



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 36

CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

"ANÁLISIS CLÍNICO DEL USO DE CARBETOCINA VERSUS INFUSIÓN DE OXITOCINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO"

TESIS DE ESPECIALIDAD

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. JOSÉ MANUEL SERRANO MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ÁNGEL LÓPEZ FARFÁN

ASESOR EXPERTO Y METODOLÓGICO

NUMERO DE REGISTRO: R-2011-2102-73



Puebla, Puebla, Mayo 2015



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 DELEGACION ESTATAL EN PUEBLA
 COORDINACION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
 HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36

PUEBLA, PUE., A 08 de abril del 2014

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

Dr. José Ángel López Parfán

DE LA TESIS TITULADA:

Análisis clínico del uso de carbetocina versus la infusión de oxitocina
 en la prevención de la hemorragia obstétrica en pacientes de alto riesgo.

REALIZADA POR EL MEDICO RESIDENTE:

José Manuel Serrano Mendoza

DE LA ESPECIALIDAD DE:

Ginecología y Obstetricia

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO
 CON NUMERO DE REGISTRO NACIONAL R-2011-2102-73
 PROPORCIONADO POR EL SISTEMA DE REGISTRO EN LINEA DE LA COMISION DE
 INVESTIGACION EN SALUD (SIRELCIS).

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 DELEGACION ESTATAL PUEBLA
 HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36



IMSS

Jefatura de División de Educación
 e Investigación en Salud

08/04/2014
Dr. José Ángel López Parfán
 (NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2102
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM 36, PUEBLA

FECHA 21/12/2011

DR. JOSÉ ANGEL LÓPEZ FARFÁN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

TÍTULO: "ANÁLISIS CLÍNICO DEL USO DE CARBETOCINA VERUS INFUSIÓN DE OXITOCINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-2102-73

ATENTAMENTE

DR.(A). VÍCTOR AMARAL SEQUEIRA HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 2102

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

- 4 OCT 2013

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque gracias a ti todo es posible...

A mis padres por su amor, comprensión y todo el apoyo otorgado durante todo este tiempo, porque gracias a ustedes se está logrando un sueño...

A mis hermanos porque me han servido de inspiración para seguir adelante...

A mis amigos porque juntos hicimos esto más fácil...

A todos mis maestros por enseñarme este noble arte de la ginecoobstetricia...

A todas las hermosas mujeres que han sido mis pacientes y que hicieron surgiera en mí un lado más humano...

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por darme la oportunidad de formarme como médico especialista...

A Puebla por todas las experiencias otorgadas...

José Manuel Serrano Mendoza

INDICE

	Página
Resumen	6
Introducción	7
Antecedentes	8
Justificación	14
Objetivo	15
Hipotesis	16
Material y metodos	17
Resultados	21
Discusion	28
Conclusion	30
Bibliografia	32
Anexos	34

RESUMEN

ANÁLISIS CLÍNICO DEL USO DE CARBETOCINA VERSUS INFUSIÓN DE OXITOCINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

Autores: Serrano–Mendoza JM*, López-Farfán JA**

INTRODUCCION: Hoy en día la hemorragia obstétrica es la segunda causa de muerte materna en nuestro país, complicación que actualmente puede ser previsible. Según las estadísticas mundiales en el mundo mueren 140,000 mil mujeres al año cada 4 minutos a causa de la hemorragia obstétrica y representa una mortalidad de 1 por cada 1000 pacientes en países en vías de desarrollo. Aproximadamente 75 a 90 % de los casos son secundarios a atonía uterina.

OBJETIVOS: Este estudio de investigación pretende comparar los resultados obtenidos posteriores al uso de carbetocina vs infusión de oxitocina para prevenir la hemorragia obstétrica y sus complicaciones en nuestra unidad HGR 36.

MATERIAL Y MÉTODOS: Tipo de estudio: experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo, abierto y aleatorizado. Se llevó a cabo en el HGR 36, IMSS, Puebla, Puebla, durante un año, seleccionando a 1200 pacientes con factores de riesgo para hemorragia obstétrica.

Las variables estudiadas fueron la hemorragia obstétrica.

La estadística será descriptiva, con medidas de tendencia central y de desviación estándar, con prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS: Se reclutaron 1200 paciente, 600 pacientes se asignaron al grupo de carbetocina y 600 pacientes se asignaron al grupo de oxitocina; no hubo diferencias significativas en el total de casos de hemorragia obstétrica entre ambos grupos, carbetocina 6% vs oxitocina 8%. El uso de carbetocina comparado con el uso de infusión de oxitocina se asoció a un menor número de casos de hipotonía uterina, carbetocina 1% vs oxitocina 3%, disminuyendo un 42% el riesgo relativo para hipotonía uterina. El grupo de oxitocina requirió el uso de uterotónico adicional en mayor proporción que el grupo al que se administró carbetocina, carbetocina 1% vs oxitocina 2%; obteniéndose una disminución del riesgo relativo del 41% en el grupo de carbetocina en cuanto a la necesidad de uso de uterotónico adicionales.

CONCLUSIONES: No hubo diferencia significativa para el riesgo de hemorragia obstétrica al comparar el uso de carbetocina con el uso oxitocina.

Hubo una disminución del riesgo de hipotonía uterina posparto en las pacientes a las cuales se les administro carbetocina en comparación con las que se administró infusión oxitocina.

Hubo una disminución del riesgo de uso de uterotónicos adicionales en las pacientes que recibieron carbetocina en comparación con las que recibieron infusión de oxitocina

La carbetocina demostró ser un oxiótico útil para disminuir el riesgo de hemorragia obstétrica, por lo cual se recomienda su uso para disminuir la incidencia de hemorragia obstétrica asociada a hipotonía uterina o atonía uterina en pacientes de alto riesgo.

*Residente de 4° Ginecología y Obstetricia HGR 36, ** Medico Gineco-obstetra, Maestro en ciencias, jefe de división del servicio de ginecología y obstetricia HGR 36.

I. INTRODUCCION

La hemorragia obstétrica y sus complicaciones constituyen la segunda causa de mortalidad materna en nuestro país solo por debajo de la preeclampsia-eclampsia, siendo la causa básica del 22.3% del total de muertes maternas, y en un número considerable de casos es origen de secuelas orgánicas irreversibles.

La hemorragia posparto es la que se asocia con mayor morbilidad y mortalidad materna, se considera primaria si ocurre en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento y su principal causa la atonía uterina.

La mortalidad materna se considera un problema de salud pública en los países en desarrollo, por lo cual se requiere de un adecuado acceso a medicamentos, recursos humanos, materiales y banco de sangre para lograr disminuir la tasa de mortalidad.

II. Antecedentes:

Antecedentes Generales

La hemorragia obstétrica definida por la Organización Mundial de la Salud en base a los estudios de Prichard et al¹ como la pérdida hemática transvaginal superior a 500 ml en las primeras 24 horas posterior al parto vaginal, dicha cantidad que asciende a 1000 ml tras una cesárea.

Sin embargo para muchos autores² esta definición, no resulta útil para todas las pacientes ya que de acuerdo a las características constitucionales individuales (peso, talla, hematocrito previo, patología materna asociada, edad gestacional entre otros); el grado de afectación hemodinámica puede resultar inconstante con un valor establecido, por lo que se ha sugerido añadir a tales rangos de referencia el contexto de afectación hemodinámica.² (Tabla 1)

En resumen podemos decir que hemorragia obstétrica grave es aquella que reúne uno o más de los siguientes criterios:

- ❏ Pérdida del 25% de la volemia, siendo la volemia normal en la no gestante del orden del 7% peso corporal, y al final embarazo de 8.5-9% del peso corporal total.
- ❏ Caída de la concentración de hemoglobina mayor de 4 g/dL
- ❏ Disminución del hematocrito mayor al 10 %.³
- ❏ Pérdida mayor de 150 ml/min.
- ❏ Requerimiento transfusional mayor de 4 U de glóbulos rojos.⁴

La hemorragia obstétrica grave complica aproximadamente el 5-15% de todos los nacimientos, constituye una de las principales causas de mortalidad materna global (del 25-33%)⁵ estimada en 530.000 casos anuales, hasta el 50% de estos casos ocurren en los países en vías de desarrollo cuantificando 150.000 muertes por año. (3, 5)

Tabla 1.

