 ml / h. Todas las mujeres recibieron anestesia espinal
Resultados	Pérdida sanguínea y efectos secundarios. Perdida sanguínea se midió mediante el volumen sanguíneo que se encontraba en el recipiente de la succión y el peso de las compresas. Hemoglobina Uso adicional de uterotónicos Efectos secundarios
Ocultamiento dela asignación	B nuclear

Estudio	Afolabi 2010
Métodos	Ensayo prospectivo aleatorio controlado doble ciego Tabla de números aleatorios Numero de mujeres asignadas al azar N= 200 No se informo de retiros No se informo de fuentes de financiamiento Se usa test chi cuadrado y t Student
Participantes	Criterios de inclusión: 200 mujeres en fase activa de labor de parto en la Unidad de Obstetricia del Hospital University Teaching, Ilelfe, Nigeria Criterios de exclusión: preeclampsia/ eclampsia, gran multiparidad (> 5 gestaciones), múltiples gestaciones, desordenes de coagulación, parto por cesárea previo, inducción de labor, desordenes médicos en el
Intervención	400 ug de misoprostol orales versus 10 UI oxitocina intramuscular después del campleo del cordón

	umbilical.
Resultados	Medición de la perdida sanguínea mediante recipiente Medición de la reducción de hemoglobina Hemoglobina post parto 48 horas Efectos gastrointestinales y termorreguladores (Nausea, vomito, diarrea, temperatura) Uso de útero tónico adicional Medición del tiempo del tercer estadio del parto Perdida de sangre estimado
Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Kundodyiwa 2001
Métodos	Estudio aleatorio controlado doble ciego Numero de mujeres asignadas al azar N= 499 Se informo un retiro de una mujer que dio a luz a gemelos no diagnosticada después de la aleatorizacion. Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco. Régimen de números aleatorios generados por ordenador No se informo de fuentes de financiamiento Se usa chi cuadrado
Participantes	Criterios de inclusión: Mujeres de mas de 37 semanas de gestación del Hospital Harare Maternity de Zimbabue desde Octubre 1999 hasta Febrero del 2000 Criterios de exclusión: Contraindicación para la administración (hipersensibilidad o condiciones médicas como asma Mujeres con historia de hemorragia post parto, múltiples gestaciones, previo HPP, diseminación

	intravascular diseminada, desordenes de coagulación.
Intervención	400 ug de misoprostol orales versus 10 UI oxitocina intramuscular, después de la salida del hombro anterior.
Resultados	Efectos gastrointestinales y termorreguladores (Nausea, vomito, diarrea, temperatura) Uso de útero tónico adicional Medición del tiempo del tercer estadio del parto Perdida de sangre estimado < 500 ml, > 500 ml, < 1000 ml > 1000 ml Presión sanguínea Duración del tercer estadio > 30 minutos < 30 minutos Remoción manual de placenta Para la medición de sangre se uso un recipiente plástico
Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Beverly Winikoff 2010
Métodos	Estudio doble ciego, aleatorizado, llevado a acabo entre agosto de 2005 y enero del 2008, fue implementado en un hospital de segundo nivel y tres hospitales de tercer nivel. En Ecuador (uno), Egipto (uno), y Vietnam (dos) Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco. Régimen de números aleatorios generados por ordenador Se usa Chi cuadrado o Test de Fisher
Participantes	978 mujeres fueron diagnosticadas con la hemorragia postparto primaria y fueron asignados aleatoriamente para recibir 800 mg de misoprostol (n = 488) o 40 UI de oxitocina por vía intravenosa (n = 490). Los proveedores y las mujeres fueron enmascarados a la asignación del tratamiento. Criterios de exclusión alergia a las prostaglandinas, si han recibido uterotonicos, cesárea `previa.

