

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**



**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE CARBETOCINA VS. OXITOCINA EN  
LA PREVENCIÓN DE ATONÍA UTERINA POSPARTO”**

**HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC “LAS AMÉRICAS”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**M.C. ENRIQUE ÁLVAREZ JIMÉNEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**E EN G.O. DOLORES ALMAGUER FLORES**

**REVISORES**

**E EN G.O. JORGE BOLAÑOS BAÑOS  
DR. EN C.S. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDÉS  
DR EN C. S. MARCELINO HERNÁNDEZ VALENCIA**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014.**

## **TÍTULO**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE CARBETOCINA VS. OXITOCINA EN LA  
PREVENCIÓN DE ATONÍA UTERINA POSPARTO”**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por ser el eje y rumbo de mi camino.

A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional, ejemplo de lucha y fuente de mi inspiración.

A mis maestros y compañeros con quienes tuve el privilegio de trabajar durante estos años y que hicieron agradable la especialidad.

## ÍNDICE

Portada	
Título	
Agradecimientos	
Índice	
Resumen	
Resumen en inglés	
1. Marco teórico.....	1
1.1. Antecedentes históricos.....	1
1.2. Definición y diagnóstico.....	2
1.3. Causas y factores predisponentes.....	3
1.4. Categorización de factores de riesgo.....	4
1.5. Prevención.....	5
1.6. Tratamiento.....	6
2. Planteamiento del problema .....	12
3. Justificación .....	14
4. Hipótesis .....	15
4.1. Hipótesis alterna .....	15
4.2. Hipótesis nula .....	15
5. Objetivos .....	16
5.1. Objetivos generales .....	16
5.2. Objetivos específicos .....	16
6. Materiales y métodos .....	17
6.1. Diseño del estudio.....	17
6.2. Operacionalización de variables.....	17
6.3. Universo de trabajo y muestra.....	19
6.4. Instrumento de investigación.....	20
6.5. Desarrollo del proyecto.....	20
6.6. Límite de tiempo y espacio.....	20
6.7. Diseño del análisis.....	20
7. Implicaciones éticas .....	21
8. Resultados .....	22
9. Cuadros y gráficas.....	23
10. Discusión .....	32
11. Conclusiones .....	33
12. Recomendaciones.....	34
13. Bibliografía.....	35
14. Anexos.....	37

## RESUMEN

La Hemorragia posparto se refiere a una pérdida de sangre mayor a 500 mililitros durante o después del tercer periodo del trabajo de parto, con una incidencia de 5 a 8%. La atonía uterina es la principal causa de hemorragia posparto (50% de los casos). Entre las causas que predisponen a atonía uterina, se incluyen: aumento de la distensión uterina, trabajo de parto prolongado, alto número de paridad, inducción o aumento del trabajo de parto con oxitocina y hemorragia obstétrica en embarazos previos. En la prevención se incluye el manejo activo del tercer período de trabajo de parto. Dentro de los medicamentos uterotónicos que se pueden utilizar en éste período, se encuentra la carbetocina y oxitocina.

Se realizó un estudio de tipo observacional, comparativo, prospectivo y aleatorizado, en el Hospital General de Ecatepec “Las Américas”, del 01 de Enero del 2013 hasta el 30 de Junio del 2013 en pacientes con embarazo de término y factores de riesgo para la aparición de atonía uterina a quienes se les atendió por parto vaginal, de manera aleatoria, se realizó manejo activo del tercer periodo de trabajo de parto tras la expulsión del hombro anterior, aplicándose carbetocina 100 µg IM dosis única u oxitocina 10 UI IM dosis única, previo consentimiento informado; se identificaron a 776 pacientes con factores de riesgo para atonía uterina y con criterios establecidos para el estudio. El tiempo promedio durante el cual se logró un adecuado tono uterino se ubicó en el orden de los 3 a 4 minutos para ambos oxitócicos siendo superior la carbetocina con 61.24% en comparación con el 51.77% de la oxitocina, además el efecto tardío del oxitócico fue mayor para la oxitocina con el 29.8% en comparación con el 4.73% de la carbetocina, ambos fármacos presentan un perfil similar de efectos adversos, la incidencia de atonía uterina pese a la administración de uterotónicos fue del 0.9%, siendo mayor para el grupo de oxitocina con el 1.2% de los casos en comparación con el 0.51% del grupo de carbetocina concluyéndose por todo lo anterior, que la eficacia de la carbetocina es superior a la oxitocina para la prevención de atonía uterina postparto.

## **SUMMARY**

Postpartum hemorrhage refers to a blood loss greater than 500 milliliters during or after the third stage of labor, with an incidence of 5-8 %. Uterine atony is the leading cause of postpartum (50 % of cases) bleeding. Among the predisposing causes uterine atony include: increased uterine distention, prolonged labor, large numbers of parity, induction or augmentation of labor with oxytocin and obstetric hemorrhage in previous pregnancies. The active management of third stage of labor is included in prevention. Within uterotonic drugs that can be used in this period is the Carbetocin and oxytocin.

An observational, comparative, prospective, randomized study was undertaken in the General Hospital of Ecatepec "Las Americas ", from January 1, 2013 until June 30, 2013 in patients with term pregnancy and risk factors for onset of uterine atony who were attended by vaginal delivery, at random, active management of the third stage of labor was performed after the anterior shoulder, applying carbetocin 100 mg IM single dose or oxytocin 10 IU IM single dose, informed consent, 776 patients were identified with risk factors for uterine atony and criteria for the study. The average time for which an adequate uterine tone was achieved was at the order of 3-4 minutes for both oxytocic Carbetocin being superior to 61.24 % compared with 51.77 % of oxytocin, also the late effect of oxytocin was greater for oxytocin to 29.8 % compared to 4.73 % of the carbetocin, both drugs have a similar adverse effect profile, the incidence of uterine atony despite administration of uterotonic was 0.9 %, being higher for the group of oxytocin with 1.2 % of cases compared to the 0.51 % group carbetocin concluding all of the above, that the efficiency exceeds carbetocin oxytocin prevention of postpartum uterine atony.

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. Antecedente histórico.

La hemorragia posparto siempre se ha considerado como un problema vigente y de preocupación en la atención materna. No cabe duda, que ésta complicación ha representado a través del tiempo, una de las causas principales de muerte materna, y junto con las infecciones representa un problema de salud que atrae la atención de las instituciones y servicios prestadores de atención materna (1) (2) (3).

“La historia de la obstetricia, es la historia de la civilización misma”. Desde los días bíblicos hasta finales del siglo XVIII, el cuidado de la mujer embarazada se consideraba inferior a la dignidad del médico, y las falsas normas de moral impedían que éste participara en el parto. El médico era llamado únicamente en los casos complicados, y como consecuencia de esto había un gran número de muertes materno-fetales. El parto era vigilado por matronas, mujeres cuyo conocimiento se basaba en la experiencia, y se limitaban a asistir a la parturienta durante su trabajo de parto y atendían al recién nacido durante un pequeño tiempo mientras la recuperación de la mamá sucedía (4) (5).

Éste tipo de práctica permaneció durante muchos años, hasta que el descubrimiento y entendimiento de la mayoría de las enfermedades, así como el aislamiento de sustancias terapéuticas y el desarrollo de la industria farmacéutica crecieron, principalmente durante la segunda mitad del siglo pasado. Así mismo, también fue a finales del siglo pasado, cuando se aclaró el camino en la práctica médica, con el uso de la evidencia para la toma de decisiones en la atención a la salud. En el campo clínico de la medicina, se encontraron medios y caminos para tratar con mayor eficacia a las enfermedades y los diferentes padecimientos de la población. En el campo de la obstetricia podemos mencionar que se han establecido protocolos de manejo durante los diversos períodos del trabajo de parto. Con respecto al tercer período de trabajo, aún en nuestros días existe quién recomienda un manejo expectante, que literalmente significa “no hacer nada” más que esperar el alumbramiento espontáneo, que fue la práctica durante muchos años y que se encuentra reportada en la literatura. Existen maniobras como la de Credé, que se describieron en el pasado y que en la actualidad están en desuso, en la cual se exprime el fondo uterino y se utiliza el mismo como pistón para hacer salir la placenta. Esta maniobra se considera peligrosa debido al aumento en la incidencia de inversión uterina. Otra maniobra descrita en la asistencia del tercer período de trabajo de parto es la maniobra de Brandt-Andrews, que consiste en la tracción controlada del cordón umbilical y la sujeción del fondo uterino por arriba de la sínfisis del pubis hasta el alumbramiento completo. La aparición de los medicamentos uterotónicos también modificó el manejo del tercer período de trabajo de parto, y es ésta intervención la que mayor significado tiene en la prevención de la hemorragia posparto. Entre los medicamentos que se han estudiado para este fin se encuentran la oxitocina y sus análogos, los alcaloides del cornezuelo del centeno, las prostaglandinas y sus análogos sintéticos (1) (2) (4) (5) (6).

## **1.2. Definición y diagnóstico de hemorragia obstétrica.**

Hemorragia posparto se refiere a una pérdida de sangre mayor a 500 mililitros durante o después del tercer periodo del trabajo de parto. Esta definición es engañosa, puesto que se ha observado que la pérdida sanguínea real medida durante partos no complicados, promedia 700 mililitros, y generalmente se subestima, sin embargo, el criterio de una pérdida de 500 mililitros es históricamente aceptado (1) (2).

Las hemorragias más graves se presentan en las primeras 24 horas, pero pueden ocurrir semanas después del parto. La pérdida de sangre durante las primeras 24 horas después del parto se considera hemorragia posparto temprana, mientras que la sangre que se pierde entre las 24 horas y 6 semanas después del parto se considera hemorragia posparto tardía (2).

Otras definiciones de hemorragia obstétrica incluyen a la hemorragia obstétrica masiva (3):

1. Se define como pérdida sanguínea que requiere una transfusión de más de 10 unidades de concentrados globulares en 24 horas.
2. Otra definición se basa en el porcentaje de volumen circulante perdido, siendo éste mayor a 50% en 3 horas, o cuando hay sangrado activo de más de 150 mililitros por minuto.
3. Otra definición más, es la que se considera por arriba de 1500 mililitros.

La incidencia de hemorragia posparto es de 5 a 8%. La importancia de la prevención, identificación de factores de riesgo, identificación temprana y tratamiento, radica en que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad maternas. En el mundo, en general, la hemorragia posparto es la segunda causa de mortalidad materna, después de las infecciones. Por ejemplo, en países desarrollados como en Estados Unidos, es la tercera causa de mortalidad materna, y es la causante directa de cerca de la tercera parte de las mismas. En países menos desarrollados, la hemorragia posparto es la principal causa de muerte materna (3).