Afección hemodinámica en la hemorragia posparto ⁴				
	<i>Sin repercusión</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>
Pérdida hemática	500-1.000 ml 10-15%	1.000-1.500 ml 15-25%	1.500-2.000 ml 25-35%	2.000-3.000 ml 35-45%
Caída presión arterial sistólica	Ninguna	Ligera 80-100 mmHg	Marcada 70-80 mmHg	Profunda 50-70 mmHg
Síntomas/signos	Palpitaciones Mareo Taquicardia	Debilidad Sudor Taquicardia	Inquietud Palidez Oliguria	Colapso Disnea Anuria

Prog Obstet Ginecol. 2008;51:497

Protocolo SEGO. Hemorragia posparto precoz. Prog Obstet Ginecol 2008; 51 (8): 497 – 505

Los efectos de la hemorragia obstétrica en la morbilidad materna se encuentran menos estudiados, sin embargo es reconocido que su contribución a tales marcadores es variable en cada país.⁵

Teniendo en cuenta que dos tercios de los casos no tienen factores de riesgo identificables,^(3,5) por lo que podemos afirmar que la hemorragia obstétrica podría ocurrir a cualquier mujer en cualquier parto. (Tabla 2)

De acuerdo a Sosa C. y cols⁶ con un estudio aleatorizado prospectivo cuyo objetivo era la identificación de los factores de riesgo para hemorragia obstétrica en el posparto inmediato después de parto vaginal en mujeres latinoamericanas se observaron los siguientes resultados:

Los factores de riesgos asociados a la hemorragia obstétrica grave se asoció a la retención placentaria (17.1%) OR ajustado 16.04 un IC 15-35.99, embarazo múltiple (4.7%) OR ajustado 4.37, IC de 1.46- 12.8, macrosomía fetal (4.9%) OR ajustado 3.48, IC 2.27 -5.36, inducción del trabajo de parto (3.5%) OR ajustado 2.00 IC 1-30- 3.09 y lesiones perineales que requieran sutura (2.5%) OR ajustado 2.50 IC 1.87-3.36. El manejo activo del trabajo de parto, multiparidad y el bajo peso al nacer parecen actuar como factores protectores (Nivel de evidencia II).

Tabla 2

Factores de riesgo de la hemorragia posparto ⁴		
	Proceso etiológico	Factores de riesgo
-Tono- (atonía uterina)	Útero sobredistendido	Polihidramnios Gestación múltiple Macrosomía
	Cansancio del músculo uterino	Parto rápido Parto prolongado Alta paridad Fiebre
	Infección intraamniótica	Rotura prematura de membranas prolongada
	Alteración anatómica o funcional del útero	Miomas Placenta previa Anomalías uterinas
-Tejido- (retención de productos)	Placentario	Expulsión incompleta de la placenta Cirugía uterina previa Paridad alta Placenta anómala
-Trauma- (lesión del canal genital)	Coágulos	Útero atónico
	Desgarro en canal blando	Parto precipitado Parto operatorio
	Desgarro en cesárea	Mala posición Gran encajamiento
	Rotura uterina Inversión uterina	Cirugía uterina previa Gran paridad Placenta fúndica
-Trombina- (alteraciones de la coagulación)	Previas: hemofilia A, enfermedad de von Willebrand Adquirida del embarazo: plaquetopenia de la preeclampsia, PTI, CID (preeclampsia, muerte intraútero, infección grave, desprendimiento prematuro de placenta, embolia de líquido amniótico) Anticoagulación terapéutica	Coagulopatías Hepatopatías Sangrado con el rasurado Muerte fetal Fiebre, leucocitosis Hemorragia anteparto Inestabilidad aguda Estudio de coagulación

Protocolo SEGO. Hemorragia posparto precoz. Prog Obstet Ginecol 2008; 51 (8): 497 - 505

La hemorragia obstétrica plantea una problemática que comprende tres aspectos distintos que influyen sobre la morbimortalidad,⁷ y deben abordarse simultáneamente:

1. Aspecto científico:

Se refiere al conocimiento de la patología y de los recursos terapéuticos disponibles.

2. Aspecto vinculado con los recursos:

Referido a la disponibilidad de infraestructura y materiales apropiados así como la cantidad de personal médico y paramédico capacitado para la resolución de los eventos de hemorragia obstétrica.

3. Aspecto cultural:

Es un concepto amplio y responsable del elevado número de decesos. Se refiere a las decisiones políticas y las de la administración de recursos terapéuticos y la logística necesaria.

La hemorragia obstétrica posparto constituye una verdadera emergencia obstétrica y demanda una intervención activa como tratamiento así como una serie de estrategias preventivas de manejo. A este respecto existen diversas opciones terapéuticas,⁸ cuyo objetivo se basa en estimular las contracciones uterinas posteriores al nacimiento del feto así como el acortamiento del tercer periodo de trabajo de parto.

Los vértices del manejo activo del tercer periodo de trabajo de parto incluyen lo siguiente:

1. Administración profiláctica de un agente uterotónico posterior a la expulsión del feto
2. Pinzamiento temprano del cordón umbilical
3. Extracción controlada de la placenta

Se ha observado que el manejo activo del tercer periodo de trabajo de parto se asocia a menor pérdida sanguínea hemorragia posparto y otras complicaciones serias.

Antecedentes específicos

El uso de fármacos para la prevención de la hemorragia posparto secundaria a la atonía uterina ha conducido a la búsqueda de sustancias con una especificidad para el órgano blanco y con una actividad más potente que la oxitocina,⁹ llevando a la síntesis de fármacos análogos de dicha hormona como la carbetocina.

La carbetocina así como sus actividades uterotónicas fueron descrita por primera vez en 1987 por Atke et al.¹⁰ La fórmula de la 1-deamino-1 carba-2 – tirosina-9 o-metil-oxitocina fue sintetizada a través de un procedimiento simple de fase sólida en la molécula de la oxitocina que consta de:

1. Construcción de la estructura lineal con la incorporación del ácido 4-clorobutírico en el extremo amino terminal.
2. Desprotección del grupo tiol de la cisteína y rotura simultánea del enlace péptido resina.
3. Ciclación intramolecular en medio básico por ataque nucleófilo del grupo s- sobre el grupo Cl para formar el enlace tioéter.

Las propiedades farmacológicas de y clínicas de carbetocina son las de un agonista de oxitocina de acción prolongada. Se une selectivamente a receptores de oxitocina en el músculo liso del útero, estimula las contracciones rítmicas del útero, aumenta la frecuencia de contracciones existentes, y aumenta el tono de la musculatura del útero, al incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas.

El inicio de la contracción uterina después de la administración de una dosis de 100 µgr de carbetocina es rápido, obteniéndose una contracción firme a los 2 minutos de aplicación. El aclaramiento renal de la molécula sin modificar es bajo, < 1% de la dosis inyectada se excreta sin cambios por el riñón.

Las ventajas de la carbetocina frente a la utilización de la oxitocina son:

Recuperación rápida del tono uterino
Larga vida media (4-10 veces más que oxitocina)
Actividad biológica mayor (10 veces más que oxitocina)
Buen perfil de seguridad, similar a oxitocina
Menor necesidad de intervenciones uterotónicas adicionales (oxitócicos/masaje uterino)
Administración simple, dosis intravenosa única, eliminando la necesidad de una infusión y evitando errores de dosificación.

Respecto a los efectos secundarios se ha demostrado con estudios en animales que la carbetocina posee cierta actividad antidiurética (actividad vasopresina: <0,025 UI/ampolla) y por lo tanto no puede descartarse una posible hiponatremia, concretamente en pacientes que además recibieron grandes volúmenes de fluidos intravenosos; por lo que se deberá observar la aparición de síntomas relacionados con tal desequilibrio hidroelectrolítico.

En general, la carbetocina deberá usarse con precaución cuando exista asma y enfermedades cardiovasculares o algún estado en el cual una adición rápida de volumen extracelular lo que puede producir riesgo para un sistema con sobrecarga.