Intervención	800 ug de misoprostol orales versus 40 UI oxitocina intravenoso.
Resultados	Criterios de valoración primarios fueron el cese de sangrado activo dentro de los 20 min y la pérdida de sangre adicional de 300 ml o más después del tratamiento Criterios de valoración secundarios hemoglobina después del tratamiento. Uterotonicos adicionales Transfusiones sanguíneas. Efectos secundarios
Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Blum Jennifer 2010
Métodos	Estudio controlado aleatorio doble ciego entre agosto del 2005 hasta Enero del 2008 Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco, secuencia generada por computador. Se usa T Fisher
Participantes	809 mujeres después de parto vaginal en 5 hospitales de Burkina Faso (uno), Egipto (uno), Turquía (uno) y Vietnam (dos) Excluidos pacientes con atonía uterina, si recibieron oxitocina con anterioridad, cesárea anterior.
Intervención	800 mcg misoprostol sublingual versus 40 UI oxitocina intravenosa
Resultados	Perdida sanguínea medida después del 20 minutos del tratamiento Perdida adicional de sangre mayor 300 ml Tiempo activo de sangrado Adicional perdida sanguínea mayor 500 ml, mayor 1000 ml Hemoglobina antes y después del parto Efectos secundarios Intervenciones adicionales

Ocultamiento dela asignación	A

Estudio	Ganesh Acharya, 2001
Métodos	Estudio aleatorio controlado Número de mujeres asignadas al azar N= 60 Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco. No se informo de fuentes de financiamiento Se usa chi cuadrado
Participantes	Mujeres con cesárea electiva, bajo anestesia regional Princess Alexandra Hospital, Karlow, United Kingdom.
Intervención	400 ug de misoprostol orales versus 10 UI oxitocina intramuscular, durante cesárea después del campleo del cordón umbilical
Resultados	Efectos gastrointestinales y termorreguladores (Nausea, vomito, diarrea, temperatura) Presión sanguínea mediante compresas, gasa y botella de succión Hematocrito y hemoglobina pre y post operatorio
Ocultamiento de la asignación	B

Estudio	Haque N. 2009
Métodos	Un estudio prospectivo, observacional, comparativo se llevó a cabo en obstetricia ginecología en la unidad de maternidad de Dhaka Medical College Hospital durante el período comprendido entre el 03 de julio a Diciembre 03 Tamaño de la muestra N=200 No se hizo ningún calculo de poder

	No se informo retiros No informan fuentes de financiación
Participantes	En el grupo A (100 pacientes) recibieron 10 unidades (2 ampollas) de oxitocina intramuscular inmediatamente después del parto del hombro anterior del bebé. En el grupo B (100 pacientes), recibieron 600 microgramos de misoprostol (3 comprimidos) se administró por vía rectal después de pinzamiento del cordón umbilical Criterios de inclusión La edad materna: de 18 a 32 años Edad gestacional: de 38 semanas a 40 semanas Paridad: nulípara, multípara Grávida: Primi / multípara Tipo de parto: vaginal espontáneo / Instrumental
Intervención	600 mcg de misoprostol intrarectal versus 10 u ocitoxina intramuscular.
Resultados	Duración del tercer estadio del parto Uso de oxitocina convencional Hemoglobina antes y después del parto Efectos secundarios
Ocultamiento dela asignación	D

Estudio	Picklu Chaudhuri, 2009
Métodos	Estudio doble ciego aleatorio en Chittaranjan Sevasadan College of Obvstetrics, Gynecology and Child Heath, Kolkata, India desde Diciembre 1 del 2007 hasta Mayo 31 del 2009. Ocultamiento de la asignación mediante la apertura de la siguiente forma secuencial con números, sobre cerrado y opaco. Régimen de números aleatorios generados por ordenador Se usa Chi cuadrado