Aún si la hemorragia posparto no produce muerte materna, la hipotensión posparto, puede producir necrosis parcial o total de la hipófisis anterior y producir insuficiencia de la misma, situación conocida como síndrome de Sheehan. La hipotensión también puede conducir a insuficiencia renal y a lesiones de otros órganos, como insuficiencia respiratoria aguda y coagulación intravascular diseminada, infertilidad, entre otras. Aunque cualquier mujer puede sufrir hemorragia posparto, las pacientes que ya padecen anemia o enfermedades intercurrentes tienen mayor posibilidad de mostrar un deterioro grave de su padecimiento. Además la anemia y la pérdida excesiva de sangre durante el parto, pueden predisponer a infección puerperal subsecuente. La mayor parte de las transfusiones que se realizan a embarazadas, se practican para reemplazar la sangre que se pierde después del parto. La mayor morbilidad relacionada con la transfusión sanguínea, por ejemplo hepatitis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, reacciones transfusionales, son raras, pero no son insignificantes (2).

### **1.3. Causas y factores predisponentes.**

Entre las causas de hemorragia posparto se encuentra la atonía uterina, laceraciones obstétricas, retención de tejido placentario y defectos de coagulación (2).

La atonía uterina es la principal causa de hemorragia posparto (50% de los casos) presentándose cuando el miometrio no se contrae después de la expulsión de la placenta originando pérdida sanguínea a nivel del lecho placentario. Entre las causas que predisponen a atonía uterina, se incluyen: manipulación excesiva del útero, anestesia general, (principalmente con compuestos halogenados), aumento de la distensión uterina (gemelos o hidramnios), trabajo de parto prolongado, alto número de paridad, miomas uterinos, parto quirúrgico, manipulación intrauterina, inducción o aumento del trabajo de parto con oxitocina, hemorragia obstétrica en embarazos previos, infección uterina, extravasación de sangre al interior del músculo uterino (útero de Couvalaire), y disfunción intrínseca del miometrio (2).

Las laceraciones obstétricas pueden producir hemorragia excesiva y representan cerca del 20% de la hemorragia posparto. Dentro de las causas encontradas existen: parto precipitado o no controlado, o por el parto operatorio de un feto grande. No obstante, pueden producirse después de cualquier parto. La laceración de los vasos sanguíneos situados debajo de la mucosa vaginal produce hematomas donde la hemorragia es oculta y puede ser particularmente peligrosa, ya que llega a pasar inadvertida por varias horas y volverse evidente solo cuando produce estado de choque. Las episiotomías pueden causar hemorragia excesiva cuando afectan várices grandes; cuando la episiotomía es grande, o si hay tardanza entre la episiotomía y el parto, y la reparación de la misma. La ruptura uterina aunque rara, puede producir hemorragia posparto severa con la consecuente morbilidad y mortalidad maternas. En la actualidad cobra mayor importancia esta causa ya que existe mayor incidencia de nacimientos por cesárea y nacimientos por parto vaginal después de cesárea (2).

La retención de tejido placentario y de membranas causa 5 a 10% de los casos de hemorragia posparto. Ésta retención en la cavidad uterina se produce en la placenta acreta, la extracción manual de de la placenta, el tratamiento incorrecto del tercer periodo de trabajo de parto, y placenta accesoria no reconocida (2).

Las coagulopatías en el embarazo, que también producen hemorragia posparto, pueden ser defectos adquiridos que se presentan en varios trastornos obstétricos, entre los que se incluyen: desprendimiento prematuro de la placenta, tromboplastina excesiva por un feto muerto retenido, embolia de líquido amniótico, preeclampsia severa, eclampsia y sepsis. Estas coagulopatías se pueden presentar como disminución de los niveles séricos de fibrinógeno plasmático, trombocitopenia y “coagulación intravascular diseminada”. La transfusión de más de 8 unidades de sangre puede por sí misma, inducir coagulopatías. En la embarazada también se puede presentar la enfermedad de von Willebrand, trombocitopenia auto inmune o leucemia, las cuales pueden causar hemorragia posparto (2).

#### 1.4. Categorización de factores de riesgo.

La prevención de la hemorragia es preferible aun al mejor tratamiento. Todas las pacientes en trabajo de parto se deben evaluar en relación con el riesgo de hemorragia posparto. Los factores de riesgo incluyen (2):

- . Enfermedades de la coagulación.
- . Hemorragia o transfusión de sangre durante el embarazo previo.
- . Anemia durante el trabajo de parto.
- . Grandes multíparas.
- . Gestación múltiple.
- . Feto grande.
- . Hidramnios.
- . Inducción de trabajo de parto con oxitocina.
- . Trabajo de parto prolongado.
- . Trabajo de parto precipitado.
- . Preeclampsia o eclampsia.
- . Parto vaginal después de cesárea.
- . Uso de anestesia general para el nacimiento.
- . Parto operatorio con fórceps medio.

En base a la experiencia con distintos factores de riesgo, los categorizamos según el riesgo elevado o bajo de producir hemorragia. Creemos que esto resulta útil para identificar el grado de riesgo de cada paciente y para individualizar las necesidades de infraestructura para el tratamiento en cada caso.

En este sentido reconocemos:

- Factores de riesgo elevado: Placenta previa localizada sobre cicatriz de cirugía anterior (ej. Cesárea o miomectomía), coagulopatía no controlada (ej. Síndrome de HELLP, embolica de líquido amniótico, hipotonía uterina en embarazos previos).
- Factores de riesgo bajo: parto con fórceps, macrosomía fetal, infecciones vaginales, polihidramnios, embarazo múltiple, trabajo de parto prolongado, corioamnioitis, miomatosis uterina.

Estatificación del riesgo:

Según la identificación de los factores de riesgo, se impone la adopción de medidas iniciales de prevención de acuerdo con el grado de riesgo.

1. Riesgo ausente: atención del parto en condiciones habituales.
2. Riesgo bajo: con un factor de riesgo. Esto casos serán atendidos en centros que garanticen la disponibilidad de recursos necesarios para la atención de una hemorragia obstétrica. Si bien no requieren de la preparación de sangre compatible en quirófano, presencia de cirujano general o vascular en quirófano, etc.) creemos conveniente, que se active una alerta a todos los sectores que pudieran ser requeridos ante la presentación de una hemorragia grave.

3. Riesgo elevado: dos o más factores de riesgo o el diagnóstico de acretismo placentario merece seguir un protocolo especial.

### **1.5. Prevención.**

Parte de la prevención incluye que, en las pacientes en quienes se identifiquen factores de riesgo, se cuente con sangre disponible para casos de emergencia, transfusión de pacientes con anemia severa antes del nacimiento, masaje uterino después del nacimiento del neonato y “manejo activo del tercer período de trabajo de parto” (2).

Karen L. Maughan y colaboradores realizaron un estudio de revisión de la evidencia existente en la prevención de la hemorragia posparto, encontrando dos corrientes, el manejo expectante y el manejo activo del tercer período del trabajo de parto. El manejo expectante consiste en literalmente no hacer nada, esperando el alumbramiento espontáneo. También se le conoce como método fisiológico. Éste se comparó con el “manejo activo del tercer período del trabajo de parto” el cual incluye tres intervenciones (7):

1. La administración de medicamentos que aumentan el tono uterino después del nacimiento del hombro anterior del bebé.
2. Pinzamiento y corte temprano del cordón umbilical.
3. Tracción controlada del cordón umbilical hasta el alumbramiento completo.

Con el manejo activo del tercer período de trabajo de parto, se encontraron los siguientes resultados: disminución del tiempo del tercer período en 9.77 minutos, reducción significativa del riesgo de hemorragia posparto y hemorragia masiva posparto, reducción del riesgo de anemia y de transfusión, y un descenso de la necesidad de medicación uterotónica adicional. El manejo activo del tercer período de trabajo de parto se asocia a náusea y vómito, elevación de la presión arterial. No se encontraron ventajas ni desventajas para el recién nacido. En un estudio se encontró mayor riesgo de extracción manual de la placenta con el manejo activo del tercer período de trabajo de parto. Se encontró que de los tres componentes del manejo activo del tercer período de trabajo de parto, la administración de medicamentos uterotónicos fue el más significativo; se revisó la evidencia de oxitocina contra placebo, oxitocina contra alcaloides del cornezuelo del centeno, alcaloides del cornezuelo del centeno contra carbetocina, oxitocina contra carbetocina y misoprostol encontrando que la administración de oxitocina fue la más eficaz y la de menores complicaciones. La Carbetocina es un análogo sintético de la oxitocina con una vida media 4 a 10 veces mayor que la oxitocina. En un estudio comparativo entre oxitocina 10 unidades intravenosas contra 100 microgramos de carbetocina, no se encontraron diferencias en el número de pacientes que requirieron medicación uterotónica adicional. Se estudió también el mejor momento para la administración de medicación uterotónica encontrando que la administración de oxitocina inmediatamente después del nacimiento del recién nacido no incrementó el riesgo de retención placentaria y fue igual de efectivo en la prevención de la hemorragia posparto que cuando se administró después del alumbramiento. Otro estudio prospectivo doble ciego, reportó que la administración de oxitocina inmediatamente después del nacimiento del hombro anterior redujo el riesgo de hemorragia posparto (7) (8) (9) (10) (11).

Un estudio que apoya lo anterior se realizó por Chong Y.S. y colaboradores donde se analizó la evidencia del manejo activo del tercer período de trabajo de parto para reducir la incidencia de hemorragia posparto, comparado con el manejo expectante. El manejo activo del tercer período de trabajo de parto es superior al manejo expectante en términos de menor pérdida sanguínea, menor incidencia de hemorragia posparto y menor incidencia de otras complicaciones serias (12).

Otras medidas preventivas en la hemorragia posparto consisten en (13):

1. Extracción manual de la placenta. Existen opiniones divididas en cuanto a cuando se debe realizar la extracción manual de la placenta. Si no hay hemorragia, muchos abogarían por la extracción manual de la placenta 30 minutos después del parto del producto.
2. Administración de agentes uterotónicos como oxitocina, alcaloides del cornezuelo del centeno, prostaglandinas, carbetocina.
3. Reparación de laceraciones.
4. Masaje uterino.

