

¹Gonzalo de Jesús Gamboa-López,

²Patricia Berenice Bolado-García,

³José Álvarez-Nemegyei

Indicadores bioquímicos de daño miocárdico posterior a carbetocina durante la cesárea

¹Departamento de Inhaloterapia, Hospital de Especialidades 1

²Departamento de Anestesiología, Hospital de Especialidades 1

³Unidad de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad 25

Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México

Comunicación con: Patricia Berenice Bolado-García

Tel: (999) 950 1073

Correo electrónico: bere.bolado@prodigy.net.mx;

gonzalo2@prodigy.net.mx

Resumen

Introducción: la carbetocina previene el sangrado uterino en pacientes con cesárea. En este estudio, se evaluó el efecto cardíaco de la carbetocina en bolo durante una operación cesárea.

Métodos: estudio con diseño preprueba-posprueba, en 74 mujeres de 23.8 ± 5.3 años de edad, con calificación ASA I o II, sin enfermedad hipertensiva, intervenidas de cesárea electiva o de urgencia. Se monitorizaron signos vitales y electrocardiograma, y se obtuvo sangre venosa periférica en tiempo basal y después de $100 \mu\text{g}$ de carbetocina en infusión intravenosa por 30 minutos, diluidos en 500 mL de solución fisiológica.

Resultados: hubo cambios significativos ($p < 0.001$, prueba de Wilcoxon) en la creatinfosfocinasa total (30 *adversus* 58), MB-CPK (4 *adversus* 5.9), troponina I (0.01 *adversus* 0.03), tensión arterial sistólica (110 *adversus* 100), tensión arterial diastólica (70 *adversus* 60) y frecuencia cardíaca (76 *adversus* 90), al comparar los valores antes y después de la carbetocina; por electrocardiograma no se observaron datos de isquemia miocárdica.

Conclusiones: hay un incremento significativo en los indicadores bioquímicos de daño miocárdico en pacientes que reciben carbetocina en bolo durante la cesárea, pero no parece traducirse en cambios electrofisiológicos de lesión miocárdica.

Palabras clave

isquemia miocárdica
carbetocina

Summary

Background: carbetocin, a potentially cardio toxic drug is used by intravenous bolus for uterine bleeding prevention during cesarean section. The aim was to assess the cardiac effects of carbetocin in patients undergoing cesarean sections.

Methods: a pretest-posttest design study was carried out on 74 women (23 ± 5.3 years, ASA I-II classification, no history of pregnant induced-hypertension) who underwent elective or emergency cesarean section. At surgical room entry (baseline), and after administration of carbetocin (infused $100 \mu\text{g}$ along 30 minutes) during the anesthetic-surgical follow up, vital signs and EKG were registered; and CK, CK MB, and troponin I blood levels were measured. Wilcoxon's rank test was used.

Results: significant changes were found on CK (30 vs. 58), CK MB (4.0 vs. 5.9), troponin I (0.01 vs. 0.03), blood systolic pressure (110 vs. 100), blood diastolic pressure (70 vs. 60) and heart rate (76 vs. 90); all of them: $p < 0.001$. However, no patient showed heart ischemia signs during the EKG monitorization.

Conclusions: an increase on biochemical indicators of myocardic damage blood levels was observed after the administration of a carbetocin bolus in patients underwent cesarean section.

Key words

myocardial ischemia
carbetocin

La principal causa de hemorragia posparto es la atonía uterina, misma que aumenta la morbilidad y mortalidad maternas. Algunos fármacos oxióticos como la ergometrina y la oxitocina disminuyen la hemorragia posparto con efectos colaterales como náusea, vómito, hipertensión o hipotensión y espasmo coronario. La carbetocina, químicamente similar a la oxitocina pero más potente, produce efectos secundarios semejantes a los de la ergometrina, pero menos náusea y vómito que aquella y más taquicardia con