Ya que la carbetocina está relacionada estructuralmente con la oxitocina, no pueden excluirse la existencia de interacciones conocidas que se asocian con oxitocina:

Cuadros de hipertensión grave cuando se administró oxitocina 3 a 4 horas tras la administración profiláctica de un vasoconstrictor junto con anestesia de bloqueo caudal.

Cuando se combina con alcaloides ergóticos, tales como metilergometrina, la oxitocina y carbetocina pueden mejorar la presión sanguínea reforzando el efecto de estos agentes. Si se administran oxitocina o metilergometrina tras carbetocina puede haber un riesgo de exposición acumulativa.

Se ha demostrado que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina, por lo tanto es posible que pueda ocurrir también con carbetocina. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de prostaglandinas y carbetocina.

Algunos anestésicos inhalados, tales como halotano y ciclopropano pueden reforzar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la carbetocina en el útero. Se han comunicado arritmias durante el uso concomitante con oxitocina.

Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina cuando se administra después de una cesárea bajo anestesia espinal o epidural.

La sobredosificación con carbetocina puede producir hiperactividad uterina siendo o no debida a hipersensibilidad a este agente.

La hiperestimulación con contracciones fuertes (hipertónicas) o prolongadas (tetánicas) resultantes de una sobredosis de oxitocina puede llevar a la rotura uterina o hemorragia postparto.

En casos graves la sobredosificación de oxitocina puede llevar a hiponatremia e intoxicación hídrica, especialmente cuando se asocia con una ingesta excesiva de líquido concomitante. Como la carbetocina es un análogo de oxitocina, no se puede descartar la posibilidad de un efecto similar.

III. Planteamiento del Problema:

La hemorragia obstétrica en nuestro país hoy en día constituye al igual que en el resto del mundo una de las principales causas de muerte materna. Los objetivos de los programas de salud hacia este tipo de patologías obstétricas se basan en los siguientes lineamientos: determinación de la población de riesgo para incrementar la incidencia de la misma, vigilancia estrecha de tales casos, medidas preventivas para evitar un evento obstétrico o perinatal adverso para el binomio materno fetal, en caso de que este se presente realizar acciones oportunas para limitar el daño y evitar su progresión hacia un resultado irreversible y casi siempre fatal, y finalmente el análisis de los casos en retrospectiva para determinar las variables que afectan, favorecen o limitan la incidencia de la morbimortalidad asociada.

Lo que nos lleva a la siguiente pregunta de investigación:

¿El uso de la carbetocina constituye una mejor opción farmacológica para la prevención de la hemorragia posparto en las pacientes de alto riesgo?

IV. Justificación:

La hemorragia obstétrica en nuestro país hoy en día constituye al igual que en el resto del mundo una de las principales causas de muerte materna. Los objetivos de los programas de salud hacia este tipo de patologías obstétricas se basan en los siguientes lineamientos: determinación de la población de riesgo para incrementar la incidencia de la misma, vigilancia estrecha de tales casos, medidas preventivas para evitar un evento obstétrico o perinatal adverso para el binomio materno fetal, en caso de que este se presente realizar acciones oportunas para limitar el daño y evitar su progresión hacia un resultado irreversible y casi siempre fatal, y finalmente el análisis de los casos en retrospectiva para determinar las variables que afectan, favorecen o limitan la incidencia de la morbimortalidad asociada.

Es en el rubro de las medidas preventivas donde nuestra investigación ubica al uso de los análogos de la oxitocina como un pilar que podría limitar la incidencia de la hemorragia posparto en comparación con la infusión de oxitocina, que es en este momento la medida farmacológica más utilizada para tal efecto en aquellas pacientes de riesgo

En nuestra unidad HGR no. 36 del Instituto Mexicano del Seguro Social, se lleva a cabo la atención promedio de 900 nacimientos mensuales de los cuales 432 son partos vaginales y el resto cesárea, en población con y sin factores de riesgo obstétrico para hemorragia posparto.

Los profesionales de la salud en general y primordialmente aquellos dedicados a la atención obstétrica tenemos la necesidad y la obligación de participar en la limitación de patologías que como la hemorragia obstétrica nos impactan en términos de morbimortalidad, en este estudio se pretende evaluar el uso de dos medidas farmacológicas preventivas de la hemorragia posparto aplicadas a aquellas pacientes con factores de riesgo, ya que se ha observado que la aplicación de una dosis única de carbetocina con una biodisponibilidad del 80% de la dosis aplicada ha demostrado ser tan efectiva como una infusión de oxitocina endovenosa durante 16 horas al incrementar el tono uterino.

De tal modo que dicha evaluación nos permita observar su eficacia para disminuir la presentación de esta patología y que sea implementada como parte rutinaria de la atención de parto en esas pacientes.

V. Objetivos:

6.1. Objetivo General:

- Realizar un análisis comparativo del uso de la carbetocina versus el uso de la infusión de oxitocina en la prevención de la hemorragia obstétrica en pacientes de alto riesgo.

5.2. Objetivos Específicos:

- a. Determinar la incidencia de episodios de hipotonía o atonía uterina en el parto vaginal y puerperio inmediato en el grupo de pacientes tratadas con la carbetocina.
- b. Determinar la incidencia de episodios de hipotonía o atonía uterina en el parto abdominal (cesárea) y puerperio inmediato en el grupo de pacientes tratadas con la carbetocina.
- c. Determinar la incidencia de episodios de hipotonía o atonía uterina en el parto vaginal y puerperio inmediato en el grupo de pacientes tratadas con infusión de oxitocina.
- d. Determinar la incidencia de episodios de hipotonía o atonía uterina en el parto abdominal (cesárea) y puerperio inmediato en el grupo de pacientes tratadas con infusión de oxitocina.
- e. Valorar la incidencia de episodios de hipotonía o atonía uterina en el parto y puerperio inmediato en el grupo de pacientes tratadas con infusión de oxitocina.
- f. Determinar los factores de riesgo asociado en cada uno de dichos eventos.
- g. Evaluar la presencia de efectos adversos con el uso de la Carbetocina.

VI. Hipótesis de la Investigación:

H!

Si la hemorragia obstétrica posparto es una complicación previsible con el empleo de oxitócicos y los análogos de la oxitocina (Carbetocina) tienen un efecto mayor que la oxitocina entonces el empleo de los análogos de oxitocina es una medida farmacológica útil para disminuir la incidencia de hemorragia obstétrica asociada a hipotonía o atonía uterina en pacientes de alto riesgo obstétrico.

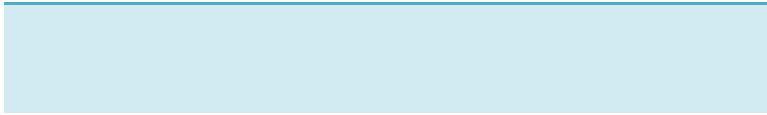
H0

Si la hemorragia obstétrica posparto es una complicación previsible con el empleo de oxitócicos y los análogos de la oxitocina (Carbetocina) tienen un efecto igual que la oxitocina entonces el empleo de los análogos de oxitocina es una medida farmacológica útil para disminuir la incidencia de hemorragia obstétrica asociada a hipotonía o atonía uterina en pacientes de alto riesgo obstétrico.

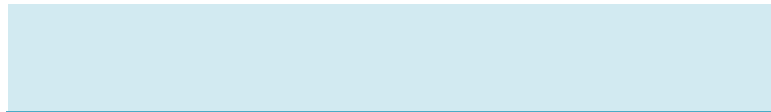
VII. Material y Métodos

7.1. Clasificación del Diseño de Estudio:

Clasificación del Diseño de Estudio



Tipo de Estudio:	Experimental
	Longitudinal
	Prospectivo.
	Comparativo.
	Abierto.
	Aleatorizado.



7.2. Población de Estudio:

La población de estudio lo constituirán aquellas gestantes con factores de riesgo para hemorragia obstétrica que acudan para resolución de su embarazo en el Hospital General Regional HGR 36, IMSS.