Participantes	200 mujeres de cesárea electiva o cesárea de emergencia bajo anestesia espinal Criterios de exclusión pacientes con riesgo de hemorragia pos parto como gestación múltiple, poli hidramnios, macrosomia fetal, hemorragia ante parto, labor obstruida, anemia hemoglobina menos 8 g dl, severa preeclampsia, 2 o más cesáreas previas, hipersensibilidad a prostaglandinas, prolapso de cordón, bradicardia, coagulapatia, enfermedades cardiacas, de hígado y hematológicos
Intervención	800 ug misoprostol rectal vs infusión de 40 UI oxitocina durante la incisión peritoneal.
Resultados	Perdida sanguínea lo que se recolecto en botella de succión, compresas, gasas. Hemoglobina post quirúrgica
Ocultamiento dela asignación	A

Anexo 2

Valoración del Riesgo de Sesgo

Artículo		**Adecuada generación de la secuencia**	**Ocultamiento de la asignación**	**Cegamiento de los participantes, el personal y los evaluadores del resultado**	**Seguimiento**
Pisake Lumbiganon	Sentencia	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Adecuado
	Descripción	Tabla de números aleatorios	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	8 retiros en el grupo de oxitocina 1 retiro grupo 600 mcg misoprostol 1 retiro grupo 400 mcg misoprostol
upoV.O. Oboro	Sentencia	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
	Descripción	Tabla de números aleatorios	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	Numero o motivos de los abandonos y retiros no descritos
T.F. Baskett	Sentencia	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
	Descripción	Números aleatorios generados por computador	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	Numero o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Steven M.	Sentencia	Adecuado	Adecuado	No realizado	Inadecuado

Parsons	Descripción	Tabla de números aleatorios	Paquetes cerrados	600 mg misoprostol rectal VS 10 U Oxitocina	Numero o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Steven M	Sentencia	Adecuado	Adecuado	No realizado	Inadecuado
	Descripción	Números aleatorios generados por computador	Paquetes cerrados	800 mg misoprostol vs 10 U Oxitocina	Numero o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Vimala	Sentencia	Adecuado	Adecuado	No realizado	Inadecuado
	Descripción	Números aleatorios generados por computador	Paquetes cerrados	4OO mg misoprostol sublingual vs 20 U oxitocina disueltas 1L lactato ringer	Numero o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Afolabi	Sentencia	Adecuado	No descrito	No realizado	Inadecuado
	Descripción	Tabla de números aleatorios	No descrito	4OO mg misoprostol sublingual vs 10 U oxitocina intramuscular	Numero o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Kundodyiwa	Sentencia	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
	Descripción	Números aleatorios generados por	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	Se informa de un retiro por embarazo gemelar

		computador			
Beverly Winikoff	Sentencia	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
	Descripción	Números aleatorios generados por computador	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	Número o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Haque	Sentencia	No descrita	No descrito	Inadecuado	Inadecuado
	Descripción	No descrita	No descrito	600 mcg de misoprostol intrarectal versus 10 u ocitoxina intramuscular.	Número o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Jennifer Blum	Sentencia	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Inadecuado
	Descripción	Números aleatorios generados por computador	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	Número o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Ganesh Acharya	Sentencia	No descrita	Adecuado	Inadecuado	Inadecuado
	Descripción	No descrita	Paquetes cerrados	400 mcg misoprostol oral vs oxitocina	Número o motivos de los abandonos y retiros no descritos
Picklu Chaudhuri	Sentencia	Adecuada	Adecuado	Adecuado	Adecuado

	Descripción	Números aleatorios generados por computador	Paquetes cerrados	Doble ciego usando doble placebos	4 grupo misoprostol 6 grupo oxitocina

12. BIBLIOGRAFIA

1. Fawcus S, Mbizvo MT, Lindmark G. A community based investigation of causes of maternal mortality in rural and urban Zimbabwe. Central African Journal of Medicine 1997;41:105-13.

2. Hogerzeil HV, Walker GJA. Instability of (methyl)ergometrine in tropical climates: an overview. European Journal of Obsterics & Gynecology and Reproductive Biology 1996;69:25-9.

