

¿Resulta realmente eficaz la oxitocina intraumbilical para el alumbramiento de placenta retenida en contra de otros métodos?

Díaz Cuéllar, Pablo ^{1,*}; Zurita Vega, Rocío ¹; Sabat Navas-Parejo, Victoria ¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

* Autor de correspondencia: pablodcuellar@gmail.com

* Fecha de envío: 23/04/2022

* Fecha de aceptación: 04/04/2022

* Fecha de publicación: 31/05/2022

Resumen

La extracción manual de la placenta consiste en una extracción digital en la cual se introduce la mano en el útero, provocando el desprendimiento de la placenta y su salida al exterior. A continuación, se realiza una limpieza de la cavidad uterina. En casos graves de placenta retenida, como placenta percreta, se deberá realizar una extracción parcial o completa del útero. La inyección de oxitocina en la vena umbilical influye directamente sobre la placenta y el miometrio, con el fin de aumentar las contracciones uterinas y, de esta forma, provocar o facilitar la expulsión de la placenta. La carbetocina es una opción novedosa para tratar los casos de retención de placenta. Su uso en la actualidad no está muy extendido, debido a la falta de investigación de esta aplicación del fármaco. Sin embargo, su innovadora variante termoestable podría resultar muy interesante para sustituir a la oxitocina.

Palabras clave: placenta retenida, intraumbilical, oxitocina, carbetocina, extracción manual de la placenta.

1. Introducción

La placenta es un órgano temporal que aparece durante el periodo de embarazo en las mujeres. Este órgano se forma durante el desarrollo embrionario a partir de una serie de células diferenciadas del propio embrión (cuando este se encuentra aún en el periodo de mórula), una población conocida como trofoblasto. Esta población celular invade el corion uterino de la mujer gestante, pasando a denominarse sincitiotrofoblasto. De esta forma, el sincitiotrofoblasto actúa como un anclaje del embrión a la pared uterina que va a desarrollar funciones esenciales para el mismo interviniendo en su nutrición, regulando su crecimiento, metabolismo y actividad endocrina.

Entre las funciones principales de la placenta destaca la capacidad de este órgano para crear una barrera entre la circulación materna y fetal, de tal forma que no se produzca una respuesta inmune en la madre que desembocaría en el rechazo al embrión. Además, la placenta humana debe ser capaz de proporcionar al feto oxígeno, así como todos los

nutrientes que va a necesitar para el desarrollo intrauterino: hidratos de carbono, lípidos, ciertos iones, vitaminas, aminoácidos, agua, etc (1).

Pasados los nueve meses de gestación, llega el momento del parto. En primer lugar, se comienzan a producir una serie de contracciones del miometrio uterino que provocan la dilatación del cuello del útero. Durante cualquier momento del proceso de parto, se produce la rotura del saco amniótico (2).

El siguiente paso tras el parto es el alumbramiento, un término que será utilizado de aquí en adelante y que hace referencia a la expulsión de la placenta al exterior del útero. En un parto fisiológico, el alumbramiento tiene lugar en los 10-45 minutos posteriores al parto, cuando una fuerte contracción favorece esta salida. Debido al alumbramiento se produce un sangrado normal de unos 300 mL, pasando a considerarse un caso de hemorragia post parto cuando se superan los 500 mL (2).

En ocasiones, se puede producir lo que se conoce como placenta retenida, que es una patología que presenta una

considerable morbilidad y mortalidad en las puérperas. Se comienza a considerar un caso de placenta retenida, cuando tras 30-60 min no se ha producido el sangrado característico del alumbramiento. Actualmente, en gran parte de los países desarrollados, esta patología es causa de complicaciones en un 2% de los partos, así como de muerte en un 10% de los casos en zonas rurales (3).

Actualmente, el tratamiento más común para una placenta retenida es su extracción manual bajo anestesia. Durante este procedimiento la mujer está expuesta a riesgos anestésicos, así como al riesgo infeccioso que se deriva de la inserción de una mano en el útero (3).