7.3. Variables de Estudio:

7.3.1. Variable Dependiente:

Hemorragia obstétrica.

Perdida hemática mayor de 500 ml en el parto vaginal y mayor a 1000 ml en la cesárea. Esta puede ser debida a la presencia clínica de una hipotonía o atonía uterina, clínicamente esto se evalúa por la cantidad de toallas femeninas o pañales que requiera la paciente y que se corroborara en una biometría hemática con un descenso de 2 gr de hemoglobina.

Naturaleza cualitativa

Escala: Dicotómica.

7.3.2. Variable Independiente:

Embarazo de término.

Se entiende por embarazo de término como aquella gestación que por fecha de última menstruación confiable o por ultrasonido, ha alcanzado las 37 semanas hasta la 41 y ha alcanzado un peso igual o mayor a los 2500 gramos.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala: Nominal.

Embarazo de término con factores de riesgo.

Se entiende por embarazo de término que presenta factores de riesgo para presentar una hemorragia posparto como son; **sobre distensión por embarazo múltiple, macrosomía fetal, polihidramnios, inducción del trabajo de parto y lesiones perineales que requieran sutura.**

Naturaleza: Cualitativa.

Escala: Dicotómica.

Uso de oxitócico.

Hace referencia al empleo de un fármaco sintético que favorezca la contractilidad uterina, la oxitocina o análogo de la oxitocina (carbetocina).

Naturaleza: Cualitativa.

Escala: Dicotómica

7.4 Muestra:

Para la selección de la muestra se tomara como referencia la población comprendida entre 18 y 35 años de edad que acudan al Hospital General Regional del IMSS en el periodo descrito previamente, de estas se seleccionara un grupo (Grupo A, casos) de 600 pacientes que serán tratadas con carbetocina y el mismo número de pacientes (Grupo B, controles) que serán tratadas con infusión de oxitocina. En dichas pacientes previo consentimiento informado se llevara a cabo en el grupo A la aplicación de una dosis única de 100µgr intravenosa (IV) de Carbetocina posterior a alumbramiento placentario; en el grupo B la paciente recibirá una infusión de 20 unidades de oxitocina diluidas en 1000 ml de solución glucosada al 5% durante un periodo de 6 horas y posteriormente recibiendo una valoración del estado hemodinámico (cifras tensionales y frecuencia cardiaca así como frecuencia respiratoria y la temperatura corporal) y se realizara una exploración abdominal para valorar el tono uterino en las 2 horas de puerperio inmediato posparto. Estos resultados se compararan bajo las mismas variables en las pacientes tratadas con la infusión de oxitocina.

Para la selección de cada grupo a constituir la muestra se utilizará el sistema aleatorio en bloques por computadora.

7.5. Criterios de Inclusión:

- Gestantes entre 18 y 35 años
- Número de control prenatal mayor de 4 consultas
- Factores de riesgo (por lo menos uno):

Hemorragia obstétrica previa

Cesárea previa

Multiparidad

Inducción de trabajo de parto

Macrosomía fetal

Retención de placenta.

Parto Instrumentado

Embarazo múltiple

Interrupción vía abdominal

- Paciente que acepte el uso del análogo de la carbetocina

7.6. Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no acepten formar parte del estudio
- Historia clínica incompleta y/o falta de valoraciones médicas.
- Pacientes en los que no se administre el útero-tónico y se administren los simultáneamente.

7.7. Determinación estadística del tamaño de la muestra

De acuerdo al tipo de estudio la muestra se define a conveniencia del investigador.

7.8. Análisis Estadístico de la Información:

En base a la naturaleza del estudio se utilizara la prueba exacta de Fisher

7.9. Consideraciones Éticas:

El investigador se aseguró que el estudio se condujera conforme a los principios de la Declaración de Helsinki así mismo se ciñó conforme a lo descrito en las leyes o regulaciones locales nacionales. El estudio se adhirió a los principios esbozados en las Guías de las Buenas Prácticas clínicas y las leyes nacionales locales sobre investigación clínica.

Dictamen del comité local de investigación.

No existe conflicto de intereses por parte de HGR 36 o de los investigadores con el uso de los medicamentos, ya que ambos están incluidos dentro del cuadro básico del IMSS.

7.10. Recursos para el estudio:

Recursos humanos:

Investigador principal: Dr. José Ángel López Farfán

Investigador adjunto: Dr. José Manuel Serrano Mendoza

Recursos materiales:

600 dosis de carbetocina,

600 soluciones parenterales glucosadas al 5%

2400 ámpulas de 5 UI de oxitocina

Equipos de venoclísis y punzocat.

Hojas de recolección de datos

Computadora para coleccionar datos y realizar análisis estadístico.

Recursos financieros:

Ambos medicamentos están incluidos dentro del cuadro básico de medicamentos por lo que no se requiere una inversión extra, así como también se cuenta con la dotación de todos los insumos necesarios para la administración de ambos medicamentos. El resto de los recursos se cuenta con ellos en el instituto y en caso de presentarse un gasto inesperado será cubierto por los investigadores.

VIII. RESULTADOS

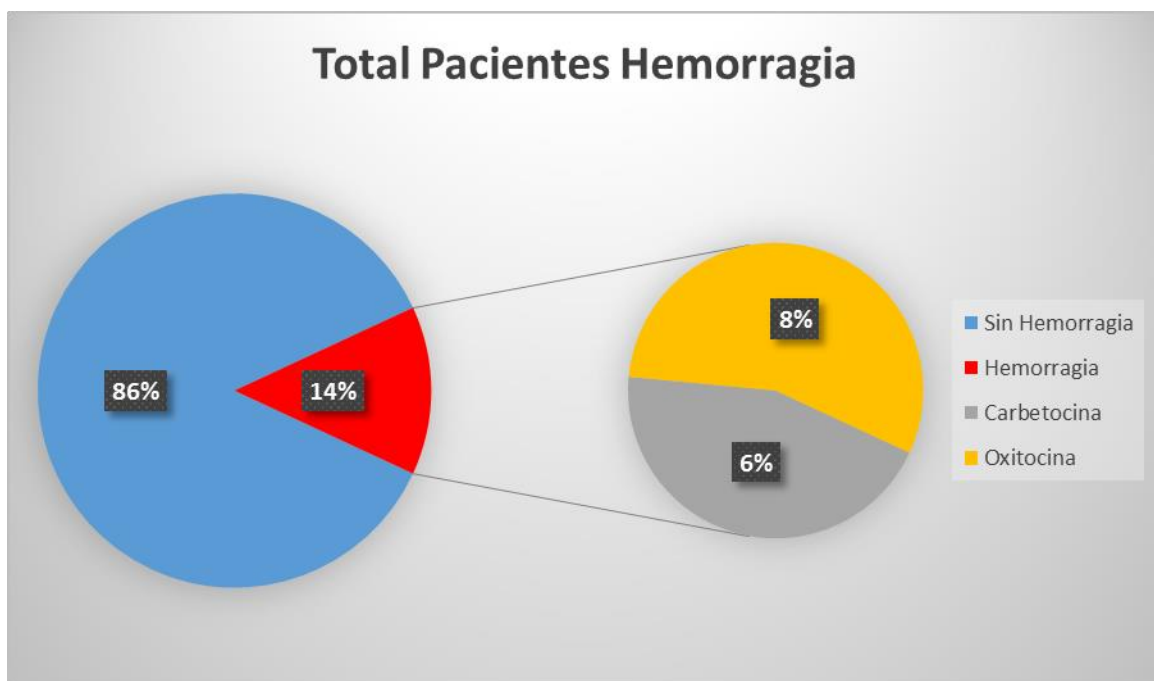
En el periodo de estudio se reclutaron 1200 pacientes con un rango de edad de 19 a 34 años, 600 pacientes se asignaron al grupo A (Carbetocina) y 600 pacientes se asignaron al grupo B (Oxitocina), en el grupo A el promedio de edad fue de 26.32 años y en el grupo B de 25.86 años.

Tabla 3. Características de la población estudiada.