3. El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1997;104:336-9.

4. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, 3, 2000. 10.1002/14651858.CD000007.

5. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICAS Y CENSOS. "Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones". INEC 2007. Págs 13 – 579.

6. Fred Morgan Ortiz, María Cruz Castañeda, Aurelio González Beltrán, Everardo Quevedo Castro, Jesús Tzirahuen Reyes Bazúa, Josefina BáezBarraza, Dr. Constantino B. Cuetos Martínez Misoprostol y Oxitocina para prevención de la Hemorragia Posparto. Bol Med, Num. 2 Vol.1 • mayo - junio de 2004, pág. 3 – 8.

7. H. Karlsson, C. Pérez Sanz, Postpartum haemorrhage, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Virgen del Camino. Pamplona. An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (Supl. 1): 159-167.

8. Chacón Barboza Adriana, Misoprostol versus oxitocina en la inducción de la labor de parto y la maduración cervico uterina, Revisa de Obstetricia de Costa Rica Centroamérica, LXVI (587) 53-59; 2009.

9. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. Obstet. Gynecol. Surv 2000;55(8):503-10.

10. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. Stud Fam Plann 1993;24(4):236-40.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion Induction of labor with misoprostol. Int J Gynecol Obstet 2000;69:77-8.

12. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women´s health: a review. Obstet Gynecol 2002;99(2):316-32.

13. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). In: The Reproductive Health Library, Issue 9, 2006. Oxford: Update Software Ltd.

14. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006;117:779-86 .

15. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1997-2004.

16. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001; 344:38-47.

17. Hemmerling A. The safety of misoprostol. Int J Gynecol Obstet 2006;94:S149-S150.

18. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol 1997;90:88-92.

19. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Chung Ho P. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum. Reprod 2002;17(2): 332-6.

20. Andel-Aleem H, Villar J, Gumezoglu MA, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum alter postpartum oral administration. Eur J. Obstet Gynecol 2003;108:25 -28 .

21. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol versus Methylergometrine: Pharmacokinetics in human milk. Am J Obstet Gynecol 2004;191:2168 -73 .

22. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of vaginal misoprostol in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. Stud Fam Plan 1993;24:319-23.

23. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? Hum Reprod 1999; 14:1635-7.

24. 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. BJOG 2004;111(9):1014-7.

25. Aarosson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of Misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. Human Reprod 2004; 19(1):81-4.

26. Khan RU, El-Rafaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. Obstet & Gynecol 2003;101(5): 968-974.

27. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. Int J Gynecol Obstet 2005;91:2-9.

28. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following bucal and sublingual administration. Contraception 2004;71: 22-5.

29. http://www.despenalizacion.org.ar/pdf/publicaciones/FLASOG_Manual_2007.pdf

30. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol50_n4/pdf/A05V50N4.pdf

31. http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32s1/obstetricia6.pdf

32.http://www.msal.gov.ar/htm/site/promin/UCMISALUD/archivos/pdf/guia_hemorragia.pdf

33. Dr. Fred Morgan Ortiz1, Dra. María Cruz Castañeda2 , Dr. Aurelio González Beltrán1 Quevedo Castro Everardo, Reyes Bazúa Jesús, Báez Barraza Josefina, Cuetos Martínez Contantino, Misoprostol y Oxitocina para prevención de la Hemorragia Posparto. Boletín Médico - Facultad de Medicina UAS, Bol Med, Núm. 2 Vol.1 • mayo - junio de 2004.

34. El-Rafaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck CH. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. Bristish Jornal Obstetrics Gynecol : 1997;104 336-339.

35. Eduardo Morón B, Liberio Chirino, Alexis Morón Borjas, Yrma Santana. Uso de misoprostol en la prevención de la hemorragia posparto. MedULA, Revista de Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Vol. 11 Nº 1-4. 2002. (2004). Mérida. Venezuela.