## **1.6. Tratamiento.**

Cuando la hemorragia vaginal persiste después del alumbramiento, se debe iniciar el tratamiento. No basta con masaje uterino común. Se deben hacer sin demora, los siguientes pasos (13):

- . Comprimir manualmente el útero.
- . Obtener ayuda.
- . Si no se ha hecho, obtener sangre para tipificación y pruebas cruzadas de compatibilidad.
- . Descartar enfermedades de la coagulación.
- . Iniciar reemplazo de volumen perdido con líquidos o sangre.
- . Explorar cavidad uterina cuidadosamente.
- . Inspeccionar completamente el cérvix y la vagina.
- . Colocar un segundo catéter intravenoso periférico para administración de líquidos o sangre.

Medidas para controlar la hemorragia (13):

1. Exploración manual del útero.
2. Masaje bimanual.
3. Legrado.
4. Administración de uterotónicos.
5. Embolizar vasos pélvicos.

6. Tratamiento quirúrgico: Presión de oclusión de la aorta, ligadura de vasos uterinos, ligadura de arteria hipogástrica, sutura de abrazadera de B-Lynch, histerectomía, reemplazo de sangre.

La hemorragia tardía posparto casi siempre obedece a subinvolución del lecho placentario o retención de restos placentarios. Aunque no es normal que la involución del sitio placentario se retrase en comparación con el resto del músculo uterino, por razones desconocidas, el endometrio adyacente y la decidua basal no se regeneran en la subinvolución del sitio de inserción placentaria. El proceso involutivo de trombosis y hialinización no se ha producido en los vasos sanguíneos adyacentes, de tal forma que puede presentarse hemorragia con traumatismos mínimos u otros estímulos. Aún y cuando se desconoce la causa de la subinvolución, se reconoce como factores posibles, la implantación defectuosa de la placenta, la implantación en un segmento uterino inferior con riego sanguíneo deficiente e infección persistente del sitio de implantación. La compresión uterina y el masaje bimanual, controlan este tipo de sangrado aunque quizá haya que continuar la compresión durante 30 a 45 minutos o más. Los estudios de imagen pueden ayudar a descartar o confirmar la retención de tejido placentario. Si esto se confirma está indicada la realización de Legrado Uterino Instrumentado (2).

La administración de antibióticos de amplio espectro se debe iniciar cuando la reanimación lo permita. La administración de medicamentos que aumentan el tono uterino debe mantenerse por lo menos durante 48 horas (2).

Dentro de los medicamentos uterotónicos que se pueden utilizar en el tercer período de trabajo de parto, para la prevención y tratamiento de la atonía uterina, se encuentra la oxitocina y la carbetocina (14).

Entre otras indicaciones como inducción y conducción de trabajo de parto, la oxitocina está indicada posterior al alumbramiento de la placenta para favorecer la contractilidad uterina y disminuir el riesgo de hemorragia posparto (14).

La oxitocina ejerce una acción selectiva sobre la musculatura lisa del útero debido a que existen receptores uterinos para esta hormona los cuales se incrementan gradualmente durante el curso del embarazo y siendo más numerosos particularmente al final del mismo (15).

Existen numerosos preparados comerciales sintéticos que se comportan en forma idéntica a la oxitocina producida naturalmente y secretada por la hipófisis posterior. El mecanismo de acción mediante el cual produce contracciones uterinas es incrementando las concentraciones del calcio intracelular imitando las contracciones normales y el trabajo de parto espontáneo (14).

La oxitocina estimula las contracciones rítmicas del útero incrementando la frecuencia de las mismas y eleva el tono de la musculatura uterina al estimular el músculo uterino, la oxitocina logra que se incremente la amplitud y duración de las contracciones uterinas favoreciendo a la dilatación y adelgazamiento del cuello uterino (14).

La oxitocina se absorbe rápidamente después de su administración por la vía intravenosa se biotransforma mediante hidrólisis, principalmente en hígado y riñón (14) (15).

La oxitocina tiene una vida media en plasma de 3 a 5 minutos y se une a proteínas plasmáticas en 30% aproximadamente (14).

Después de su administración parenteral, la respuesta uterina sucede a los 3-5 minutos. La duración de acción también depende de la vía de administración por ejemplo por vía nasal dura aproximadamente 20 minutos, por vía intramuscular 2 a 3 horas y por vía intravenosa en una hora aproximadamente (14).

La oxitocina se contraindica en personas con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento (14).

Se puede presentar con el uso de oxitocina reacciones anafilácticas, arritmia cardíaca materna, afibrinogenemia, náuseas, vómito, hipertensión uterina, espasmos y contracción tetánica, ruptura uterina, reacciones psicóticas, convulsiones, hipotensión seguida de hipertensión arterial sobre todo cuando se usan dosis altas intravenosas y posterior a bloqueo epidural. Además de lo anterior, la oxitocina tiene un conocido efecto antidiurético, pudiéndose presentar oliguria, además de intoxicación hídrica cuando se administra en infusión continua (14) (15).

Otro tipo de efectos secundarios es cuando se administran en combinación con otros medicamentos, pudiéndose llegar a presentar hipertensión arterial severa cuando se utiliza 3 a 4 horas posteriores al bloqueo epidural y medicamentos vasoconstrictores. Cuando se utiliza con prostaglandinas se puede potenciar el efecto tónico sobre el miometrio (14).

Hasta el momento no se han demostrado alteraciones en el laboratorio con el uso de oxitocina sintética. No se han realizado estudios sobre mutagénesis, carcinogénesis ni teratogénesis de la oxitocina (14).

Para el control de la hemorragia uterina posparto, por atonía uterina, el fabricante de Oxitopisa, recomienda infusión intravenosa por goteo, de 10 a 40 unidades de oxitocina a 1000 mililitros de solución fisiológica y administrarla a la velocidad dosis respuesta hasta alcanzar el efecto deseado. Por vía intramuscular, pueden administrarse de 5 a 10 unidades de oxitocina 1-2 minutos después del alumbramiento (14).

La carbetocina es un análogo sintético de la oxitocina con acción prolongada y propiedad agonista. Puede ser administrada en dosis única por vía intravenosa inmediatamente después del nacimiento del niño, bajo anestesia epidural o espinal, para la prevención de la atonía uterina y/o hemorragia posparto (14).

La carbetocina se une a los receptores de oxitocina presentes en la musculatura lisa del útero, provocando contracciones rítmicas en el útero, incrementando la frecuencia de contracciones ya existentes y aumentando el tono uterino. La presentación de las contracciones uterinas después de la administración intravenosa e intramuscular fue de 2 minutos (14).

La acción de una sola dosis de carbetocina administrada por vía intravenosa es de alrededor de una hora, lo cual sugiere que la carbetocina puede actuar suficiente tiempo para prevenir la hemorragia posparto en período inmediato. En comparación con la oxitocina, carbetocina induce una respuesta uterina prolongada. La administración de éste medicamento puede favorecer la involución uterina al principio del posparto (14).

La distribución y eliminación de carbetocina en mujeres no embarazadas fue encontrada en 5.5 minutos mas/menos 1.6 minutos y 41 minutos mas/menos 11.9 minutos respectivamente después de la administración de 400 microgramos vía intravenosa indicando una falta de dosis dependencia en éste parámetro. La permanencia en el cuerpo (total y renal) y el volumen de distribución no aparece como dosis dependiente puesto que la concentración máxima y el área bajo la curva muestran cambios proporcionales con el incremento de la dosis (14).

Aproximadamente 0.7% de la dosis de carbetocina es eliminada por vía renal, indicando que la carbetocina como la oxitocina se eliminan principalmente por vías no renales (14).

Estudios realizados en mujeres después del parto vaginal del niño, se realizaron para determinar la dosis de carbetocina requerida para producir una contracción sustancial del útero después del parto. Diecisiete mujeres recibieron una dosis de 8 a 100 microgramos un día o dos después del parto. En total 14 presentaron contracciones tetánicas, solo 3 no respondieron a dosis de 10, 12 y 40 microgramos respectivamente. La acción de la carbetocina es rápida, alrededor de 1.2 minutos mas/menos 0.5 minutos. La duración total de la inyección de carbetocina es alrededor de una hora (14).

Debido a que la acción de la carbetocina no se detiene al discontinuar el medicamento, no debe ser administrada previo a la liberación del infante por ningún motivo. No se debe administrar en pacientes con enfermedad arterial coronaria, ni en niños (14).

La carbetocina no se ha estudiado en pacientes relacionados con cesárea de urgencia, otra anestesia aparte de la espinal o epidural, en pacientes que presentan falla cardiaca, historia de hipertensión conocida, coagulopatías, evidencia de fallas endocrinas o renales (excluyendo diabetes gestacional) (14).

El fabricante recomienda que no debe repetirse la dosis de Lonactene MR en caso de que las pacientes no presenten contracciones uterinas adecuadas después de una dosis, siendo necesario la utilización de otro medicamento uterotónico como oxitocina o ergonovina. En caso de persistir el sangrado, se debe descartar retención de fragmentos placentarios, coagulopatía o laceraciones del tracto genital (14).

La carbetocina se asoció en 10 a 40% de las pacientes con náuseas, dolor, sensación de prurito, vómito, sensación de calor, hipotensión, cefalea y temblor. Los menos frecuentes fueron: dolor de espalda, sabor metálico, dolor de pecho, enfriamiento, taquicardia y ansiedad (14).

No se han reportado interacciones medicamentosas específicas con carbetocina. No se presentan cambios en la química sanguínea ni en análisis urinario con el uso de carbetocina. No se han realizados estudios carcinogénicos, teratogénicos ni de fertilidad, la carbetocina no presentó efectos mutagénicos en las pruebas en bacterias (14).

En la actualidad existen pocos estudios de la carbetocina comparada con oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto. Danserau J, y colaboradores, publicaron un estudio comparativo multicéntrico Canadiense, entre carbetocina y oxitocina en la prevención de la atonía uterina después de cesárea. Se estudiaron 694 pacientes, que se sometieron a cesárea electiva. Las pacientes se dividieron al azar en dos grupos, al de carbetocina y al grupo de infusión de oxitocina. Los resultados se midieron con la proporción de pacientes que requirieron la administración de otro uterotónico adicional por atonía uterina. La tasa total de intervenciones fue de 7.4%. La intervención posterior, fue más frecuente 2.03 veces en el grupo de la oxitocina que en el grupo de la carbetocina, (32 de 318 contra 15 de 317 respectivamente) (16).