El objetivo de este artículo es valorar las diferentes opciones que existen en la actualidad para poner solución a los casos de placenta retenida tras el parto, destacando las posibles mejoras que introduce la inyección de oxitocina intraumbilical frente a otros métodos, como pueden ser la extracción manual o la inyección de carbetocina intraumbilical.

2. Extracción Manual de la Placenta

La placenta retenida puede ser una patología espontánea, sin embargo, se ha demostrado que puede ser más frecuentes en mujeres que han sufrido previamente de abortos espontáneos, en embarazos en los que el bebé nace más pequeño de lo que correspondería a su edad gestacional, en madres con una cesárea previa e incluso en embarazos que han utilizado mecanismos de reproducción asistida. Además, las técnicas de reproducción asistida no sólo son un factor de riesgo para provocar placenta retenida, sino que también es más probable que en estos casos se produzcan hemorragias postparto más graves. En los casos citados, en los que se prevé la posibilidad de esta patología, se recomienda transferir a las pacientes a un centro de nivel superior, así como preparar suficientes productos sanguíneos antes de comenzar con la extracción manual de la placenta (4).

En general, en los partos en los que se predecía la placenta adherente, la extracción manual es causa de menos muertes y morbilidad. Sin embargo, en aquellos partos vaginales en los que no había evidencias prenatales de placenta adherente, se confirma que es más probable la muerte e infección de las madres. Como media, es considerablemente mayor la pérdida de sangre en mujeres con extracción manual de placenta que en mujeres que expulsan la placenta sin necesidad de ningún tratamiento o intervención, siendo la media de las primeras de unos 3076 mL de sangre a lo largo de todo el parto, y de las segundas de unos 495 mL. Por lo tanto, sería aconsejable descartar la técnica de extracción manual si no se cuenta con preparados hemostáticos antes de la intervención (5).

Para proceder con la extracción manual, se debe considerar el tipo de placenta retenida a la que se enfrenta el médico, pero esto es complicado ya que con las ecografías no se puede llegar a ver claramente de qué tipo se trata, sino que será un

estudio anatomopatológico de la placenta expulsada el que confirmará las sospechas. Los diferentes tipos pueden ser:

- Placenta accreta: provoca una invasión superficial del trofoblasto del miometrio, representando, según el profesor Andrew D, (6) un riesgo para alrededor de una de cada 440 mujeres embarazadas.
- Placenta increta: caracterizada por una invasión profunda del miometrio por parte de las vellosidades coriónicas de la placenta.
- Placenta percreta: produce una invasión a través del útero hacia la cavidad peritoneal y las vísceras circundantes.

Después de esto, es sencillo darse cuenta de que provocará más complicaciones la extracción de la placenta percreta que la placenta accreta, por esa razón es un factor muy importante a tener en cuenta a la hora de realizar la maniobra de extracción (7).

La placenta se expulsa en la que se conoce como la tercera etapa del parto, que viene después de que la madre de a luz al recién nacido. Puede suceder que la placenta no haya sido expulsada por una fallida contracción uterina o incluso porque haya quedado retenida en el cuello del útero, en cuyo caso, la extracción manual puede ser más sencilla y provocar menos complicaciones.

Esta tercera etapa se caracteriza por tres signos: en primer lugar, un abundante sangrado desde la vagina, a continuación, un alargamiento del cordón umbilical y por último una textura globular al palpar el interior uterino. Si tras 30 minutos sigue sin producirse la expulsión espontánea, se procedería a introducir la mano en la cavidad uterina para desprender la placenta y sacarla al exterior en un proceso conocido como extracción digital (8) En los partos que tienen lugar por cesárea electiva en los que se realiza la extracción manual de la placenta, se realizaría una limpieza uterina que no solo puede disminuir la duración de los loquios, es decir, las secreciones vaginales tras el parto, sino que también facilita una vuelta a la actividad diaria normal (9).

