

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo

"Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth"

Nombre revisor: Irene Fares. Hospital Rey Juan Carlos

1. - Artículo Original:

Mariana Widmer, M.Sc., Gilda Piaggio, Ph.D., Thi M.H. Nguyen, Ph.D., Alfred Osoti, M.P.H., Olorunfemi O. Owa, M.D., Sujata Misra, M.D., Arri Coomarasamy, M.R.C.O.G., Hany Abdel-Aleem, M.D., Ashalata A. Mallapur, M.D., Zahida Qureshi, M.D., Pisake Lumbiganon, M.D., Archana B. Patel, Ph.D. et al., for the WHO CHAMPION Trial Group. NEJM Agosto 2018

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

A pesar de la importante disminución de la mortalidad materna, la hemorragia continua siendo la principal causa de muerte materna. El 70% de ellas son hemorragias post parto debidas a atonías uterinas.

La oxitocina es actualmente la terapia estándar para prevenir la hemorragia post parto, pero su eficacia en el mundo real es limitada debido a la sensibilidad que presenta al calor.

La carbetocina (estable frente al calor) es un análogo de la oxitocina que no precisa de cadena de frio ni para el almacenaje ni para el transporte, se ha demostrado su estabilidad 36 meses a 30°C y con un 75% de humedad.

En las guías de la OMS del 2012 en relación a la hemorragia post parto, no se incluye la carbetocina debido a que no se había publicado hasta el momento ningún estudio de no inferioridad de la carbetocina frente a la oxitocina. Si esta no inferioridad se demostraba, Merck y Ferring firmaron un acuerdo con la OMS para acordar una disponibilidad a un precio asequible para los países con dificultades para la disponibilidad de oxitocina, en los que exista una alta carga de este problema.

2.2 Metodología

Se realizó un estudio internacional, doble ciego, controlado, aleatorizado de no inferioridad de la carbetocina frente a la oxitocina para la prevención de la hemorragia post parto (tras parto vaginal)

Se realizó en 10 países (Argentina, Reino Unido, Egipto, India, Kenia, Nigeria, Singapur, Tailandia, Sudáfrica y Uganda) entre Julio de 2015 y enero de 2018.

Se seleccionaron pacientes con gestaciones únicas, en trabajo de parto, con una dilatación cervical de 6cm o menos. Se aleatorizó a las pacientes a recibir, 10IU de oxitocina, frente a 100microgramos de carbetocina inmediatamente después del nacimiento de recién nacido. Una vez cortado el cordón umbilical, se midió el volumen de sangrado con unas bolsas colectoras. El sangrado se evaluó durante 1h o durante 2 horas si el sangrado continuaba.

La medicación se guardó en nevera para mantener el doble ciego del estudio.

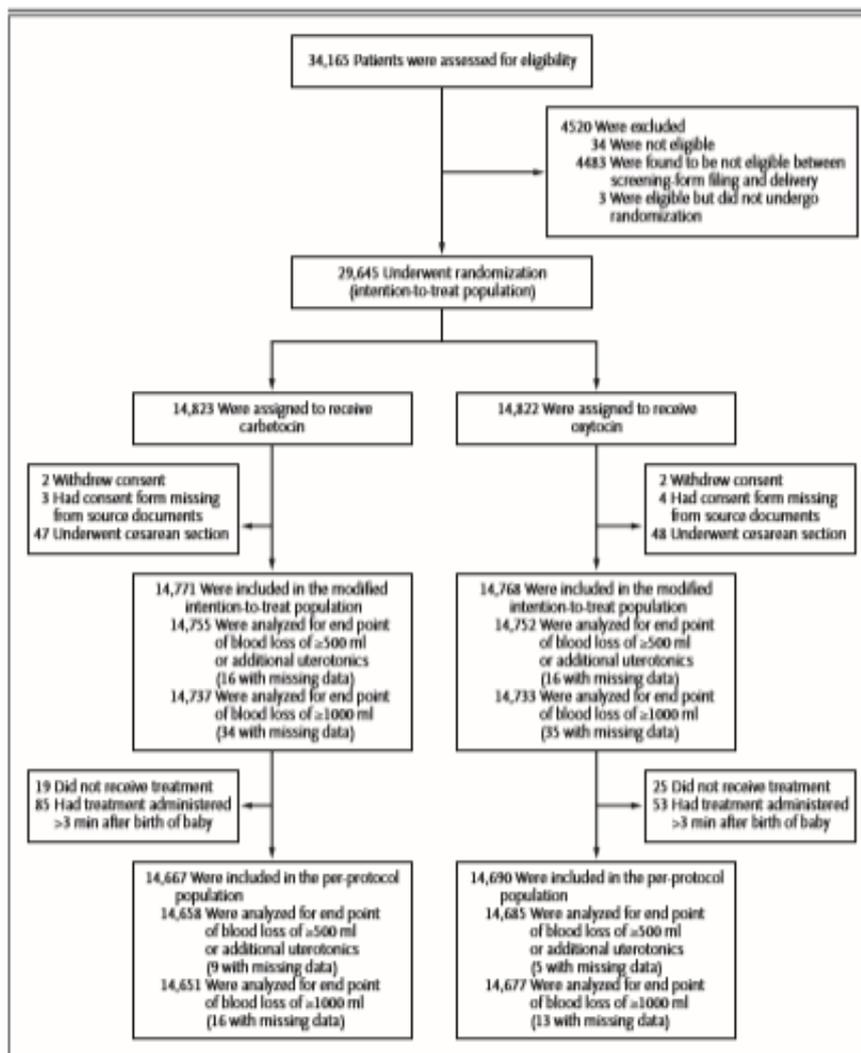
Se plantearon dos objetivos principales de no inferioridad. El primero fue evaluar el porcentaje de pacientes que perdió 500ml de sangre en la primera hora (en las 2 primeras horas si persistía en sangrado) o necesitó otro agente útero tónico. El segundo consistió en evaluar el porcentaje de mujeres que perdieron 1L de sangre en la primera hora o en las 2 primeras horas, si continuaba el sangrado.