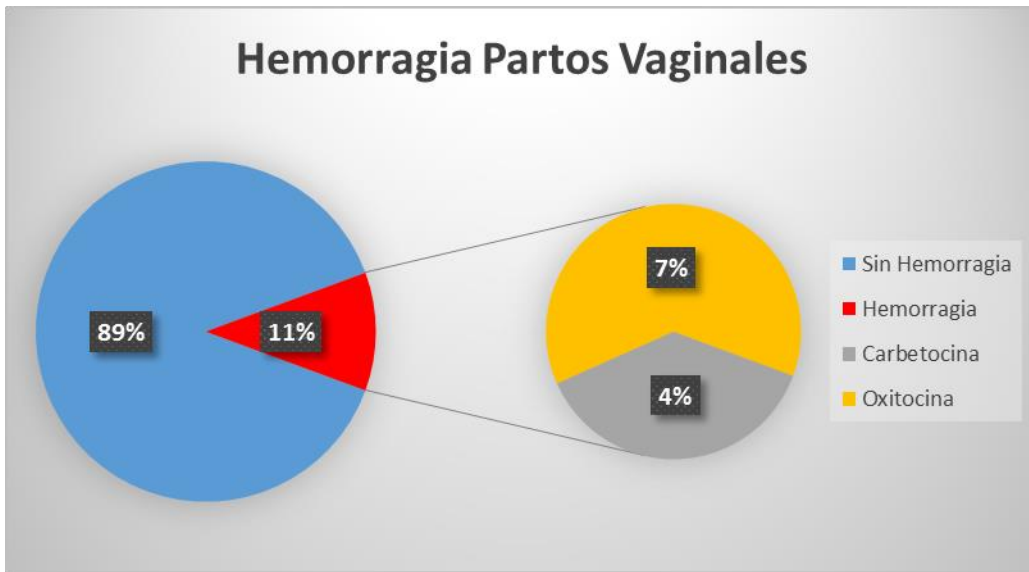
Característica	Carbetocina (Promedio)	Oxitocina (Promedio)
Edad	26.3 Años	25.8 Años
Edad gestacional	38.5 Semanas	38.6 Semanas
Paridad	2.1	2.04
Peso fetal	3019 GRS	3037.9 GRS
Vía de nacimiento:		
• Vaginal	453 Pacientes	490 Pacientes
• Cesáreas	147 Pacientes	110 Pacientes

Al analizar los resultados según el Test exacto de Fisher y el riesgo relativo usando la aproximación de Katz.

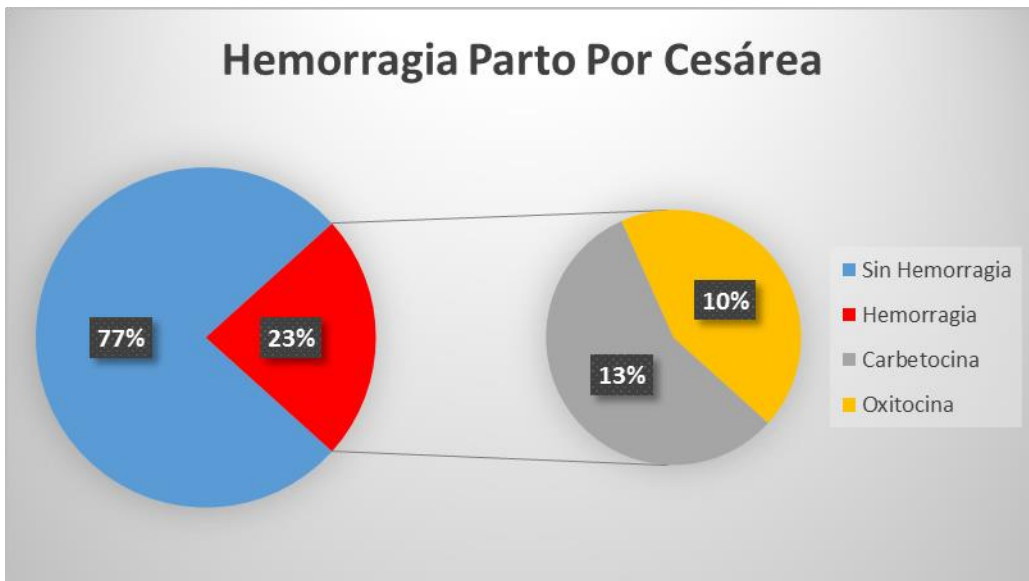
En el estudio realizado no hubo diferencias significativas en el total de casos de hemorragia obstétrica entre los grupos de oxitocina y carbetocina, carbetocina 74 pacientes (6%), oxitocina 92 pacientes (8%), observando que el riesgo de hemorragia obstétrica no disminuyo en los pacientes que recibieron carbetocina ($P=0.1550$) ($RR=0.8763$; $IC95\% 0.7320 - 1.049$).



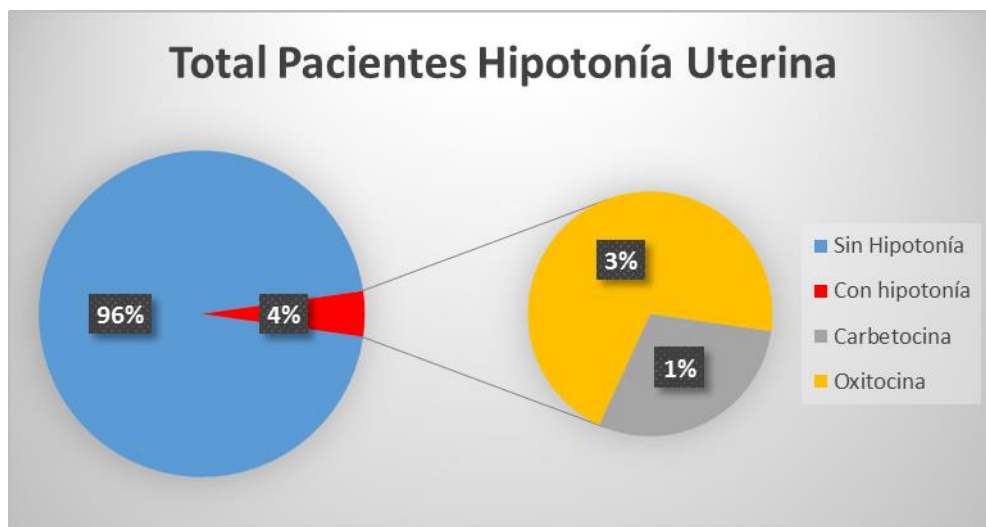
Al estudiar el grupo de pacientes que la vía de nacimiento fue parto vía vaginal se observó que el riesgo relativo para hemorragia obstétrica se redujo un 24% en el grupo de carbetocina con respecto al grupo de infusión de oxitocina siendo estadísticamente significativo ($P=0.0299$) ($RR=0.7648$; $IC95\%$ 0.59 – 0.9860).



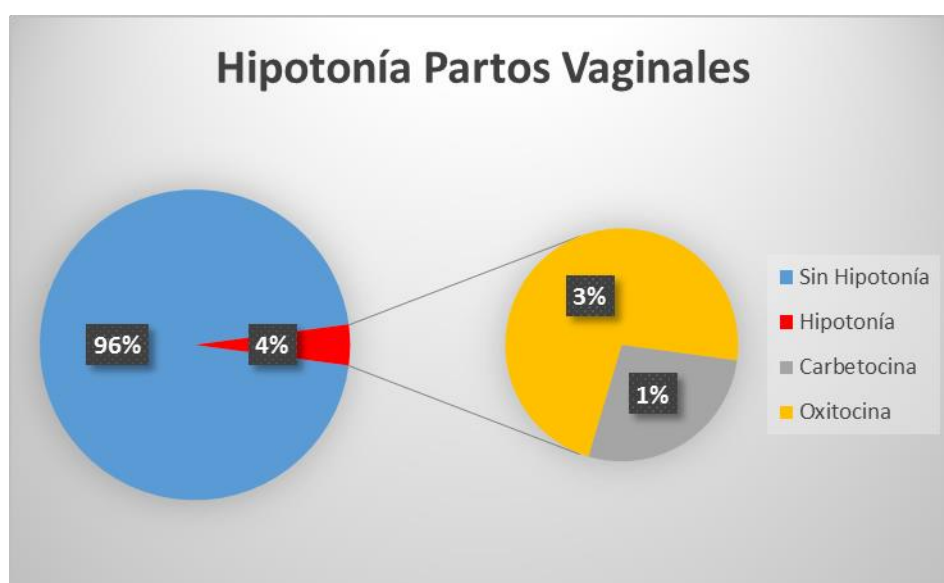
En el grupo de pacientes de parto vía cesárea el riesgo de hemorragia obstétrica no disminuyó ($P=1.0000$) ($RR=0.9879$ $IC95\%$ 0.7679 – 1.271).