En casos extremos de hemorragia en los que está presente la placenta percreta y en los cuales debe realizarse una intervención de urgencia, se practicará una histerectomía, es decir la extracción quirúrgica desde la parte abdominal tanto de la placenta como del útero. Para ello se debe contar con un equipo especial de cirujanos, así como de preparaciones de concentrados hemostáticos y material necesario para la intervención. Se le administra a la paciente una anestesia general y una vez que se ha ingresado en la cavidad pelviana, se deben comprobar todas las estructuras para asegurarnos de que la placenta no ha llegado a ellas ni las ha invadido. Lo más común es que se produzca una invasión de la vejiga, que será una de las principales estructuras a inspeccionar. Una vez que se ha comprobado toda la zona de la pelvis, se procederá a extirpar el fondo del útero con la masa placentaria; si se detiene la hemorragia, la mujer podrá conservar el cuello uterino, pero frecuentemente en esta zona hay vasos

sanguíneos por lo que se requeriría también de la extracción del cuello del útero. Por último y tras varios pasos previos que escapan del tema de investigación, se vuelve a comprobar la cavidad pelviana y se termina la cirugía. Esta técnica es muy agresiva e invasiva porque la paciente no solo pierde el útero sino también la posibilidad de volver a ser madre, por eso se debe estar muy seguro antes de llevarla a cabo y si se tiene que realizar, que sea porque la placenta ha invadido estructuras cercanas y no haya otra manera de extirparla (10).

3. Oxitocina intraumbilical para la extracción de placenta

3.1. Mecanismo de acción de la oxitocina en el miometrio

La oxitocina encaja con su receptor correspondiente. Este receptor está ligado a una proteína G cuya subunidad α va a ser clave para la activación de la fosfolipasa C. Esta enzima se encargará de la degradación de fosfoinositida-bis-fosfato (PIP2) en inositol-tris-fosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Por una parte, el IP3 va a favorecer la salida de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico de la célula miometrial. Este Ca^{++} , que también puede proceder de la matriz extracelular a través de la Ca^{++} -ATPasa, va a unirse a Calmodulina dependiente de Calcio, lo que provocará la activación de la Kinasa De Cadena Ligera de Miosina (KCLM); y finalmente la contracción. Por otra parte, el DAG va a ser fundamental para la activación de la Proteín Kinasa C (PKC), que es la enzima que va a permitir la activación de la Proteín Kinasa Activada por Mitógeno (PKAM), que da como resultado un aumento de la actividad de la fosfolipasa A2 (PLA2) y la prostaglandina E2 (PGE2), la cual también contribuye a la contracción (11).

3.2. Aspectos clínicos del uso de oxitocina

La oxitocina realiza un doble efecto; por una parte, provoca fuertes contracciones uterinas, y por otra parte, la separación de la placenta. Todo esto lo realiza sin causar efectos secundarios clínicamente graves. Este método no sólo resulta ser interesante por esto, sino que además resulta ser bastante económico (2).

A las pacientes se les suele inocular una solución incolora y sintética de oxitocina que se encuentra en el extracto hipofisiario de mamíferos. Esta posee una vida media de 3 a 5 min y puede administrarse por vía intravenosa, a través de vía intramuscular o por vía intraumbilical. Algunos estudios citan que esta última es la más recomendada, ya que la duración del parto y la sangre perdida de la madre se reducen notablemente (12, 13).

La administración de oxitocina resulta ser bastante eficaz a la hora de reducir el tiempo de parto durante la tercera etapa. Esto conlleva a que la persona pierda menos sangre y que la necesidad de realizar una extracción manual sea menor; siendo un método efectivo para reducir las situaciones que potencialmente serían mortales, como la hemorragia postparto (14, 15).