disminución de la presión arterial hasta en 21 % de la población estudiada.¹

En un análisis realizado por Ross y Baker en 1995, los cambios electrocardiográficos y en las enzimas cardíacas en las pacientes a quienes se les administró carbetocina durante la cesárea, fueron sugestivos de isquemia miocárdica. Esa investigación determinó que los niveles séricos de la isoenzima MB de la creatinfosfocinasa (MB-CPK) de las 21 pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia epidural, no estaban sig-

nificativamente elevados.² Por su parte, Palmer y sus colaboradores demostraron cambios electrocardiográficos en 47 % de las pacientes que recibieron oxitocina tras la operación cesárea con bloqueo epidural; el mismo grupo indicó disconfort y dolor precordial.³ Mathew y sus colaboradores encontraron desniveles en el ST en 27 % de la serie que siguieron.

La elevación de la creatinfosfocinasa también está relacionada con la manipulación de los músculos de la pared abdominal, sin embargo, los efectos de los cambios en la presión no están directamente relacionados con el aumento de elevaciones enzimáticas (creatinfosfocinasa), pero sí con los cambios hemodinámicos producidos por la administración de oxitocina.⁴ La perfusión del tejido cardiaco depende de la presión diastólica y tal vez las embarazadas pueden ser sensibles al menor flujo coronario, lo que coincide con lo observado en las pacientes sin evento anginoso ni depresión del segmento ST y con alta presión arterial diastólica en el momento del parto.⁵

Otra fuente probable del disconfort y dolor precordial es la presión ejercida sobre el abdomen superior y la base del tórax por el cirujano para facilitar la obtención del producto fetal.⁶ Se ha observado que la depresión del segmento ST puede ir acompañada de dolor precordial sin que exista daño miocárdico en parturientas sometidas a cesárea. En ninguna de las pacientes con depresión del segmento ST, se elevó la MB-CPK. En pacientes que experimentaron dolor precordial y depresión del segmento ST, se observó taquicardia significativa y una tensión arterial sistólica y diastólica más bajas que en las pacientes sin depresión del segmento ST ni dolor precordial.⁷

Mukaddam-Daher descubrió que no es clara la respuesta fisiológica reguladora del péptido natriurético atrial durante la gestación, cuando los mecanismos de presión y volumen alteran la homeostasis. Tras el parto, la oxitocina activa un sistema que puede estimular la producción del péptido natriurético, lo que permite eliminar el exceso de volumen del sistema vascular. Los receptores de estrógeno y el corazón, la principal fuente de péptidos natriuréticos y una fuente importante de oxitocina y sus respectivos receptores, pueden estar implicados en la regulación de la presión arterial a través de redes locales de interacción.⁸

En 2004, Marek Jankowski demostró que en el corazón del feto a término de la rata hay un sistema que regula la presencia de la oxitocina y sus receptores.⁹

La carbetocina es un análogo sintético de acción prolongada de la oxitocina con propiedades agonistas. Para la prevención o tratamiento de la atonía uterina y hemorragia posparto,¹⁰ puede ser administrada por vía intravenosa en una sola dosis inmediatamente después de la extracción del niño bajo anestesia epidural o espinal.

La actividad uterina de la carbetocina puede producir efecto tetánico que inicia dos minutos después de la aplicación y dura hasta dos horas, si bien el periodo es más

prolongado con la aplicación intramuscular. Después de una dosis de 200 µg no se ha encontrado efecto clínico sobre la contracción uterina, y en cambio se ha identificado hipotensión importante. La aplicación en infusión continua tiene efectos adecuados sobre la contracción uterina sin efectos deletéreos; su limitante es el costo. La carbetocina, junto con las prostaglandinas, es la alternativa de rescate ante hemorragia puerperal, sin embargo, las prostaglandinas son más utilizadas por su costo, a pesar de sus efectos colaterales.¹¹

La carbetocina es un oxitócico agonista efectivo para la prevención de la hemorragia puerperal y es más potente para producir contracciones uterinas de mayor amplitud y frecuencia que la oxitocina, pero la hipotensión severa que provoca podría relacionarla con isquemia miocárdica. A pesar de los hallazgos, no se ha aclarado si es segura preprueba.¹²