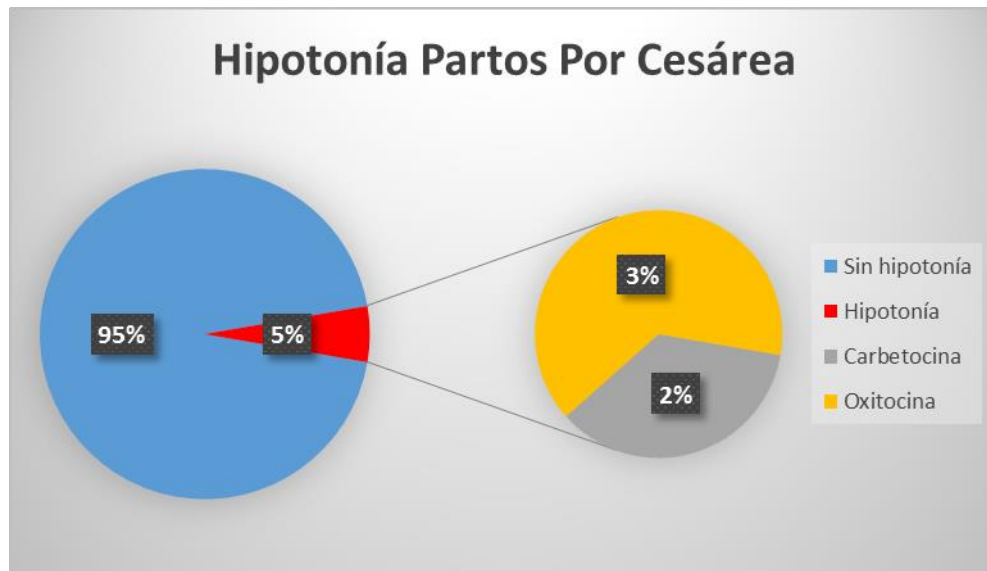
El uso de carbetocina comparado con el uso de infusión de oxitocina se asoció a un menor número de casos de hipotonía uterina, carbetocina 16 pacientes (1%), oxitocina 38 pacientes (3%), disminuyendo un 42% el riesgo relativo para hipotonía uterina ($P=0.0031$) (RR 0.58; IC 95% 0.3839 - 0.8805).



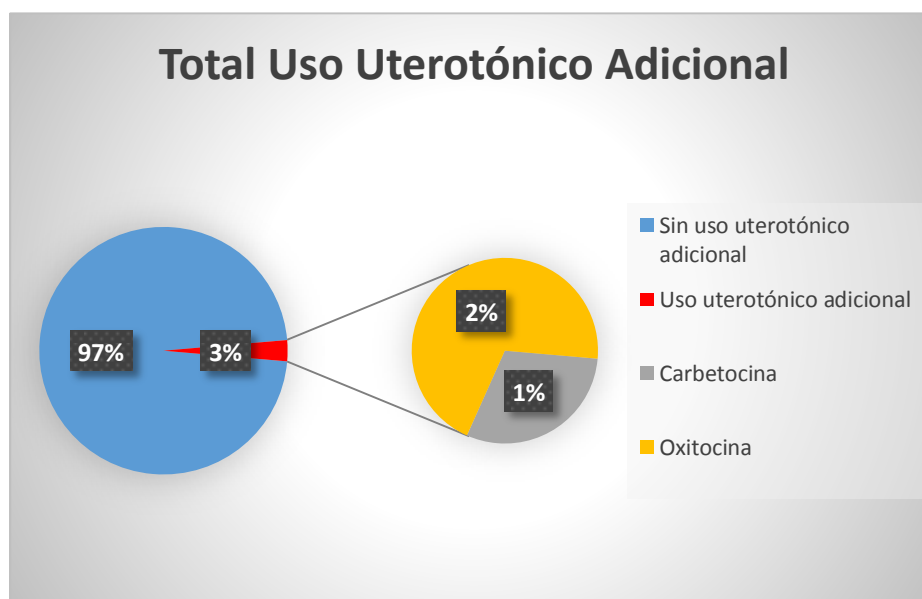
En el grupo de pacientes con parto vía vaginal se observó que el riesgo de hipotonía uterina disminuyó en el grupo que se administró carbetocina, carbetocina 11 pacientes (1%), oxitocina 29 pacientes (3%); teniendo una disminución de riesgo para hipotonía uterina de un 44% en los pacientes que se administró carbetocina comparado con los pacientes que recibieron infusión de oxitocina ($P=0.0091$) (RR=0.5618; IC 95% 0.3382 – 0.9334).



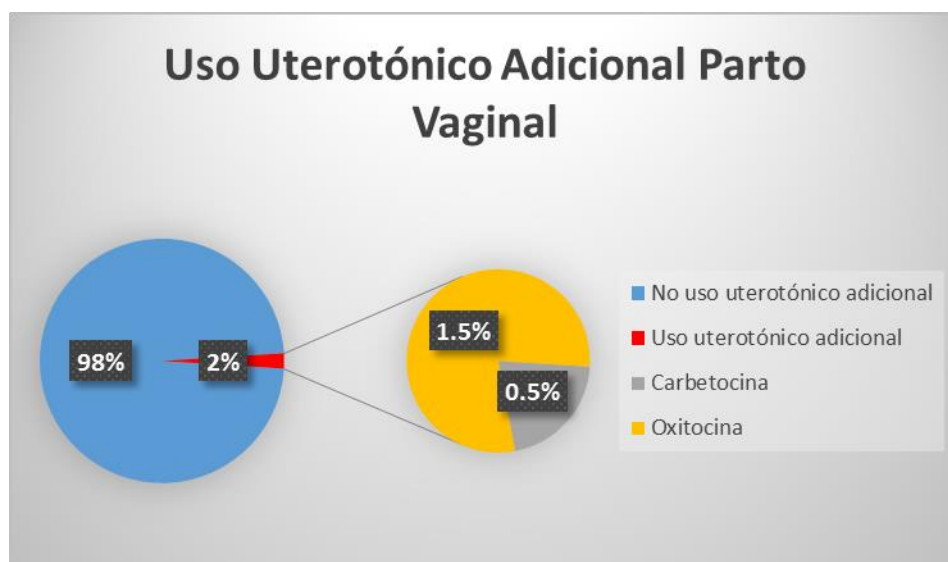
Los pacientes del grupo de parto vía cesárea el riesgo de hipotonía uterina no disminuyo ($P=0.1046$) ($RR=0.6112$; $IC95\%: 0.3002 - 1.244$).