Algo bastante importante a tener en cuenta es que el volumen inyectado es primordial a la hora de separar la placenta de la pared uterina (13). La dosis que se le debe dar a las pacientes se encuentra algo discutida. Según La Organización Mundial de la Salud (OMS), la administración de 10 UI tras 2 minutos de parto es suficiente para manejar una placenta retenida (12); sin embargo, se ha llegado hasta transmitir que la administración de hasta 100 UI de oxitocina sería lo más adecuado. En general, los médicos rechazan dosis altas de esta hormona, inyectando 5UI en el bolo intravenoso a la madre, ya que podría producir cambios significativos en la presión arterial materna. Sin embargo, este efecto sólo dura 3 minutos y no se observa cuando la mujer se encuentra tumbada. Además, la oxitocina atraviesa lentamente la placenta (a un 8% de la dosis inyectada/h).

Muchos estudios confirman que la administración de una gran cantidad de oxitocina, como 100 UI en 30 mL de suero fisiológico resulta ser bastante eficaz en situaciones de placenta retenida, y sin provocar efectos alarmantes sobre la presión arterial materna (13).

La inyección de oxitocina intraumbilical es un tratamiento sencillo, eficaz, y no invasivo para la gestión activa de la tercera fase del parto (16). Si se llevan a cabo más estudios sobre esto, podría tener influencia sobre protocolos de gestión obstétrica actuales.

4. Carbetocina intraumbilical para la extracción de placenta

Con el objetivo de superar las limitaciones de la oxitocina endógena, se han desarrollado de manera sintética algunos compuestos análogos a esta hormona. El más destacado de ellos ha sido la carbetocina o deamino-1-monocarba-(2-metilrosina)-oxitocina, sintetizada mediante la desaminación del extremo amino y la sustitución del puente disulfuro (SS) entre los residuos de cisteína en posición 1 y 6 por un enlace CH2-S que conecta un grupo funcional del ácido butírico en el extremo amino con la cisteína en posición 5 (17).

La carbetocina es un fármaco uterotónico que se une a los mismos receptores que la oxitocina, provocando una respuesta similar. En la actualidad, la oxitocina es el tratamiento más utilizado para evitar los casos de hemorragia post parto (HPP) ligados a complicaciones por placenta retenida, debido a su mecanismo de acción que resulta en una contracción del miometrio, permitiendo la expulsión de la placenta y evitando el uso de técnicas como la extracción manual de la misma. La carbetocina, como ya se ha mencionado, presenta un funcionamiento similar con una eficacia aún mayor.

Un estudio clínico realizado en el año 2019 demostró la mayor eficacia de la carbetocina frente a la oxitocina, pues las mujeres que fueron tratadas con el primer fármaco presentaron una menor pérdida de sangre, una reducción de

la duración de la tercera etapa del parto, un menor cambio en la concentración de hemoglobina y una menor necesidad de transfusiones sanguíneas, así como del uso de agentes uterotónicos adicionales. Este ensayo fue el primero en comparar estas dos técnicas de tratamiento frente a los casos de placenta retenida, por lo que, aunque sus conclusiones avalan el uso de la carbetocina frente a la oxitocina, estas no pueden aún generalizarse por falta de experimentación sobre el tema (2).

No obstante, la carbetocina presenta un inconveniente notable: su precio, pues este es 20 veces superior al de la oxitocina. Este problema contribuye a dificultar la incorporación de la carbetocina como tratamiento para la placenta retenida. Sin embargo, recientemente se ha creado una versión de la carbetocina que, a diferencia de la oxitocina y la carbetocina convencional, es termoestable. Esto quiere decir que no necesita conservarse en un ambiente frío para conservar sus propiedades. Esto, además de rentabilizar el uso de la carbetocina a pesar de su precio, hace que este agente uterotónico sea ideal para su uso en países de bajo y mediano ingreso (PBMI), en los que la cadena de frío no suele estar disponible (18).