Boucher M y colaboradores realizaron un estudio prospectivo doble ciego y aleatorizado en mujeres embarazadas que fueron sometidas a cesárea. Se compararon la inyección intravenosa de 100 microgramos de carbetocina con una infusión de oxitocina de 16 horas. Se encontraron los siguientes resultados: el uso de 100 microgramos de carbetocina intravenosa fue tan efectiva como la infusión de oxitocina en el control de las pérdidas sanguíneas posterior a cesárea. Las pérdidas de sangre después de la administración de carbetocina fueron 29 mililitros menores que las pérdidas en el grupo de la oxitocina, después del alumbramiento. Solo dos pacientes del grupo de la oxitocina, tuvieron pérdidas 41 mililitros menores que en el grupo de la carbetocina. El porcentaje de pacientes con pérdidas menores de 200 mililitros fue mayor en el grupo de la carbetocina (79%) comparado con (53%) del grupo de la oxitocina. La carbetocina indujo involución uterina posparto en forma más temprana. No hubo diferencia en el tono uterino. Hubo tres intervenciones con uterotónicos adicionales en tres pacientes, debido a atonía uterina persistente. Los tres casos fueron del grupo de la oxitocina (17).

Boucher M y colaboradores los mismos autores del estudio anterior, realizaron un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado, comparando a la carbetocina y a la oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto después de parto vaginal, utilizaron dosis de 100 microgramos administrados en forma intramuscular contra 10 U de oxitocina administrados en forma intravenosa en infusión en 2 horas. El estudio se realizó en 2 centros hospitalarios y se incluyeron 160 mujeres con 1 factor de riesgo para hemorragia posparto. Se encontraron los siguientes resultados: no hubo diferencia en las pacientes de ambos grupos que requirieron medicación uterotónica adicional. Sin embargo, en el grupo de la carbetocina 36 de 83 mujeres (43.4%) requirieron masaje uterino, en comparación con 48 de 77 pacientes (62.3%) en el grupo de la oxitocina. Se requirió intervención adicional con medicamentos uterotónicos en 37 pacientes (44.6%) del grupo de carbetocina en comparación a 49 pacientes (63.6%) del grupo de la oxitocina. No hubo diferencia en la hemoglobina y el hematocrito entre los dos grupos (18).

Van Dongen PW y colaboradores, realizaron un estudio para determinar la dosis máxima de carbetocina tolerada, cuando se administró inmediatamente después del parto del recién

nacido a término. La carbetocina se administró por vía intramuscular inmediatamente después del nacimiento de los niños en 45 mujeres saludables. Fueron determinados varios grupos con dosis de carbetocina diferentes: 15, 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 microgramos de carbetocina, y se encontraron los siguientes resultados que a continuación se describen: tres pacientes con aumento o disminución de la presión arterial. Dolor abdominal importante ninguna paciente, vómito, ninguna paciente, 4 casos de retención de placenta. Ocurrieron 7 eventos adversos: 6 casos de pérdidas de sangre mayores a 1000 mililitros. 4 casos de remoción manual de la placenta, 5 casos de la administración de oxitócicos en forma adicional y 5 casos de transfusión sanguínea (19).

Lewung SW, y colaboradores estudiaron la efectividad de la Syntometrina MR, comparada con la carbetocina, la Syntometrina MR es un medicamento compuesto por 5 unidades de oxitocina y 0.5 miligramos de ergometrina. Se estudiaron 329 pacientes las cuales se distribuyeron al azar entre los grupos de Syntometrina MR y carbetocina. El medicamento se administró al final del segundo período de trabajo de parto. La efectividad como uterotónico se comprobó con la medición de la hemoglobina 48 horas posteriores al parto. Los resultados del estudio demostraron que no hubo diferencia en la concentración de la hemoglobina a los dos días entre ambos grupos, la incidencia de inyecciones de oxitocina adicional por hemorragia posparto y retención de placenta posparto fue similar. El uso de carbetocina estuvo asociado con una menor incidencia de efectos colaterales como náusea, vómito, hipertensión, pero mayor incidencia de taquicardia. La conclusión a la que llegaron los autores fue que la carbetocina intramuscular es tan efectiva como la Syntometrina MR intramuscular en la prevención primaria de hemorragia posparto (20).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Este grave problema de salud pública tiene, además, otra connotación básica que es importante tomar en cuenta, por ejemplo, el hecho de que la razón de mortalidad materna (65.2 por cien mil en México durante el año 2003) sea un indicador básico y muy sensible del desarrollo de un país. De hecho este indicador es utilizado incluso para medir algunos de los compromisos mundiales firmados en torno a los esfuerzos por el desarrollo, como las multicitadas Metas del Milenio. A este respecto, tenemos que decir que si continuamos con la velocidad de disminución de la mortalidad materna que hoy tenemos en México, será difícil cumplir con nuestros compromisos internacionales, ya que nuestro país se comprometió a disminuir la razón de mortalidad materna en 75% con respecto a la registrada en el año 1990. Es decir, que debemos pasar de una razón de 89 defunciones por 100 mil, hasta una de 22.3 por 100 mil, que, suponiendo una fecundidad constante, implicaría disminuir 896 muertes maternas entre 2003 y 2015.

Como muchos otros problemas de inequidad en México, la mortalidad materna está marcada por varias características que vale la pena mencionar, la primera causa de muerte materna en nuestro país son los trastornos hipertensivos del embarazo, seguida de los problemas de hemorragia obstétrica. Por otra parte, la mayor parte (más del 60%) de las defunciones maternas ocurrieron en mujeres que no tenían ningún tipo de derechohabencia. Estas características de un problema de salud pública se convierten frecuentemente en “leyendas”. Por ejemplo, se dice que la muerte materna es un problema más sociocultural y económico que propiamente médico, agregando que mueren más aquellas mujeres que no tienen acceso a los servicios de salud. Sin embargo, hoy estamos presenciando un fenómeno particular: más del 75% de las defunciones maternas acaecidas ocurrieron en unidades médicas, tanto públicas como privadas, y un 90% de estas defunciones, ocurridas en 2003 tuvieron alguna consulta prenatal.

La gran mayoría de las mujeres que murieron en el año 2003 tuvieron, en gran parte, algún contacto con los servicios de salud públicos y, sin embargo, perdieron la vida en el proceso de dar vida, por lo que debemos reflexionar seriamente sobre la calidad de estos servicios.

Con el presente estudio pretendemos realizar un aporte sobre el manejo de la hemorragia obstétrica, desde determinar el comportamiento con el uso estándar de carbetocina como medicamento en uso para mujeres con factores de riesgo, siendo la finalidad su uso preventivo.

Haciendo el presente trabajo y con las ventajas de contar con los medicamentos dentro del cuadro básico del hospital, podríamos disminuir la morbi mortalidad de las pacientes, y si bien es un hecho que la carbetocina tiene un costo más elevado que la oxitocina, los beneficios se pueden ver reflejados en una disminución de complicaciones maternas, días de estancia intrahospitalaria y uso de medicamentos.

Consideramos viable la realización de este estudio al entender las características del Hospital General de Ecatepec “Las Américas”, siendo un centro de segundo nivel que

cuenta con gran volumen de pacientes y los recursos disponibles ante cualquier complejidad que se pudiera presentar durante la realización del mismo.

Tenemos la convicción de lograr una disminución de atonía uterina y como consecuencia de hemorragia obstétrica y muerte materna.

En base a lo anterior consideramos la importancia de nuestro estudio.

¿Cuál es la eficacia de la carbetocina en comparación con la oxitocina en la prevención de la atonía uterina?

### 3. JUSTIFICACION.

La hemorragia posparto es un problema de salud pública que repercute directamente en la sociedad debido a su alto índice de morbilidad y mortalidad maternas. La hemorragia posparto se debe principalmente a atonía uterina hasta en un 50% de los casos, lo cual representa un punto de consideración en la atención materna durante el parto, para lo cual se han establecido protocolos los cuales han demostrado su efectividad en la prevención de la hemorragia posparto como lo es el “manejo activo del tercer período de trabajo de parto” constituido por tres aspectos: uso preventivo de medicamentos que aumentan el tono uterino posterior al nacimiento del producto, pinzamiento y corte tempranos del cordón umbilical y la tracción controlada del mismo hasta el alumbramiento completos. De estos tres aspectos, el uso de medicamentos que aumentan el tono uterino como lo son: oxitocina, carbetocina, alcaloides del cornezuelo del centeno y prostaglandinas, es el punto de mayor impacto y que mayor beneficio tienen en la prevención de la hemorragia posparto. Hasta el momento el uso de oxitocina es el más utilizado, más estudiado, más conocido. Sin embargo, se han usado otro tipo de medicamentos, entre ellos, la carbetocina, que por sus características farmacológicas, presenta ventajas: administración de dosis única, mayor biodisponibilidad, mayor duración en circulación y por lo tanto mayor duración del efecto tónico y con mejor eficacia en la prevención de hemorragia posparto, se presenta como un medicamento que se puede convertir en el de primera elección en la prevención de la hemorragia posparto debido a atonía uterina.

Estudios previos demuestran que la carbetocina es más eficaz para mantener un tono uterino efectivo, disminuyendo la cantidad de pérdidas sanguíneas y por lo tanto la necesidad de transfusiones sanguíneas posteriores, disminuyendo la necesidad del uso de medicación uterotónica adicional con la ventaja de aplicarse en única dosis, sin la necesidad de mantener una infusión continua de oxitocina por 8 a 16 horas. Lo anterior pudiera representar un ahorro en costos a corto y largo plazo, podría evitar la morbilidad relacionada con la hipovolemia como lo es el síndrome de Sheehan, disminuir la incidencia de infecciones puerperales, disminuir la incidencia de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada, y finalmente, disminuir la mortalidad materna debida a hemorragia posparto, lo cuál, además de ser un problema de salud pública, representa una verdadera tragedia para las familias que lo sufren y para los servicios que proporcionan cuidado a estas pacientes incluyendo su personal.

El siguiente estudio, además de proporcionar evidencia científica acerca de la eficacia de la carbetocina y la oxitocina en la prevención de la atonía uterina posparto, proporcionará beneficio a la población así como a los médicos encargados de la atención materna y a las autoridades hospitalaria y de salud en el estado, ya que se podrá establecer la diferencia de un medicamento y otro en el manejo activo del tercer período de trabajo de parto, así como el beneficio y desventajas del empleo de uno u otro.

## **4. HIPÓTESIS.**

### **4.1. Hipótesis alterna.**

El uso de carbetocina previene con mayor eficacia la atonía uterina en comparación con oxitocina.

### **4.2. Hipótesis nula.**

El uso de carbetocina no previene con mayor eficacia la atonía uterina en comparación con oxitocina.