Métodos

Se realizó un estudio en el Hospital General Regional 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán, México, entre el 1 de marzo de 2009 y el 28 de febrero de 2010. Fueron incluidas pacientes consecutivas (muestreo no probabilístico por conveniencia) intervenidas en forma electiva o urgente de operación cesárea, que aceptaron participar en el estudio y que firmaron la carta de consentimiento informado, con edad en el rango de 18 a 35 años, sin enfermedad hipertensiva asociada con el embarazo, con estado físico funcional ASA I o II (de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología) y con seguimiento durante todo el puerperio inmediato. No fueron incluidas las pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de hipertensión arterial sistémica antes del embarazo o de haber recibido orciprenalina entre las 32 y 36 semanas de gestación o con hipersensibilidad al fármaco estudiado. Fueron eliminadas del estudio las pacientes a quienes se les administró oxitocina durante la cesárea, que requirieron aminas vasoactivas en el transanestésico y que presentaron hipersensibilidad a la carbetocina.

Intervención

Una vez que el ginecólogo extrajo la placenta, se administraron 100 µg de carbetocina (Lonactene®, Laboratorios Ferris, Reino Unido) por vía intravenosa, en una sola ocasión, diluidos en 500 mL de solución de cloruro de sodio a 0.9 % durante 30 minutos.

Mediciones

Al ingreso a la sala quirúrgica (tiempo basal) y a los 30 minutos después de finalizar la administración de carbetocina, se registraron la frecuencia cardiaca y la presión arterial con

Cuadro I Comparación de las variables de estudio antes y después de la administración de carbetocina, en 74 mujeres embarazadas sometidas a cesárea

Variable	Basal		Posintervención		p*
	Media ± DE	Mediana	Media ± DE	Mediana	
Creatinfosfocinasa total (UI/mL)	29.00 ± 2.20	30.00	69.60 ± 39.40	58.00	< 0.001
MB-CPK (UI/mL)	4.50 ± 3.40	4.00	10.60 ± 8.50	5.90	< 0.001
Troponina I (ng/mL)	0.01 ± 0.01	0.01	0.03 ± 0.01	0.03	< 0.001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	117.00 ± 15.00	110.00	102.00 ± 15.00	100.00	< 0.001
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	69.00 ± 11.00	70.00	62.00 ± 9.00	60.00	< 0.001
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	81.00 ± 16.00	76.00	95.00 ± 18.00	90.00	< 0.001

Creatinfosfocinasa,
MB-CPK = isoenzima MB de la creatinfosfocinasa
**Prueba de los rangos de Wilcoxon*

baumanómetro electrónico (Dynamap®, Dräger, Alemania), además de registro electrocardiográfico (Dräger de cinco derivaciones) y oximetría de pulso. De manera adicional, en esos tiempos se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica para determinación de los niveles de creatinfosfocinasa total, fracción MB de creatinfosfocinasa y troponina I, esta última analizada por el método de inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (ELISA) en un dispositivo Beckman Coulter Synchron CX5σ, con reactivo Access AccuTnI, Cat. 33340: 100 determinaciones, dos envases, 50 ensayos/envase (se suministra listo para utilizar).

Análisis estadístico

El tamaño muestral fue establecido en 74 pacientes y se determinó de acuerdo con los resultados del estudio de Gregory.¹² Se usó la prueba de los rangos de Wilcoxon para comparar las medianas de los valores de las variables investigadas a nivel basal y después de la administración de carbetocina. El nivel de significancia estadística se fijó en 0.05.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación 3201 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el folio 2009-3201-016-P. Todas las pacientes firmaron la carta de consentimiento informado antes del ingreso al estudio.

Resultados

El grupo de estudio estuvo formado por 74 mujeres con edad promedio de 23.8 ± 5.3 años, con clasificación ASA I o II (de la Asociación Americana de Anestesiología). Se observó aumento significativo en los valores de los tres

marcadores bioquímicos de daño miocárdico en las determinaciones posintervención, en comparación con los valores basales. Adicionalmente, hubo cambios significativos en los valores de la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y frecuencia cardiaca, después de la administración de carbetocina (cuadro I).

