

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo**

"Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis"

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

**1. - Artículo Original:**

Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Merriel A, Gee H, Lissauer D, Moorthy V, Tobias A, Deeks JJ, Widmer M, Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Coomarasamy A. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 25;4:CD011689. doi: 10.1002/14651858.CD011689.pub2. Review. PMID: 29693726

**2.- Resumen del Artículo:**

**2.1 Introducción:**

La hemorragia posparto (HPP) es la causa principal de mortalidad materna en todo el mundo. Los fármacos uterotónicos profilácticos pueden prevenir la HPP y se recomiendan de manera sistemática. Hay varios fármacos uterotónicos para prevenir la HPP, pero aún es motivo de debate qué fármaco es mejor.

**Objetivos:** Identificar el/los fármaco/s uterotónico/s más efectivo/s para prevenir la HPP y establecer una jerarquización según su efectividad y el perfil de efectos secundarios.

**2.2 Metodología**

**Métodos de búsqueda**

Se hicieron búsquedas de informes de ensayos no publicados en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register) (1 junio 2015), ClinicalTrials.gov y en la World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (30 junio 2015) y en las listas de referencias de los estudios recuperados.

### **Criterios de selección**

Todas las comparaciones de ensayos controlados aleatorios o ensayos grupales de la efectividad o los efectos secundarios de los fármacos uterotónicos para prevenir la HPP.

Los ensayos cuasialeatorios y cruzados no fueron aptos para la inclusión en esta revisión.

### **Obtención y análisis de los datos**

Al menos tres autores de la revisión evaluaron de forma independiente los ensayos para la inclusión y el riesgo de sesgo, extrajeron los datos y verificaron su exactitud. Se calcularon los efectos relativos y se establecieron jerarquizaciones para la prevención de la HPP  $\geq 500$  ml y la HPP  $\geq 1000$  ml como resultados primarios. Se realizaron metanálisis pareados y metanálisis en red para determinar los efectos relativos y establecer las jerarquizaciones de todos los fármacos disponibles. Los resultados primarios se estratificaron según la forma del parto, el riesgo previo de HPP, el contexto de asistencia sanitaria, la dosis, el régimen y la vía de administración de los fármacos, para detectar los efectos de subgrupos. Los riesgos absolutos de la oxitocina se basan en metanálisis de las proporciones de los estudios incluidos en esta revisión y los riesgos en los grupos de intervención se basaron en el riesgo supuesto en el grupo de oxitocina y los efectos relativos de las intervenciones.

## **2.3 Resultados:**

Este metanálisis en red incluyó 140 ensayos aleatorios con datos de 88 947 pacientes. Hay dos grandes estudios en curso. Los ensayos se realizaron sobre todo en ámbitos hospitalarios e incorporaron en su mayoría a pacientes con más de 37 semanas de gestación y con un parto vaginal. La mayoría de los ensayos se consideraron con riesgo incierto de sesgo debido al informe deficiente del diseño de los estudios. Lo anterior repercutió principalmente en la confianza en las comparaciones que incluyeron los ensayos de carbetocina, más que otros uterotónicos.

Los tres fármacos más efectivos para la prevención de la HPP  $\geq 500$  ml fueron la combinación ergometrina más oxitocina, la carbetocina y la combinación de misoprostol más oxitocina. Estas tres opciones fueron más efectivas en la prevención de la HPP  $\geq 500$  ml en comparación con oxitocina, el fármaco actualmente recomendado por la OMS (ergometrina más oxitocina, cociente de riesgos [CR] 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,57 a 0,83, evidencia de calidad moderada; carbetocina, CR 0,72; IC del 95%: 0,52 a 1,00, evidencia de muy baja calidad; misoprostol más oxitocina, CR 0,73; IC del 95%: 0,60 a 0,90, evidencia de calidad moderada). Según estos resultados, cerca del 10,5% de las pacientes que recibieron oxitocina tendrían una HPP  $\geq 500$  ml, en comparación con el 7,2% de las que recibieron la combinación ergometrina más oxitocina, el 7,6% de las que recibieron carbetocina y el 7,7% de las que recibieron misoprostol más oxitocina. La oxitocina se calificó cuarta, con una probabilidad acumulativa de cerca del 0% de calificarse en las tres mejores para la HPP  $\geq 500$  ml.