## **5. OBJETIVOS.**

### **5.1. Objetivos generales.**

Determinar si la carbetocina comparada con la oxitocina es más eficaz en la prevención de la atonía uterina.

### **5.2. Objetivos específicos.**

- Identificar la incidencia de atonía uterina en base a los factores de riesgo.
- Identificar la frecuencia de atonía uterina con el uso de carbetocina en embarazos de término con factores de riesgo.
- Identificar la frecuencia de atonía uterina con el uso de oxitocina en embarazos de término con factores de riesgo.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 6.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio de tipo observacional, comparativo, prospectivo y aleatorizado, en el Hospital General de Ecatepec “Las Américas”, del 01 de Enero del 2013 hasta el 30 de Junio del 2013.

### 6.2. Operacionalización de variables.

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>				
Oxitócicos	Sustancia que produce la contracción del músculo uterino.	Carbetocina Oxitocina	Cualitativa nominal	1. Carbetocina 2. Oxitocina
Edad.	Años cumplidos al momento del estudio	Edad en años	Cuantitativa discreta	1. < 19 años 2. 19-35 años 3. >35 años
Edad gestacional.	Semanas de embarazo cumplidas al momento del estudio.	Semanas	Cuantitativa continua	1. 38 SDG 2. 39 SDG 3. 40 SDG 4. 41 SDG
Paridad.	Número de embarazos con un alumbramiento o más allá de la semana 20 o con un infante de peso mayor a 500 g.	Número de partos.	Cuantitativa discreta	1. 1 parto 2. 2 – 4 partos 3. >4 partos
Factores de riesgo.	Antecedente de la paciente que propician	1. Más de 4 partos. 2. Gestación múltiple.	Cualitativa nominal	1. Más de 4 partos. 2. Gestación múltiple.

	la aparición de atonía uterina	3. RN mayor a 4000 gr. 4. Polihidramnios. 5. Trabajo de parto distócico. 6. Uso de fórceps. 7. Inducción de trabajo de parto. 8. Parto vaginal después de cesárea. 9. Trabajo de parto precipitado. 10. Trabajo de parto prolongado. 11. Antecedente de hemorragia posparto en embarazos anteriores		3. RN mayor a 4000 gr. 4. Polihidramnios. 5. Trabajo de parto distócico. 6. Uso de fórceps. 7. Inducción de trabajo de parto. 8. Parto vaginal después de cesárea. 9. Trabajo de parto precipitado. 10. Trabajo de parto prolongado. 11. Antecedente de hemorragia posparto en embarazos anteriores
<b>Variables dependientes</b>				
Tiempo en que se logra adecuado tono uterino.	Intervalo entre la administración del uterotónico y la aparición del tono uterino.	Minutos	Cuantitativo discreto	1. 1-2 minutos 2. 2-4 minutos 3. >4 minutos
Efectos secundarios de la carbetocina	Signo o síntoma que aparece como consecuencia y con la administración de carbetocina	Efectos secundarios	Cualitativa nominal	1. Náusea. 2. Vómito. 3. Dolor abdominal. 4. Prurito. 5. Sensación de calor. 6. Hipotensión arterial. 7. Cefalea. 8. Dolor lumbar. 9. Sabor metálico. 10. Dolor torácico. 11. Escalofríos. 12. Taquicardia. 13. Ansiedad. 14. Ninguno.

Efecto secundario de la oxitocina	Signo o síntoma que aparece como consecuencia y con la administración de oxitocina.	Efectos secundarios	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náusea.</li> <li>2. Vómito.</li> <li>3. Dolor abdominal.</li> <li>4. Prurito.</li> <li>5. Sensación de calor.</li> <li>6. Hipotensión arterial.</li> <li>7. Cefalea.</li> <li>8. Dolor lumbar.</li> <li>9. Sabor metálico.</li> <li>10. Dolor torácico.</li> <li>11. Escalofríos.</li> <li>12. Taquicardia.</li> <li>13. Ansiedad.</li> <li>14. Ninguno.</li> </ol>
-----------------------------------	---	---------------------	---------------------	---

### 6.3. Universo de trabajo y muestra

El universo de estudio fueron pacientes con embarazo de término y factores de riesgo para la aparición de atonía uterina a quienes se les atendió por parto vaginal, y que acudieron al servicio de Ginecoobstetricia.

#### Criterios de inclusión.

- Pacientes a quienes se les atendió el parto vaginal con embarazo de término al momento del ingreso al hospital y con alguno de los siguientes factores de riesgo para atonía uterina: Más de 4 partos, gestación múltiple, RN mayor a 4000 gr., polihidramnios, trabajo de parto distócico, uso de fórceps, inducción de trabajo de parto, trabajo de parto prolongado, trabajo de parto precipitado, parto vaginal después de cesárea, antecedente de hemorragia posparto en embarazos anteriores.
- Pacientes en el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2013 hasta el 30 de Junio de 2013.
- Aceptación por escrito de participación en el estudio.

#### Criterios de exclusión.

- Pacientes con cualquier enfermedad concomitante.
- Pacientes sin los factores de riesgo antes mencionados.
- Pacientes que no contaron con consentimiento informado.

### **Criterios de eliminación.**

- Reacciones de medicamentos.
- Pacientes en las que se les administró otro medicamento diferente a carbetocina u oxitocina para la prevención de la atonía uterina.
- Fallecimiento de la paciente.

### **6.4. Instrumentos de investigación.**

La hoja de recolección de datos que se utilizó en esta tesis se realizó acorde a las variables que se buscaron, la cual consta de tres partes, la primera, oxiótico utilizado y tiempo de efecto, segunda, ficha de identificación con los datos generales de la paciente, y tercera factores de riesgo y efectos secundarios. (Anexo 2)

### **6.5. Desarrollo del proyecto.**

Al ingreso de la paciente al área de tococirugía y tras realizar la historia clínica, se identificaron pacientes con factores de riesgo, ahí se completo el consentimiento informado y el llenado de los datos, y de manera aleatoria, se realizó manejo activo del tercer periodo de trabajo de parto tras la expulsión del hombro anterior, aplicándose carbetocina 100 µg IM dosis única u oxitocina 10 UI IM dosis única; finalmente se recabaron los resultados los cuales fueron analizados por el tesista y tutores.

### **6.6. Límite de tiempo y espacio.**

La presente tesis se realizó en el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2013 hasta el 30 de Junio de 2013 en el área de toco cirugía, contando con la autorización por escrito de la dirección del hospital y la jefatura de Ginecología y Obstetricia del hospital.

La recolección de datos y el análisis estadístico se realizó en las áreas de enseñanza y jefatura de Ginecología y Obstetricia en los meses de agosto y septiembre de 2013.

### **6.7. Diseño del análisis.**

Se recabo la información en la hoja de recolección de datos, las cuales se obtuvieron de expedientes clínicos y libretas de datos de la unidad de tococirugía.

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis de resultados, conclusiones y recomendaciones.

Se expusieron resultados en cuadros y gráficas.

## **7. IMPLICACIONES ÉTICAS.**

La Asociación Médica Mundial (AMM) promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica.

En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona.

La Norma Oficial Mexicana 004 del expediente clínico menciona que para efectos de manejo de información, se deberá tomar en cuenta lo siguiente:

Los datos personales contenidos en el expediente clínico, que posibiliten la identificación del paciente, en términos de los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, no deberán ser divulgados o dados a conocer.

Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado.

En base a lo anterior, para la realización de esta tesis, consideramos la necesidad ética del consentimiento informado, el cual fue explicado en el área de tococirugía, con firma de la paciente y en caso de ser menor de edad por un familiar directo y de un testigo. (anexo 1)

En este estudio no se sometió a la paciente a un riesgo adicional a la patología de base.

La información se manejó con alta confidencialidad, resguardando datos personales y toda información directa del expediente clínico de cada paciente.

## 8. RESULTADOS.

La muestra del presente estudio contó con 776 expedientes de pacientes las cuales se dividieron por partes iguales para la administración de carbetocina y oxitocina quedando 2 grupos de 388 pacientes.

El grupo de edad predominante se ubicó entre los 19 a 35 años con un porcentaje del 71.9%, siendo el segundo grupo en frecuencia el de mayores de 35 años con un 17.9%, quedando como grupo minoritario el de menores de 19 años con un 10.2%. (Cuadro y gráfica 1)

La edad gestacional analizada en los expedientes de pacientes con embarazos de término, presentó valores semejantes, siendo en orden decreciente, correspondientes al 34.3% para embarazos de 38 semanas de gestación (SDG), 26.4% en embarazos con 40 SDG, 21.1% en embarazos de 39 SDG y 18.2% en embarazos de 41 semanas. (Cuadro y gráfica 2)

Según el número de partos en los expedientes de cada paciente, se dividió en 3 grupos para determinar las pacientes con 1 parto, con 2 a 4 y las pacientes multíparas, siendo del 21.9%, 44.2% y 33.9% respectivamente. (Cuadro y gráfica 3)

Dentro de los factores de riesgo identificados en los expedientes de las pacientes del estudio, caben resaltar la presencia de más de 4 partos con una frecuencia de 263 pacientes correspondientes al 33.9%, la inducción de trabajo de parto con una frecuencia de 198 pacientes y el trabajo de parto prolongado con una frecuencia de 182 pacientes y un porcentaje del 23.5%. (Cuadro y gráfica 4)

El tiempo en que se logró un adecuado tono uterino se midió en minutos, y se observó que para la carbetocina el 61.24% se encontró en el rango de los 3-4 minutos, que de igual forma prevaleció para la oxitocina solo que en el 51.77%. (Cuadro y gráfica 5)

Los efectos secundarios presentados tras la administración de carbetocina, se presentaron solo en el 26.63% en los expedientes de las pacientes, siendo las más frecuentes la náusea con una frecuencia de 38 pacientes que corresponde al 11.24%, escalofríos con 31 pacientes y 9.17%, y la sensación de calor con frecuencia de 12 pacientes y porcentaje del 3.55%. En cuanto a los efectos secundarios por la oxitocina se observó una incidencia del 30.48% siendo los más representativos en orden de frecuencia la náusea con el 19.82%, los escalofríos con el 25% y la sensación de calor con el 1.18%. (Cuadro y gráfica 6)

La incidencia y porcentaje de atonía uterina presentada tras la administración de los oxitócicos en estudio fue del 0.9% de la población estudiada, siendo mayor para el grupo de oxitocina con el 1.2% de los casos en comparación con el 0.51% del grupo de carbetocina. (Cuadro y gráfica 7)