La carbetocina es una opción novedosa para tratar los casos de retención de placenta. Su uso en la actualidad no está muy extendido, debido a la falta de investigación de esta aplicación del fármaco. Sin embargo, su innovadora variante termoestable podría resultar muy interesante para sustituir a la oxitocina.

En general, en los partos en los que se predecía la placenta adherente, la extracción manual es causa de menos muertes y morbilidad. Sin embargo, en aquellos partos vaginales en los que no había evidencias prenatales de placenta adherente, se confirma que es más probable la muerte e infección de las madres. Como media, es considerablemente mayor la pérdida de sangre en mujeres con extracción manual de placenta que en mujeres que expulsan la placenta sin necesidad de ningún tratamiento o intervención, siendo la media de las primeras de unos 3076 mL de sangre a lo largo de todo el parto, y de las segundas de unos 495 mL. Por lo tanto, sería aconsejable descartar la técnica de extracción manual si no se cuenta con preparados hemostáticos antes de la intervención (5).

5. Conclusiones

Aunque en la actualidad las técnicas más extendidas para el tratamiento de los casos de placenta retenida son la inyección de oxitocina y la extracción manual, la utilización de la carbetocina puede suponer un avance interesante en este ámbito.

En el caso de una placenta accreta, en la que la invasión del miometrio es solo superficial, se sigue practicando la extracción manual por no resultar esta muy invasiva ni suponer un gran riesgo para la madre, estando siempre presente la posibilidad de producirse una hemorragia post-

parto. Sin embargo, cada vez es más común el uso de oxitocina para la extracción rápida y segura de cualquier tipo de placenta. La extracción con oxitocina no solo se trata de un mecanismo más seguro, sino que también resulta ser muy económico. Es por esto que es la técnica más elegida.

La carbetocina presenta indicios de ser un posible candidato para sustituir la oxitocina debido a que una nueva versión de este fármaco ha permitido su conservación a diferentes temperaturas (al contrario de la oxitocina, que debe almacenarse a una temperatura fija), característica que puede ser muy ventajosa. Además, un estudio realizado muestra cómo este último método puede ser más efectivo frente a los problemas de la placenta retenida. No obstante, no se puede realizar una afirmación rotunda avalando este procedimiento debido a la escasez de información al respecto.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna

Referencias

1. Morgan-Ortiz F, Morgan-Ruiz FV, Quevedo-Castro E, Báez-Barraza J. Anatomía y fisiología de la placenta y líquido amniótico. 2015;5(4):9.
2. Salem MAA, Saraya YS, Badr MS, Soliman A-ZM. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. Sex Reprod Healthc. 2019;21:21-5.
3. Weeks AD. The retained placenta. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(6):1103-17.
4. Fujita K, Ushida T, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Iitani Y, Matsuo S, et al. Manual removal of the placenta and postpartum hemorrhage: A multicenter retrospective study. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(11):3867-74.
5. Furukawa S, Fujisaki M, Maki Y, Oohashi M, Doi K, Sameshima H. Manual removal of placenta in women having unpredictable adherent placenta. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(1):141-7.
6. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschke K, et al. Accuracy of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Placenta Accreta. Obstet Gynecol. 2006;108(3 Part 1):573-81.
7. Marquette MK, Sarkodie O, Walker AT, Patterson E. Uterine Preservation after Vaginal Delivery with Manual Extraction of Focal Placenta Accreta. Cureus. 2019;11(12):e6353.