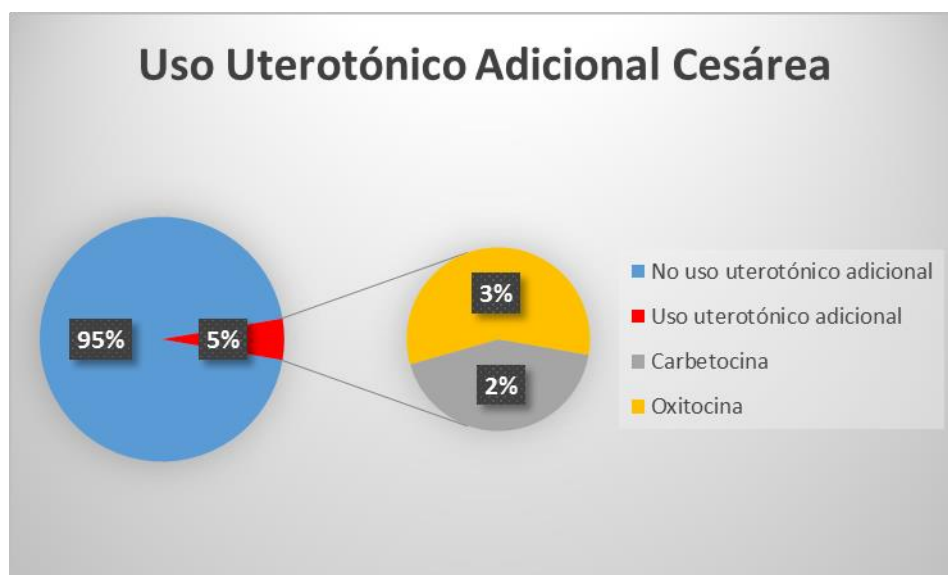
Al comparar la carbetocina con la infusión de oxitocina se observó que el grupo de oxitocina requirió el uso de uterotónico adicional en mayor proporción que el grupo al que se administró carbetocina, carbetocina 10 pacientes (1%), oxitocina 23 pacientes (2%); obteniéndose una disminución del riesgo relativo del 41% en el grupo de carbetocina en cuanto a la necesidad de uso de uterotónico adicionales, sin embargo el intervalo de confianza es mayor a 1, por lo cual es necesario realizar más estudios para corroborar los hallazgos obtenidos. ($P=0.0326$) ($RR=0.5994$; $IC95\% 0.3561 - 1.009$).



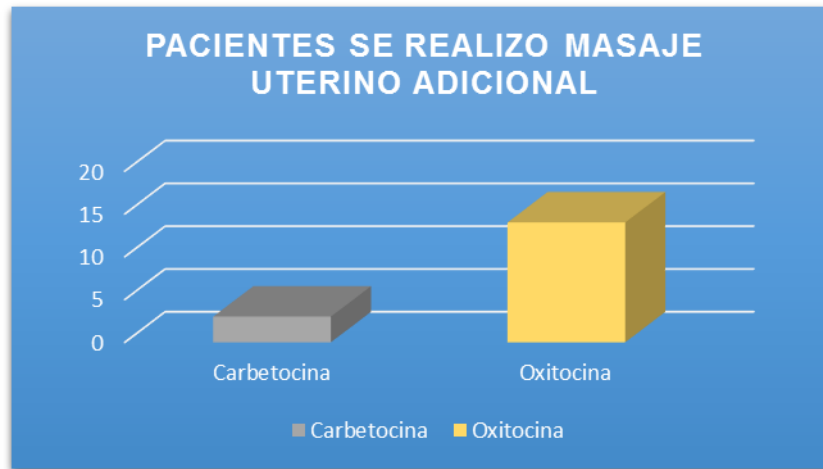
En el grupo de pacientes con parto vía vaginal se observó que el grupo de oxitocina requirió el uso de uterotónico adicional en mayor proporción que el grupo al que se administró carbetocina, carbetocina 4 pacientes (0.6%), oxitocina 15 pacientes (2%); disminuyendo el riesgo relativo un 47% en cuanto a la necesidad de uterotónicos adicionales en el grupo de carbetocina, sin embargo su intervalo de confianza es mayor a 1 por lo cual es necesario realizar más estudios para corroborar estos hallazgos ($P=0.0197$) ($RR=0.4332$; $IC95\% 0.1809 - 1.038$).



En el grupo de pacientes con parto vía cesárea no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la necesidad de uso de uterotónico adicional ($P=0.2808$) ($RR=0.7386$; $IC95\% 0.3996 - 1.365$).



En paciente en los cuales se administró carbetocina se redujo la necesidad de masaje uterino después del parto en los partos vía vaginal y vía cesárea comparado con los pacientes en quienes se administró infusión de oxitocina, carbetocina 3 pacientes (0.5%), oxitocina 14 pacientes (1%); disminuyendo el riesgo de necesidad de masaje uterino un 65% ($P=0.0121$) ($RR= 0.3497$; $IC95\% 0.1250 - 0.9782$).



La carbetocina presento menos eventos adversos comparado con la infusión de oxitocina, carbetocina 6 pacientes (1%), oxitocina 18 pacientes (2%), disminuyendo el riesgo relativo para presentar eventos adversos un 50% ($P=0.0213$) ($RR=0.4949$; $IC95\% 0.2469 - 0.9922$).



IX. DISCUSIÓN

Boucher M. y Cols en el 2004 compararon el uso de carbetocina con la infusión de oxitocina para la prevención de hemorragia posparto en pacientes con parto vía vaginal, en el cual concluyeron que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución del riesgo de hemorragia obstétrica con el uso de carbetocina; estos hallazgos son comparables con los obtenidos en nuestro estudio en el total de pacientes estudiados, sin embargo al analizar en nuestro estudio solo el grupo de pacientes con parto vía vaginal los resultados que obtuvimos contrastan con los hallazgos del estudio de Boucher M. y Cols, ya que observamos una disminución en el riesgo de hemorragia obstétrica en los pacientes a los cuales se administró carbetocina, esta diferencia respecto al estudio de Boucher M. y Cols puede estar relacionada a que el número de pacientes en nuestro estudio fue mayor en un 600%.

Attilakos G y Cols en el 2010 al hacer una comparación del uso de carbetocina con la infusión de oxitocina para prevención de hemorragia obstétrica posparto, observaron que no hubo una diferencia significativa en cuanto al riesgo de hipotonía uterina con el uso de carbetocina, hallazgos comparables con nuestro estudio en el grupo de pacientes con partos vía cesárea; sin embargo en el grupo de pacientes con parto vía vaginal nuestros resultados contrastan con los de Attilakos G. y Cols, ya que estas pacientes se vieron beneficiadas al administrar una dosis de carbetocina disminuyendo el riesgo de hipotonía uterina; lo cual puede estar en relación a la diferencia en la vía de nacimiento, ya que el grupo de Attilakos G. en su estudio solo incluyó a pacientes con parto vía cesárea.

Boucher M. y Cols en el 2004 observó que no hubo diferencia significativas en cuanto a la necesidad de uterotónicos adicionales al comparar el uso de carbetocina con la infusión de oxitocina en pacientes con parto vía vaginal con riesgo de hemorragia obstétrica, resultados que contrastan con los observados en nuestro estudio ya que en las pacientes que se usó carbetocina tuvieron una menor necesidad de uterotónico adicional, sin embargo esto puede estar en relación a que el tamaño de la muestra de Boucher M. fue muy pequeña (casi 4 veces menor a la nuestra), sin embargo también es necesario ampliar nuestro estudio para poder corroborar los resultados en cuanto a la disminución del riesgo en el uso de uterotónico adicional y tengamos así mayor relevancia estadística.

Attilakos G. y Cols en su estudio del año 2010 en el cual compararon el uso de carbetocina con la infusión de oxitocina en pacientes con parto vía cesárea, observaron que hubo una mayor necesidad de uso de uterotónico adicionales en el grupo de oxitocina; resultados que no son comparables con los de nuestro estudio en pacientes con parto por cesárea ya que no observamos diferencia estadística significativa en cuanto a la necesidad de uterotónico adicional al comparar el uso de carbetocina con oxitocina; sin embargo esto podría estar en relación a que el número de pacientes estudiados es pequeña para lograr resultados que tengan significancia estadística, por lo cual es necesario realizar más estudios con un tamaño de muestra más amplio.

O.A. Reyes en el año 2009 comparo el uso de carbetocina con oxitocina para la prevención de hemorragia obstétrica en pacientes grandes multíparas observaron la presencia de eventos adversos en ambos grupos sin embargo la incidencia fue muy baja, sin diferencia significativas en ambos grupos; estos hallazgos contrastan en nuestro estudio ya que las pacientes que recibieron carbetocina se vieron beneficiadas ya que se observó una menor cantidad de eventos adversos en este grupo, estos con significancia estadística ya que nuestro estudio conto con un tamaño de muestra mayor y el mismo número de pacientes en ambos grupos en comparación con el estudio de O.A. Reyes.