## 9. CUADROS Y GRÁFICAS.

**Tabla no. 1**

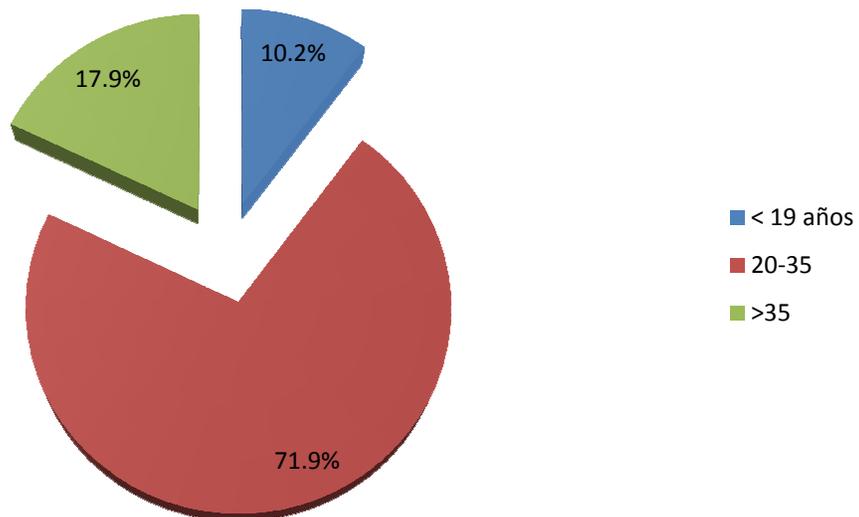
**Distribución por grupo de edad de las pacientes estudiadas con factores de riesgo para atonía uterina en frecuencia y porcentaje.  
HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	Frecuencia	Porcentaje
< 19 años	79	10.2
19 - 35 años	558	71.9
> 35 años	139	17.9
Total	776	100.0

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 1**

**Distribución por grupo de edad de las pacientes estudiadas con factores de riesgo para atonía uterina en porcentaje.  
HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



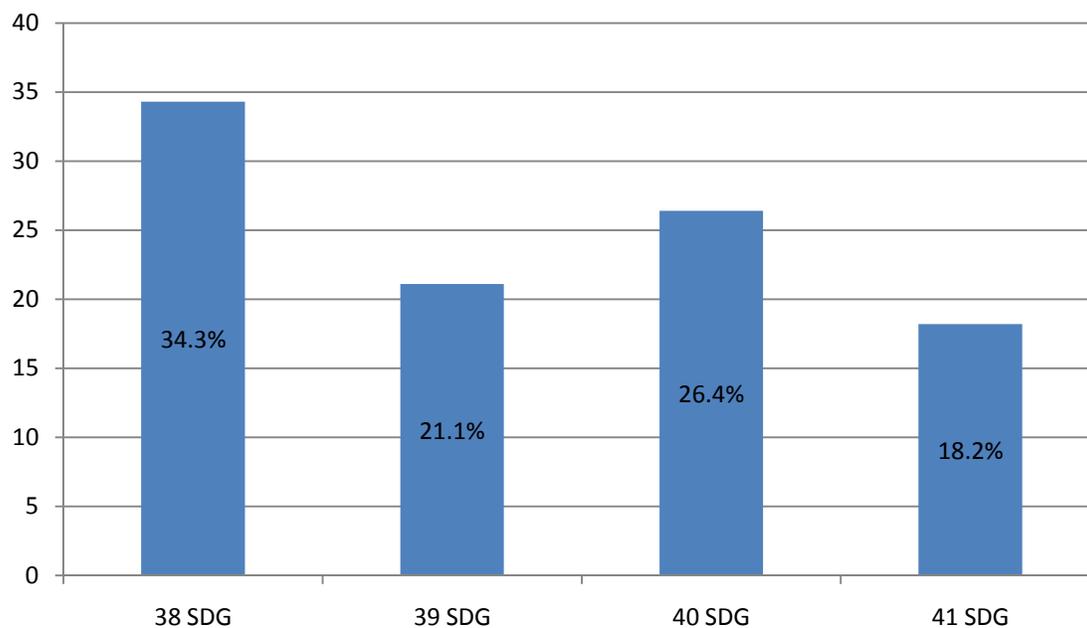
**Fuente: Tabla no. 1**

**Tabla no. 2**  
**Edad gestacional de las pacientes estudiadas con factores de riesgo para atonía**  
**uterina en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
38 SDG	266	34.3	34.3
39 SDG	164	21.1	55.4
40 SDG	205	26.4	81.8
41 SDG	141	18.2	100.0
Total	776	100.0	

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 2**  
**Edad gestacional de las pacientes estudiadas con factores de riesgo para atonía**  
**uterina en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



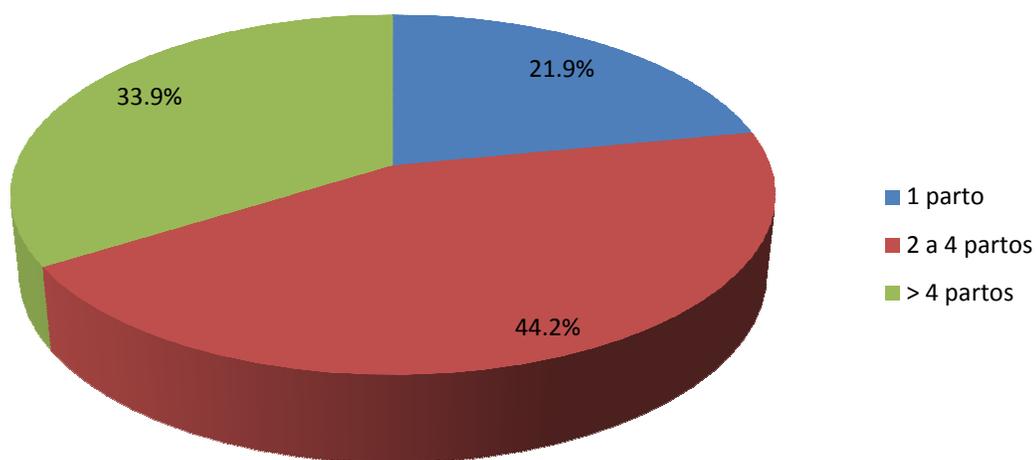
**Fuente: Tabla no. 2**

**Tabla no. 3**  
**Antecedentes gestacionales de las pacientes estudiadas con factores de riesgo para atonía uterina en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 parto	170	21.9	21.9
2 - 4 partos	343	44.2	66.1
> 4 partos	263	33.9	100.0
Total	776	100.0	

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 3**  
**Antecedentes gestacionales de las pacientes estudiadas con factores de riesgo para atonía uterina en porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



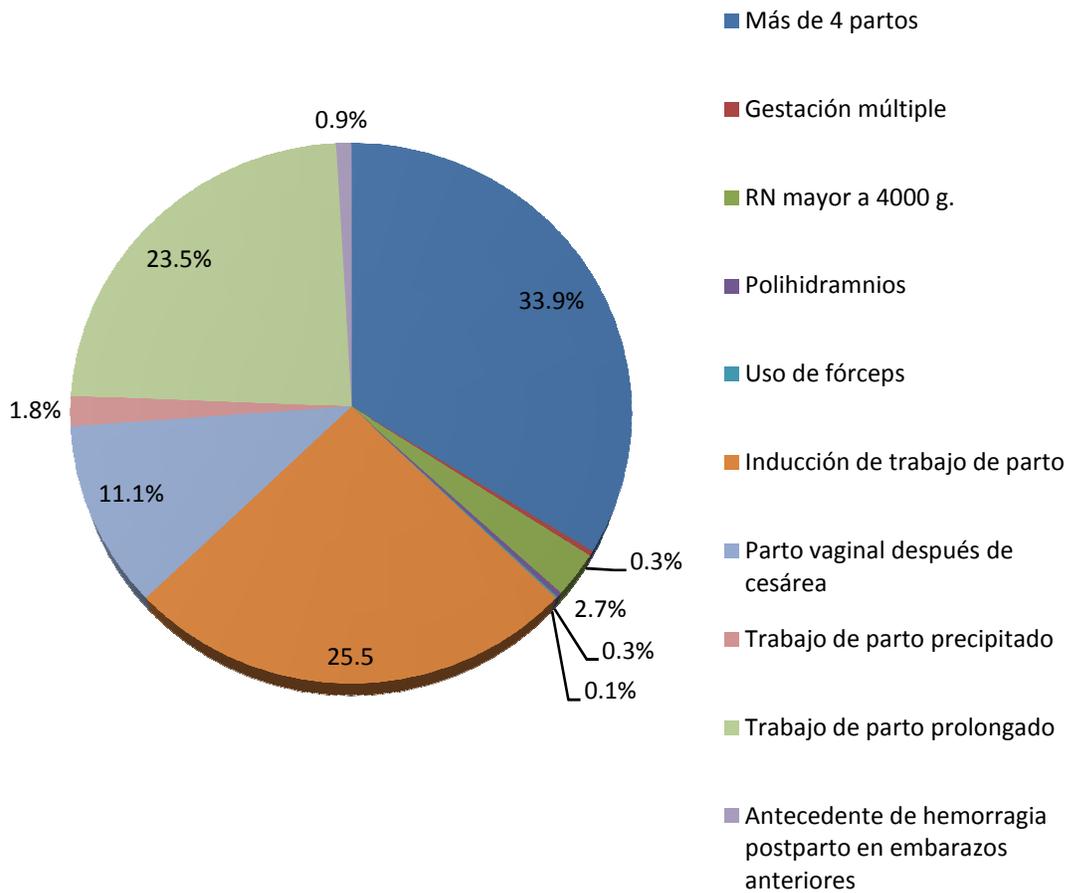
**Fuente: Tabla no. 3**

**Tabla no. 4**  
**Factores de riesgo de las pacientes estudiadas para atonía uterina en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Más de 4 partos	263	33.9	33.9
Gestación múltiple	2	.3	34.1
RN mayor a 4000 g	21	2.7	36.9
Polihidramnios	2	.3	37.1
Uso de fórceps	1	.1	37.2
Inducción de trabajo de parto	198	25.5	62.8
Parto vaginal después de cesárea	86	11.1	73.8
Trabajo de parto precipitado	14	1.8	75.6
Trabajo de parto prolongado	182	23.5	99.1
Antecedente de hemorragia posparto en embarazos anteriores	7	.9	100.0
Total	776	100.0	

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 4**  
**Factores de riesgo de las pacientes estudiadas para atonía uterina en porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