8. Hutchison J, Mahdy H, Hutchison J. Stages of Labor. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544290/>
9. Hamza H, Rezk M, Tharwat A, Amgad M, Dawood R. Impact of manual removal of the placenta and intrauterine cleaning during elective cesarean delivery on maternal infectious morbidity and blood loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;0(0):1-5.
10. Perez-Delboy A, Wright J. Surgical management of placenta accreta: to leave or remove the placenta? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(2):163-70.
11. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(6):356-69.
12. Nankali A, Keshavarzi F, Fakheri T, Zare S, Rezaei M, Daeichin S. Effect of intraumbilical vein oxytocin injection on third stage of labor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):57-60.
13. Samanta A, Roy SG, Mistri PK, Mitra A, Pal R, Naskar A, et al. Efficacy of intra-umbilical oxytocin in the management of retained placenta: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):75-82.
14. Nankali A, Keshavarzi F, Fakheri T, Zare S, Rezaei M, Daeichin S. Effect of intraumbilical vein oxytocin injection on third stage of labor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):57-60.
15. Samanta A, Roy SG, Mistri PK, Mitra A, Pal R, Naskar A, et al. Efficacy of intra-umbilical oxytocin in the management of retained placenta: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):75-82.
16. Puri M, Taneja P, Gami N, Rehan HS. Effects of different doses of intraumbilical oxytocin on the third stage of labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;118(3):210-2.
17. Passoni I, Leonzino M, Gigliucci V, Chini B, Busnelli M. Carbetocin is a Functional Selective Gq Agonist That Does Not Promote Oxytocin Receptor Recycling After Inducing β -Arrestin-Independent Internalisation. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(4):n/a.
18. Gallos ID, Coomarasamy A. Carbetocin: Worth the extra expense? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 de noviembre de 2019;61:55-65.