Los objetivos secundarios estaban en relación a medidas de pérdida de sangre, otras medicaciones o actuaciones necesarias y efectos adversos (dolor abdominal, vómitos, dolor torácico...)En este caso se estableció una hipótesis de superioridad.

El análisis estadístico que se realizó fue de no inferioridad. En el objetivo que evaluaba la pérdida sanguínea de en torno a 500ml, se asumió que la oxitocina tiene una efectividad del 82% mayor que placebo para la prevención de la hemorragia (prevalencia de la hemorragia a pesar de oxitocina entre un 15-20% y prevalencia en el uso de placebo entre el 29-37%). En el objetivo que evaluaba la pérdida de en torno a 1L de sangre, se asumió la efectividad de la oxitona frente a placebo del 75% (prevalencia a pesar de oxitocina del 2% frente a 3,84% con placebo)

2.3 Resultados:

En la siguiente tabla se muestra el reclutamiento de pacientes



En la siguiente tabla se muestran las características de los grupos

Table 1. Characteristics of Women at Trial Entry and of Women and Babies at Birth (Modified Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Carbetocin (N=14,771)	Oxytocin (N=14,768)
Age — yr		
Median	25	25
Interquartile range	22–30	22–30
Nulliparous — no. (%)	6,424 (43.5)	6,457 (43.7)
Gestational age — wk		
Median	39	39
Interquartile range	38–40	38–40
Labor induced — no. (%)	2,064 (14.0)	2,032 (13.8)
Labor augmented — no. (%)	6,891 (46.7)	6,948 (47.0)
Instrument-assisted vaginal birth — no. (%)	568 (3.8)	580 (3.9)
Perineal trauma leading to suture — no. (%)	9,207 (62.3)	9,243 (62.6)
Birth weight — g		
Median	3090	3080
Interquartile range	2780–3420	2800–3400
Baby alive — no. (%)	14,581 (98.7)	14,584 (98.8)
Previous cesarean section — no./total no. (%)	433/8347 (5.2)	459/8311 (5.5)
Previous postpartum hemorrhage — no./total no. (%)	121/8347 (1.4)	128/8311 (1.5)

Como objetivo principal, pérdida de 500ml de sangre o uso de otros útero tónicos durante la 1º hora, en el grupo oxitocina se encontró una prevalencia de 14,4% en el grupo carbetocina de 14,5%. Este resultados concuerda con la demostración de no inferioridad.

Como objetivo principal pérdida de 1L, prevalencia del 1,51% en el grupo carbetocina y del 1,45% en el grupo oxitocina. NO se ha podido demostrar no inferioridad.

En relación a los objetivos secundarios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

3.- Comentario:

En el presente estudio, internacional, aleatorización, doble ciego, controlado se demuestra la inferioridad de la administraciones de 100 microgramos de carbetocina (estable frente al calor) frente a 10 UI de oxitocina, para prevenir tras un parto vaginal la pérdida de 500ml de sangre o la necesidad de otros tratamientos para controlar la hemorragia.

Para el segundo objetivo principal no se ha podido demostrar la no inferioridad

de la carbetocina frente a la oxitocina en la pérdida de 1l de sangre tras parto vaginal. Puede relacionarse este resultado, con que en la población general, la prevalencia de esta hemorragia, se establece en el 2% y según el tamaño de estas muestras, la prevalencia ha sido del 1,5%

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los grupos en relación a efectos adversos.

Esto podría ser una herramienta para la prevención de la hemorragia post parto en países donde el almacenaje y el mantenimiento de la cadena de frío es un problema .