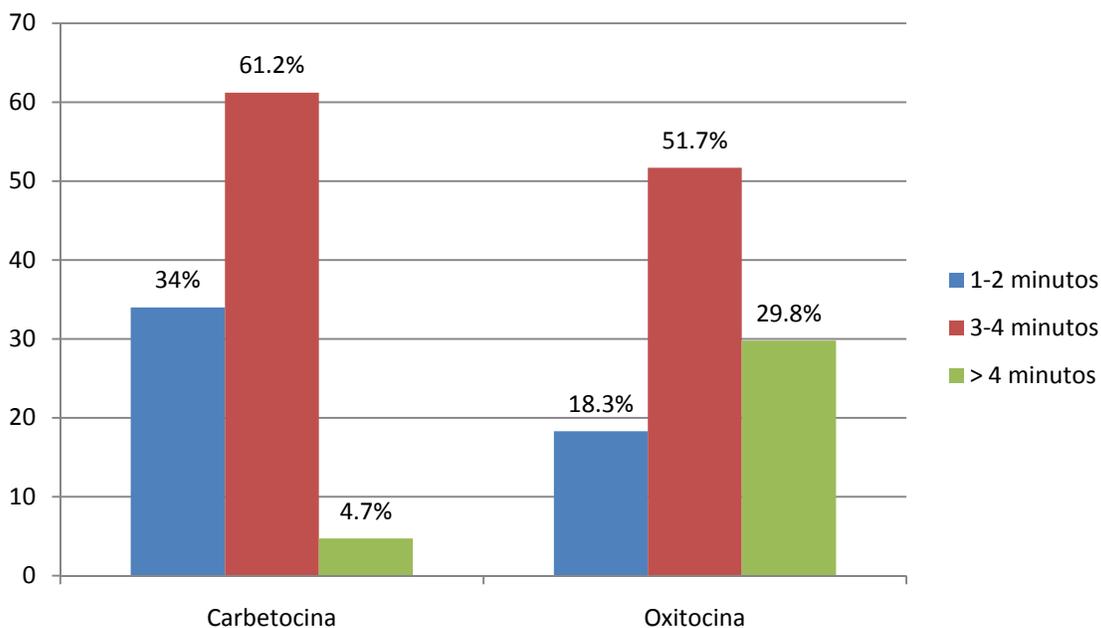
**Fuente: Tabla no. 4**

**Tabla no. 5**  
**Tiempo en que se logra adecuado tono uterino en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Carbetocina</b>		
1-2 minutos	115	34.02%
3-4 minutos	207	61.24%
>4 minutos	16	4.73%
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100%</b>
<b>Oxitocina</b>		
1-3 minutos	62	18.34%
3-4 minutos	175	51.77%
>4 minutos	101	29.88%
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100%</b>

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 5**  
**Tiempo en que se logra adecuado tono uterino en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



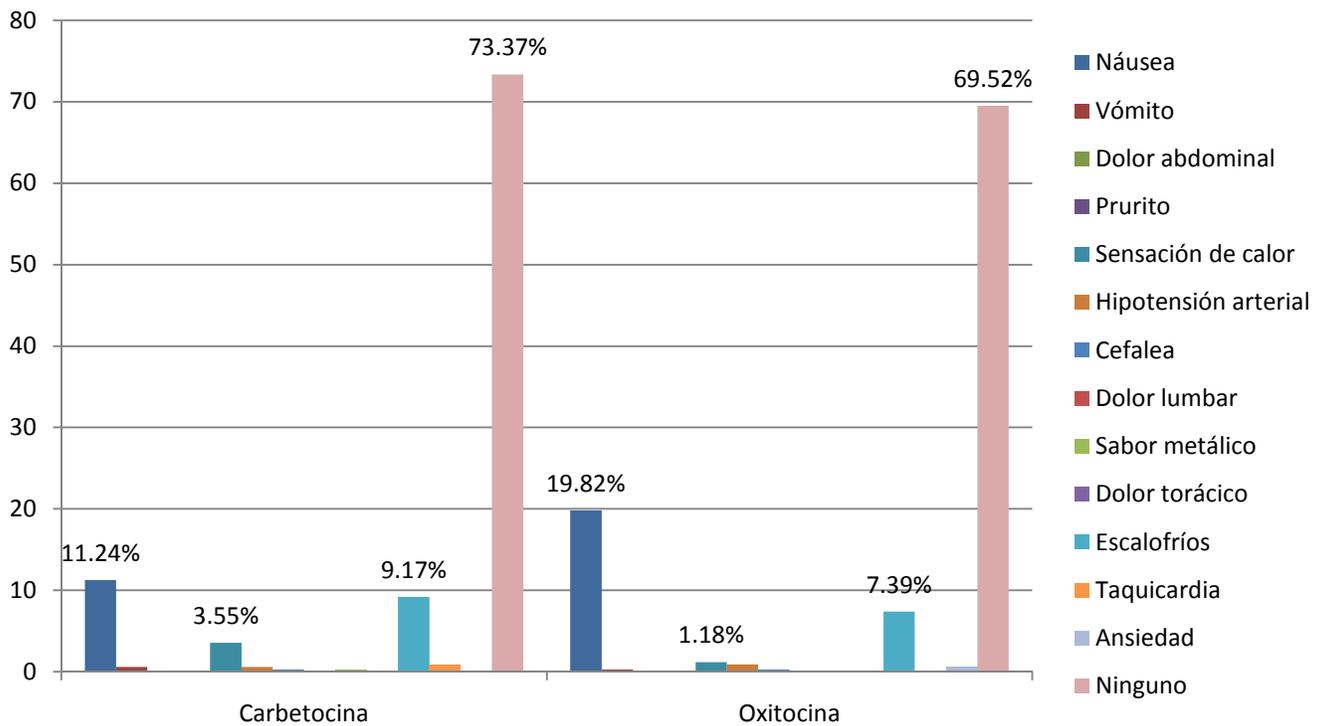
**Fuente: Tabla No. 5**

**Tabla no. 6**  
**Efectos secundarios de los oxitócicos empleados en frecuencia y porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	<b>Carbetocina</b>		<b>Oxitocina</b>	
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Náusea	38	11.24%	67	19.82%
Vómito	2	0.59%	1	0.29%
Dolor abdominal	0	0	0	0
Prurito	0	0	0	0
Sensación de calor	12	3.55%	4	1.18%
Hipotensión arterial	2	0.59%	3	0.88%
Cefalea	1	0.29%	1	0.29%
Dolor lumbar	0	0	0	0
Sabor metálico	1	0.29%	0	0
Dolor torácico	0	0	0	0
Escalofríos	31	9.17%	25	7.39%
Taquicardia	3	0.88%	0	0
Ansiedad	0	0	2	0.59%
Ninguno	248	73.37%	235	69.52%
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>100%</b>	<b>338</b>	<b>100%</b>

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 6**  
**Efectos secundarios de los oxitócicos empleados en porcentaje.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



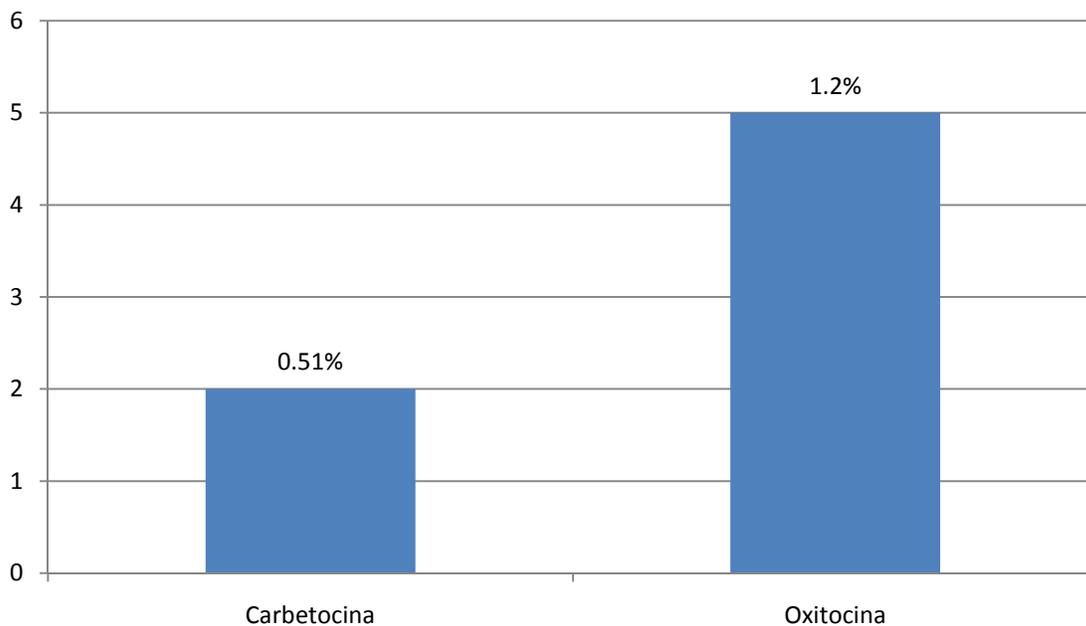
**Fuente: Tabla no. 6**

**Tabla no. 7**  
**Incidencia y porcentaje de atonía uterina tras la administración de los oxitócicos en estudio.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**

	<b>Incidencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Carbetocina</b>	<b>2</b>	<b>0.51%</b>
<b>Oxitocina</b>	<b>5</b>	<b>1.2%</b>

**Fuente: Expedientes del archivo clínico del HGE Las Américas**

**Gráfica no. 7**  
**Incidencia y porcentaje de atonía uterina tras la administración de los oxitócicos en estudio.**  
**HGE Las Américas Enero – Junio 2013**



**Fuente: Tabla No. 7**

## 10. DISCUSIÓN.

De acuerdo a la revisión estadística del Hospital General de Ecatepec “Las Américas”, la hemorragia obstétrica representa el primer lugar en mortalidad materna, coincidiendo con lo publicado a nivel mundial (OMS, 2013).