Figuras

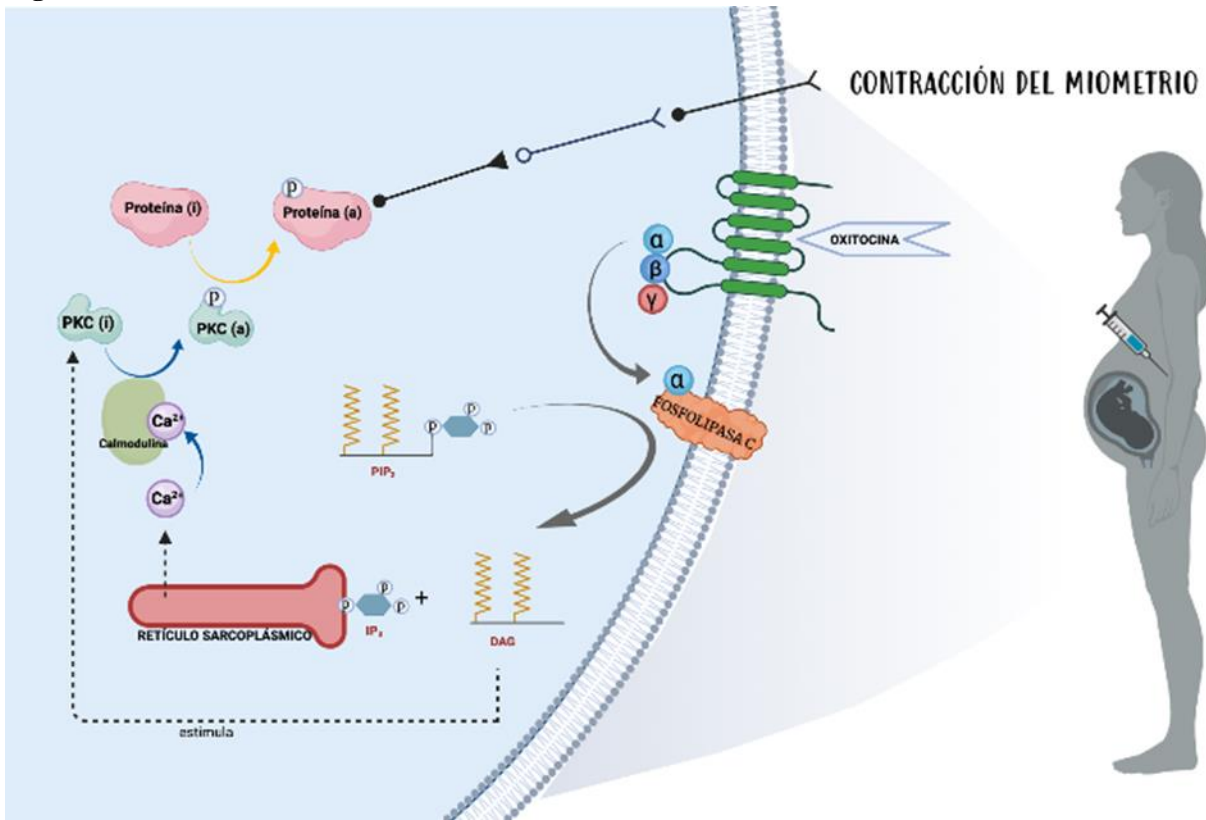


Figura 1. Mecanismo de acción de la oxitocina. Creado con BioRender.