No se encontraron alteraciones electrocardiográficas (desnivel del segmento ST, ondas Q o bloqueo de rama o arritmia), antes ni después de la administración de carbetocina.

Discusión

Existen diversas opciones para prevenir la hemorragia uterina en el puerperio quirúrgico posterior a la extracción del recién nacido. Aunque la mayoría de los hallazgos publicados hace referencia al beneficio de utilizar carbetocina para el control de la hemorragia obstétrica puerperal, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto cardiaco con la carbetocina en bolo, administrada en el curso de una operación cesárea. Se midieron cinco parámetros: MB-CPK, creatinfosfocinasa, troponina I, presión arterial y signos de isquemia miocárdica. Publicaciones previas registran aumento de la creatinfosfocinasa posterior a la aplicación de oxitócicos,² sin embargo, no se encontraron artículos que analicen qué sucede con la carbetocina.

A diferencia de lo publicado por Drummond sobre los efectos hemodinámicos que se producen por la carbetocina durante la cesárea, desde hipotensión con disminución de la fuerza de contracción miocárdica hasta daño miocárdico significativo,¹⁰ en nuestro estudio la carbetocina a dosis de 100 µg en bolo (infundida en 30 minutos) no provocó estos efectos. Posterior a la aplicación de la carbetocina se revisaron parámetros hemodinámicos, electrocardiográficos y enzimáticos, sin evidencia clínica de daño miocárdico. El

descenso de las cifras tensionales y de la frecuencia cardiaca no fue significativo.

La presión arterial puede disminuir en el transquirúrgico por diferentes situaciones: efecto del bloqueo raquímedular, disminución del retorno venoso (precarga) y sangrado transquirúrgico. Para algunos autores,⁶ la hipotensión es una de las reacciones más importantes tras la aplicación de oxitócicos, situación que no ocurrió en nuestro estudio. Por otro lado, la desventaja principal de la carbetocina sobre el resto de los oxitócicos, su precio,⁵ no tiene repercusión clínica.

Conclusiones

La carbetocina a dosis de 100 µg en bolo, infundida en solución de cloruro de sodio a 0.9 %, es un fármaco seguro para el control de la hemorragia puerperal. Los efectos hemodinámicos posteriores a la aplicación de la carbetocina son mínimos. Con la carbetocina no hubo anomalías electrocardiográficas, por lo que puede considerarse segura para la función miocárdica. Las elevaciones de las enzimas cardíacas no tuvieron repercusión clínica.

Referencias

1. Leung SW, Nq PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113(2):1459-1464. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1804104/>
2. Ross RM, Baker T. Cardiac enzymes in patients undergoing caesarean section. *Can J Anaesth* 1995;42(1):46-50.
3. Mukaddam-Daher S, Jankowski M, Wang D, Menaouar A, Gutkowska J. Regulation of cardiac oxytocin system and natriuretic peptide during rat gestation and postpartum. *J Endocrinol* 2002;175(1):211-216. Disponible en <http://joe.endocrinology-journals.org/content/175/1/211.long>
4. Jankowski M, Danalache B, Wang D, Bhat P, Hajjar F, Marcinkiewicz M, et al. Oxytocin in cardiac ontogeny. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(35):1374-1379. Epub 2004 Aug 17. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC516519/>
5. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(5):707-712. Epub 2009 Feb 20.
6. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(2) 143:150.
7. Peters N. Duvkot JJ. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64(2):129:135.
8. den Hertog CEC, de Groot ANJA, van Dongen PWJ. Historia y uso de los oxitócicos. [Edición española]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;1(4):315-319. Disponible en <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/.../315-319.pdf>
9. Balki M, Ronayne M, Davies S, Fallah S, Kingdom J, Windrim R, et al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):45:50.
10. Carvalho J, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 pt 1):1005-1010.
11. Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing caesarean section. *Br J Anaesth* 2006;98(1):116-119.
12. Gregory AL. Maternal hemodynamics after oxytocin bolus compared with infusion in the third stage of labor: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2007;98(1):116-119.