Los resultados y las jerarquizaciones para el resultado HPP  $\geq 1000$  ml fueron similares a los de la HPP  $\geq 500$  ml; la confianza en la evidencia de que la combinación

ergometrina más oxitocina fue más efectiva que la oxitocina (CR 0,77; IC del 95%: 0,61 a 0,95, evidencia de alta calidad) fue mayor que para la carbetocina (CR 0,70; IC del 95%: 0,38 a 1,28, evidencia de baja calidad), o la combinación misoprostol más oxitocina (CR 0,90; IC del 95%: 0,72 a 1,14, evidencia de calidad moderada)

No hubo diferencias significativas entre los fármacos en las muertes maternas ni en la morbilidad grave, ya que estos resultados fueron muy poco frecuentes en los ensayos aleatorios incluidos.

Dos regímenes de combinación tuvieron jerarquizaciones más deficientes para los efectos secundarios. Específicamente, la combinación ergometrina más oxitocina tuvo el riesgo mayor de vómitos (CR 3,10; IC del 95%: 2,11 a 4,56, evidencia de alta calidad; 1,9% versus 0,6%) e hipertensión (CR 1,77; IC del 95%: 0,55 a 5,66, evidencia de baja calidad; 1,2% versus 0,7%), mientras que la combinación misoprostol más oxitocina tuvo el riesgo mayor de fiebre (CR 3,18; IC del 95%: 2,22 a 4,55, evidencia de calidad moderada; 11,4% versus 3,6%) en comparación con la oxitocina. La carbetocina tuvo un riesgo similar de efectos secundarios en comparación con la oxitocina, aunque la evidencia fue de muy baja calidad para el vómito y la fiebre, y de baja calidad para la hipertensión.

### **3.- Comentario:**

#### **Conclusiones de los autores**

La combinación ergometrina más oxitocina, la carbetocina y la combinación misoprostol más oxitocina fueron más efectivas para prevenir la HPP  $\geq$  500 ml que el estándar actual oxitocina. La combinación ergometrina más oxitocina fue más efectiva para la prevención de la HPP  $\geq$  1000 ml que la oxitocina. La evidencia para la combinación misoprostol más oxitocina es menos consistente y puede estar relacionada con las diferentes vías y dosis de misoprostol utilizadas en los estudios. La carbetocina tuvo el perfil de efectos secundarios más favorable entre las tres opciones mejores; sin embargo, la mayoría de los ensayos de carbetocina fueron pequeños y con alto riesgo de sesgo.

Entre los 11 estudios en curso enumerados en esta revisión hay dos estudios clave que informarán la actualización futura de esta revisión. El primero es un estudio multicéntrico realizado por la OMS que compara la efectividad de una carbetocina estable a temperatura ambiente versus oxitocina (administrada por vía intramuscular) para prevenir la HPP en pacientes con un parto vaginal. El ensayo incluye alrededor de 30 000 pacientes de diez países. El otro es un ensayo del Reino Unido que reclutó más de 6000 pacientes en un ensayo de tres brazos que comparó carbetocina, oxitocina y la combinación ergometrina más oxitocina. Se espera que ambos ensayos se informen en 2018. (*Ver Traducción y resumen: "Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. NEJM Agosto 2018)*

La consulta con el grupo de consumidores demostró la necesidad de más estudios de investigación sobre los resultados de la HPP identificados como prioridades para las pacientes y sus familiares, como las opiniones de las pacientes con respecto a los fármacos utilizados, los signos clínicos de pérdida sanguínea excesiva, los ingresos en unidades neonatales y la lactancia al momento del alta. Hasta la fecha, los ensayos

han investigado en pocas ocasiones estos resultados. Los consumidores también consideraron que los efectos secundarios de los fármacos uterotónicos eran importantes, pero a menudo no se informaron. Un próximo grupo de resultados principales relacionados con la HPP identificará los resultados a priorizar en el informe de los ensayos e informará las actualizaciones futuras de esta revisión. Se estimula a todos los investigadores a que consideren la posibilidad de medir estos resultados para cada fármaco en todos los ensayos aleatorios futuros. Finalmente, los estudios de investigación futuros de síntesis de la evidencia podrían comparar los efectos de diferentes dosis y vías de administración para los fármacos más efectivos.