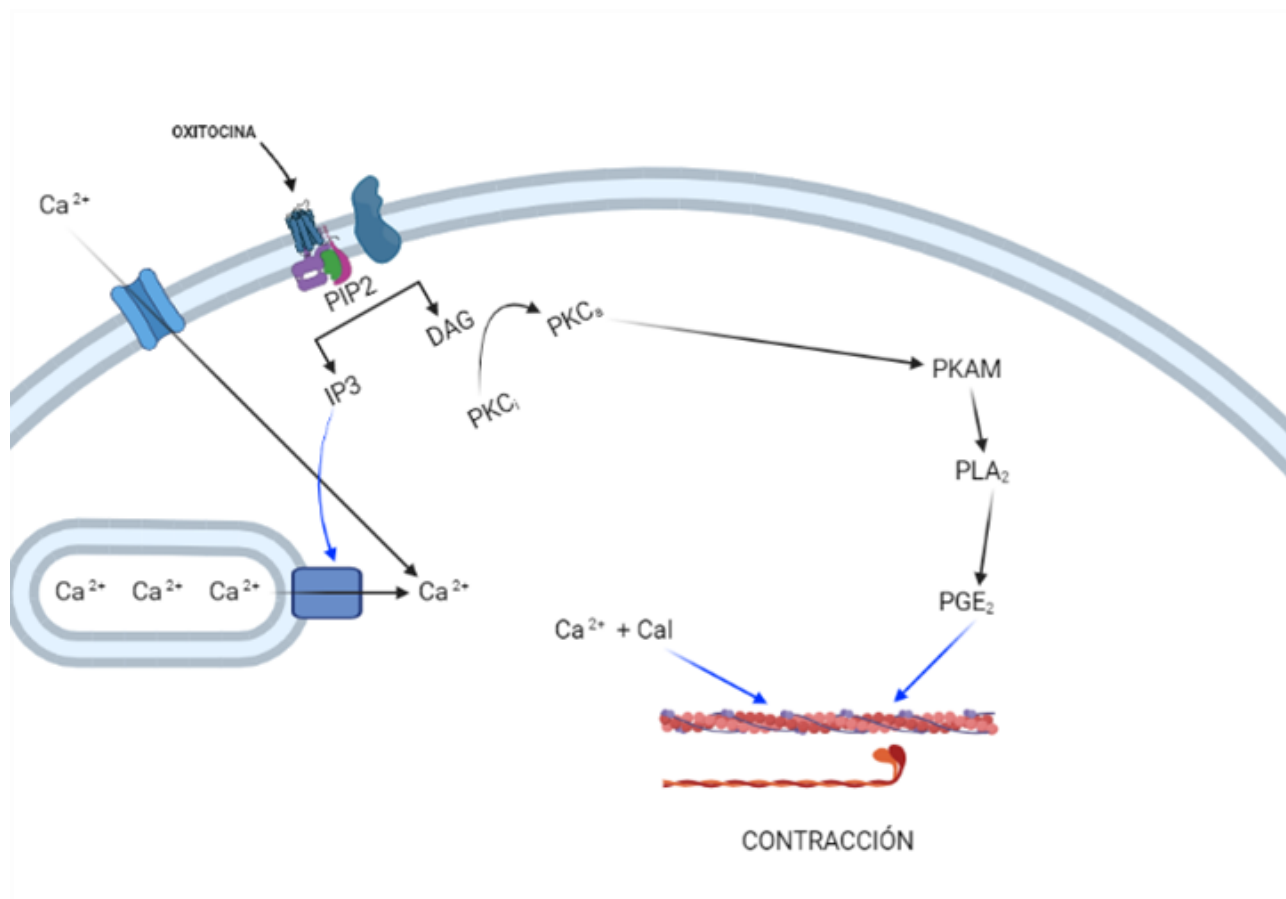


Figura 2. Mecanismo de acción de la oxitocina. Creado con BioRender.

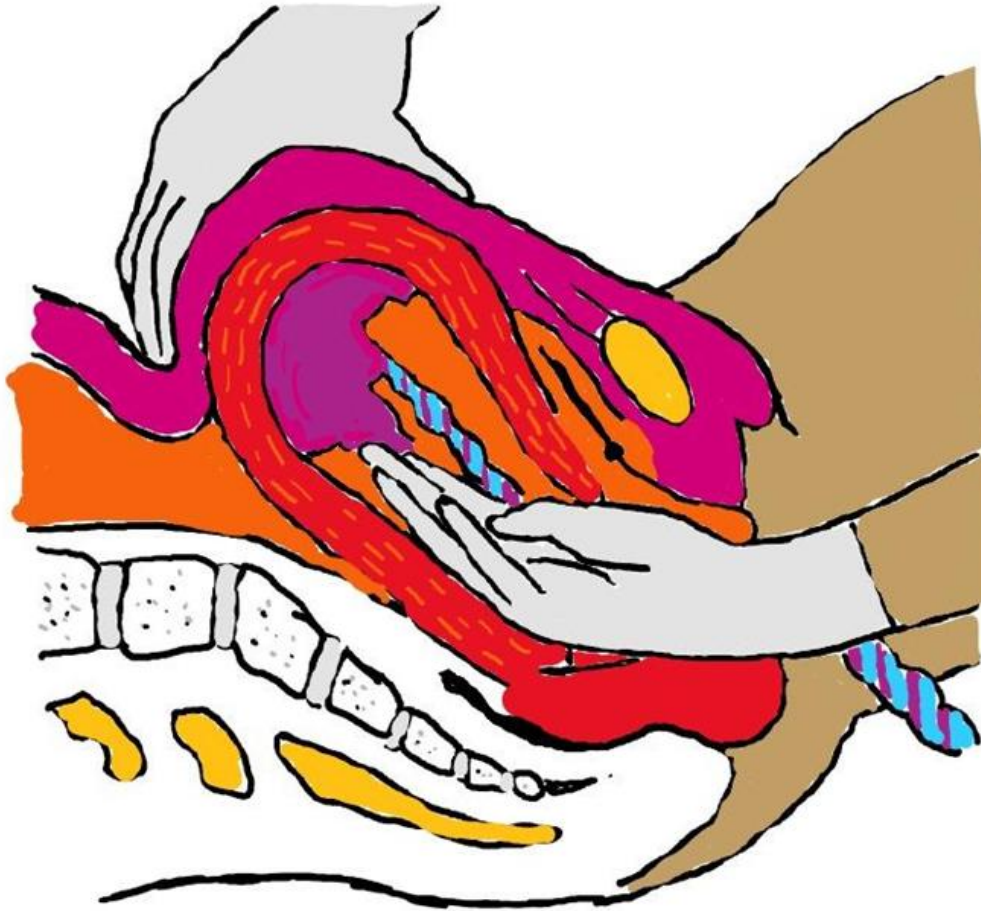


Figura 3. Extracción manual de la placenta. Creación propia.