En nuestro estudio se encontraron los mismos factores predisponentes para atonía uterina que los reportados por la literatura, siendo los más representativos el alto número de paridad, inducción de trabajo de parto y el trabajo de parto prolongado. (2)

El tiempo promedio en que se logró adecuado tono uterino fue similar para ambos oxitócicos, en el orden de los 3 a 4 minutos, correspondiente al 61.24% para carbetocina y del 51.77% para oxitocina, con discrepancia respecto a lo reportado en la literatura en donde se menciona que el tiempo promedio es de 2 minutos para la carbetocina (14,15). Sin embargo según el estudio realizado por Boucher M y colaboradores donde compararon la inyección intravenosa de 100 microgramos de carbetocina con una infusión de oxitocina de 16 horas, se encontró que la carbetocina indujo involución uterina posparto en forma más temprana, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio. (17)

Los efectos secundarios se presentaron en mayor medida en las pacientes a las que se administró oxitocina teniendo una frecuencia de 103 casos que correspondió al 30.4%, en comparación con las pacientes a las que se aplicó carbetocina con 90 casos correspondientes al 26.6%, cifras similares a las publicadas dentro de la literatura mundial que reportan una presentación del 10 al 40%. (14). Sin embargo a diferencia del estudio publicado por Van Dongen PW y colaboradores, para determinar la dosis máxima de carbetocina tolerada, administrada inmediatamente después del parto del recién nacido a término, se encontró como resultado tres pacientes con aumento o disminución de la presión arterial, 4 casos de retención de placenta, efectos adversos no presentados tras la aplicación de carbetocina en nuestro estudio. (19)

La incidencia de atonía uterina pese a la administración de uterotónicos encontrada en nuestro estudio fue del 0.9% de la población estudiada, siendo mayor para el grupo de oxitocina con el 1.2% de los casos en comparación con el 0.51% del grupo de carbetocina coincidiendo con lo reportado en el estudio de Danserau J, y colaboradores, que comparó la carbetocina y oxitocina en la prevención de la atonía uterina después de cesárea, medidos con la proporción de pacientes que requirieron la administración de otro uterotónico adicional por atonía uterina, encontrando que fue más frecuente 2.03 veces en el grupo de la oxitocina que en el grupo de la carbetocina. (16). Así mismo en los 2 estudios de Boucher M y colaboradores, el primero donde compararon la inyección intravenosa de 100 microgramos de carbetocina con una infusión de oxitocina de 16 horas, encontraron tres intervenciones con uterotónicos adicionales en tres pacientes, debido a atonía uterina persistente en el grupo de la oxitocina (17), y en el segundo donde compararon a la carbetocina y a la oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto después de parto vaginal, utilizando dosis de 100 microgramos administrados en forma intramuscular contra 10 U de oxitocina administrados en forma intravenosa en infusión en 2 horas, se encontró que se requirió intervención adicional con medicamentos uterotónicos en 37 pacientes (44.6%) del grupo de carbetocina en comparación a 49 pacientes (63.6%) del grupo de la

oxitocina, concluyéndose coincidentemente en todos ellos que el uso de carbetocina es más eficaz en la prevención de atonía uterina, mismos resultados a los hallados en este estudio.

## **11. CONCLUSIONES.**

Durante el período comprendido entre el 01 de Enero del 2013 hasta el 30 de Junio de 2013 se realizaron 2224 atenciones de parto en el Hospital General de Ecatepec “Las Américas”, de las cuales se identificaron a 776 pacientes con factores de riesgo para atonía uterina y con criterios establecidos para el estudio correspondiente al 34.89% de la población.

Se observó que el grupo de edad más afectado se encontró entre los 19 a 35 años de edad, grupo considerado como edad ideal reproductiva, con un total de 588 casos que correspondió al 71.9%.

El tiempo promedio durante el cual se logró un adecuado tono uterino se ubicó en el orden de los 3 a 4 minutos para ambos oxitócicos siendo superior para la carbetocina con el 61.24% en comparación con el 51.77% de la oxitocina, así mismo, el efecto tardío del oxitócico fue mayor para la oxitocina con el 29.8% de las pacientes en comparación con el 4.73% de las mismas.

Desde el punto de vista de seguridad, ambos fármacos presentan un perfil similar de efectos adversos, del orden del 26.63% de las pacientes para la carbetocina contra 30.48% para la oxitocina, aunque se requieren estudios adicionales con un mayor tamaño muestra.

Se encontró que la incidencia de atonía uterina pese a la administración de uterotónicos en nuestro estudio fue del 0.9% de la población estudiada, siendo mayor para el grupo de oxitocina con el 1.2% de los casos en comparación con el 0.51% del grupo de carbetocina concluyéndose por todo lo anterior, que la eficacia de la carbetocina es superior a la oxitocina para la prevención de atonía uterina postparto.

Con estos resultados creemos que es imprescindible contar en el cuadro básico con carbetocina tras determinar los factores de riesgo para atonía uterina y aplicarlo a las pacientes como primera elección. Existe falta de estudios complementarios costo-beneficio para el uso de carbetocina en comparación con otros uterotónicos especialmente la oxitocina, en pacientes con factores de riesgo.

Estamos seguros de la importancia de estos resultados y en que sean base para estudios ulteriores en el manejo de las pacientes con factores de riesgo para atonía uterina.

## **12. RECOMENDACIONES.**

Después de analizar los resultados obtenidos en esta tesis, las recomendaciones que podemos aportar para el mejor manejo de las pacientes con factores de riesgo y causas de atonía uterina son:

- Promoción de los métodos de planificación familiar.
- Adecuado control prenatal desde los centros de salud, así como el envío a hospitales de segundo y tercer nivel a las pacientes identificadas con factores de riesgo para atonía uterina.
- Unificación de criterios para determinar factores de riesgo y su clasificación, para de ésta manera, identificar las pacientes y prevenir complicaciones futuras.
- Uso de la carbetocina como medicamento de primer elección en pacientes con factores de riesgo para atonía uterina.
- Colocación de la carbetocina en el cuadro básico de medicamentos a nivel nacional.
- Aumento en el presupuesto para el abasto de medicamentos utilizados en hemorragia obstétrica.
- Capacitación continua en el manejo de la hemorragia obstétrica e identificación de factores de riesgo y causas tanto a médicos adscritos como a residentes.
- Talleres de manejo de la hemorragia obstétrica.
- Capacitación quirúrgica constante en unidades de segundo y tercer nivel tanto a médicos adscritos como a residentes.
- Seguimiento de pacientes mediante el sistema de referencia y contrarreferencia para prevenir nuevos factores de riesgo.
- Continuidad de estudios de seguimiento a esta tesis.

### 13. BIBLIOGRAFÍA.

1. Danforth, Scout. Tratado de Obstetricia y Ginecología. 8ª edición. McGraw-Hill Interamericana 2000. p 111.
2. De Cherney, Nathan. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétrico. 8ª edición. Manual Moderno 2003. p 591-602.
3. Karchmer K, Samuel. Fernández Del Castillo. Obstetricia y Medicina Perinatal. Temas selectos. 1ª edición. COMEGO 2006. p 531-36.
4. Mousa H. Treatment for primary postpartum haemorrhage (Cochrane Review). The Cochrane Library, vol. 1 Oxford: Update Software: 2006
5. FIGO/ICM global initiative to prevent post-partum hemorrhage. SOGC Dec 2008.
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Boletín de Práctica Clínica Efectiva. Centro de Información para Decisiones en Salud. Control Prenatal con enfoque de riesgo. Volumen 3 número 9, septiembre 2007.
7. Karen L. Maugham, MD., y cols. Preventing Postpartum Hemorrhage: Managing the Third Stage of Labor. American Family Physician; 73(6):1025-1028, 2006.
8. American Colleg of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum hemorrhage. ACOG Educational bulletin Number 243. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.
9. Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. Obstet Gynecol 2006;77:69-76.
10. Prendivie W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 2006; 95:3-16.
11. Fujimoto M, y cols. Prevention of postpartum hemorrhage by uterotonic agents: comparison of oxytocin and methylergometrina in the management of the third stage of labor. Acta Obstet Gynecol Scand; 85(11): 1310-1314, 2006.
12. Chong YS, y cols. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. Curr Opin Obstet Gynecol; 16(2):143-150, 2004.
13. Soriano D, Dulitzki M, Schiff E, Barkai G, Mashiach S, Seidman DS. A prospective cohort study of oxytocin plus ergometrine compared with oxytocin alone for the prevention of postpartum haemorrhage. Br J Obstet Gynaecol 2007.
14. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 51ª edición. PLM Thompson; 2005.
15. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª edición. McGraw Hill Interamericana. 1996. p 767-771 y 1005-1014.
16. Dansereau J, y cols. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. Am J Obstet Gynecol; 180(3 Pt 1): 670-676, 1999.
17. Boucher M, y cols. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. J Perinatol; 18(3): 202-207, 1998.
18. Boucher M, y cols. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada; 26(5): 481-488, 2004.

19. Van Dongen PW, y cols. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 77(2): 181-187, 1998.
20. Leung SW, y cols. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG*; 113(12): 1459-1464, 2006.

## 14. ANEXOS.

### Anexo 1

HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC “LAS AMERICAS”

#### PROTOCOLO DE ESTUDIO CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente autorizo a los médicos

que bajo la explicación otorgada del beneficio de la utilización de carbetocina u oxitocina tras el periodo de alumbramiento, se apliquen de manera aleatoria, así también se me explicaron los factores de riesgo que tengo para presentar hemorragia obstétrica.

Se me explican y quedo enterada de los beneficios y efectos adversos de dichos medicamentos.

Nos han explicado la naturaleza y objeto del estudio, los posibles métodos alternativos de tratamiento, los riesgos en que se incurre y la posibilidad de complicaciones.

\_\_\_\_\_  
**Paciente**

\_\_\_\_\_  
**Testigo**

\_\_\_\_\_  
**Médico**

## Anexo 2

### HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC "LAS AMERICAS"

#### RECOLECCIÓN DE DATOS

Número: \_\_\_\_\_

Oxitócico utilizado: \_\_\_\_\_

Tiempo en que se ogra adecuado tono uterino: \_\_\_\_\_ minutos

Fecha: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Nombre de la paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

G: \_\_\_ P: \_\_\_ C: \_\_\_ A: \_\_\_

Evento obstétrico anterior: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_

**Factores de riesgo de atonía uterina: Marque con una "X"**

Más de 4 partos.		Inducción de trabajo de parto.	
Gestación múltiple.		Parto vaginal después de cesárea.	
RN mayor a 4000 g.		Trabajo de parto precipitado.	
Polihidramnios.		Trabajo de parto prolongado	
Trabajo de parto distócico.		Antecedente de hemorragia posparto en embarazos anteriores.	
Uso de fórceps.			

**Efectos secundarios presentados: Marque con una "X"**

Náusea		Dolor lumbar	
Vómito		Sabor metálico	
Dolor abdominal		Dolor torácico	
Prurito		Escalofríos	
Sensación de calor		Taquicardia	
Hipotensión arterial		Ansiedad	
Cefalea		Ninguno	