Boucher M. y Cols en su estudio observaron que en mujeres que recibieron infusión con oxitocina en pacientes con parto vía vaginal con riesgo de hemorragia obstétrica fue necesario realizar masaje uterino en mayor proporción que en el grupo que recibió carbetocina, hallazgos comparables con nuestro estudio en el cual se observaron resultados similares, esta similitud en los resultados puede estar condicionada a que la mayor proporción de nuestros pacientes estudiados tuvieron como vía de nacimiento parto vaginal (94% de nuestros pacientes) al igual que en el estudio de Boucher M.; sin embargo con mayor relevancia el nuestro al ser nuestra muestra mayor en un 600%.

X. CONCLUSIONES

1. En el total de pacientes estudiadas no hubo diferencia significativa para el riesgo de hemorragia obstétrica al comparar el uso de carbetocina con el uso oxitocina.
 - 1.1. En las pacientes con parto vía vaginal el riesgo de hemorragia obstétrica fue menor en el grupo de carbetocina comparado con el de oxitocina.
 - 1.2. En pacientes con parto vía cesárea no hubo diferencia significativa para el riesgo de hemorragia obstétrica al comparar carbetocina con oxitocina.
2. En el total de pacientes estudiadas hubo una disminución del riesgo de hipotonía uterina posparto en las pacientes a las cuales se les administro carbetocina en comparación con las que se administró infusión oxitocina.
 - 2.1. En las pacientes con parto vía vaginal el riesgo de hipotonía uterina posparto fue menor en pacientes que se les administro carbetocina en comparación con la que se administró oxitocina.
 - 2.2. En las pacientes con parto vía cesárea no hubo diferencia significativa para hipotonía uterina posparto al comparar el uso de carbetocina con el uso de infusión oxitocina.
3. En el total de pacientes estudiadas hubo una disminución del riesgo de uso de uterotónicos adicionales en las pacientes que recibieron carbetocina en comparación con las que recibieron infusión de oxitocina, pero son necesarios más estudios para corroborar estos resultados.
 - 3.1. En las pacientes con parto vía vaginal el riesgo de uso de uterotónicos adicionales fue menor en las pacientes que recibieron carbetocina que en las pacientes que recibieron infusión de oxitocina.
 - 3.2. En las pacientes con parto vía cesárea no hubo diferencia significativa para el uso de uterotónicos adicionales al comparar el uso de carbetocina con el uso de infusión de oxitocina.
4. En las pacientes que recibieron carbetocina hubo una disminución del riesgo de necesidad de masaje uterino en comparación con las pacientes que recibieron infusión de oxitocina.
5. En el grupo de pacientes que recibieron carbetocina hubo una menor cantidad de eventos adversos en comparación con el grupo de pacientes que recibieron infusión de oxitocina.

6. Acorde a los hallazgos obtenidos en el estudio la carbetocina demostró ser un oxitócico útil para disminuir el riesgo de hemorragia obstétrica en mayor proporción que la infusión de oxitocina, por lo cual se recomienda su uso como una mejor alternativa que la infusión de oxitocina para disminuir la incidencia de hemorragia obstétrica asociada a hipotonía uterina o atonía uterina en pacientes de alto riesgo

XI. Bibliografía:

1. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC Wiggins KM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84(10):1271-82
2. SCGO Clinical Practice Guidelines. Prevention and Management of Pospartum Haemorrhage. *J Soc Obst Can* 2000;22: 271-81
3. Protocolo SEGO. Hemorragia posparto precoz. *Prog Obstet Ginecol* 2008; 51 (8): 497 – 505
4. FIGO/ICM global initiative to prevent post-partum hemorrhage. *SOGC Dec* 2004
5. ACOG educational Bulletin. Pospartum Hemorraghe. *Int. J Obstet Gynecol* 1998,61: 79-86
6. Sosa CG, Althabe F et al. Risk factors for Pospartum Hemorraghe in Vaginal deliveries in Latinamerica population
7. World Health Organization. Attending to 136 million births, every year: make every mother and child count: *The World Report 2005*. Geneva, Switzerland WHO; 2005. pp 61.
8. Ngan L, KeongW, Martins R. Carbetocin versus a combination of oxytocin and ergometrine in control of postpartum blood loss. *Int J Gynecol Obstet* 2007;97:152–3.
9. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:60–67
10. Yap- Sep Chong, Lin Lin Su, Sarabatnam A. Current Strategies for prevention of Pospartum Hemorrhage in the third Stage of Labour
11. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonist for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18; (3):CD005457.
12. SW Leung, PS Ng Wong . TH Cheung A randomised trial of carbeyocin versus syntometrine in the management of the third stage of Labour. *BJOG* 2006113: 1459 – 1469.
13. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt L, Draycott T. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010;117:929–936.

14. O.A. Reyes. Carbetocina vs oxitocina para la prevención de hemorragia posparto en pacientes grandes multíparas: estudio aleatorizado controlado. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38(1):2—7.
15. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin, J. Comparison of carbetocina and oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC* 2004;26 (5):481–8
16. Medina-Arias MS, Espinosa-Montesinos A, Vázquez-López A. Administración de carbetocina y oxitocina a pacientes con riesgo alto de hemorragia obstétrica. *Rev Esp Med Quir* 2010;15(3):103-107.
17. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375:217-223
18. Posadas-Robledo FJ. Uso de la carbetocina para prevenir la hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(7):419-427
19. W. Rath. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocina. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 147 (2009) 15–20
20. Del Angel-Garcia G, Garcia-Contreras F, Constantino-Casas P, et al. Economic evaluation of carbetocine for the prevention of uterine atony in patients with risk factors in Mexico. *Value Health* 2006;9(6):A254.
21. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomised clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* (2009) 280:707–712
22. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD003249.

XII. ANEXOS

ANEXO A. HOJA DE ALEATORIZACION

1. carbetocin _____
2. carbetocin _____
3. oxitocina _____
4. oxitocina _____
5. oxitocina _____
6. oxitocina _____
7. oxitocina _____
8. oxitocina _____
9. oxitocina _____
- 10.oxitocina _____
- 11.carbetocin _____
- 12.carbetocin _____
- 13.carbetocin _____
- 14.carbetocin _____
- 15.carbetocin _____
- 16.oxitocina _____
- 17.carbetocin _____
- 18.oxitocina _____
- 19.carbetocin _____
- 20.carbetocin _____
- 21.carbetocin _____
- 22.oxitocina _____
- 23.oxitocina _____
- 24.carbetocin _____
- 25.carbetocin _____
- 26.carbetocin _____
- 27.carbetocin _____
- 28.oxitocina _____
- 29.oxitocina _____
- 30.carbetocin _____
- 31.oxitocina _____
- 32.oxitocina _____
- 33.carbetocin _____
- 34.carbetocin _____
- 35.oxitocina _____
- 36.carbetocin _____
- 37.carbetocin _____
- 38.oxitocina _____
- 39.oxitocina _____
- 40.oxitocina _____

- 41.carbetocin_____
- 42.carbetocin_____
- 43.oxitocina_____
- 44.carbetocin_____
- 45.carbetocin_____
- 46.carbetocin_____
- 47.oxitocina_____
- 48.carbetocin_____
- 49.oxitocina_____
- 50.oxitocina_____
- 51.oxitocina_____
- 52.carbetocin_____
- 53.carbetocin_____
- 54.carbetocin_____
- 55.carbetocin_____
- 56.carbetocin_____
- 57.carbetocin_____
- 58.carbetocin_____
- 59.oxitocina_____
- 60.oxitocina_____
- 61.oxitocina_____
- 62.oxitocina_____
- 63.carbetocin_____
- 64.carbetocin_____
- 65.oxitocina_____
- 66.carbetocin_____
- 67.oxitocina_____
- 68.carbetocin_____
- 69.oxitocina_____
- 70.oxitocina_____
- 71.carbetocin_____
- 72.oxitocina_____
- 73.carbetocin_____
- 74.carbetocin_____
- 75.oxitocina_____
- 76.carbetocin_____
- 77.carbetocin_____
- 78.oxitocina_____
- 79.carbetocin_____
- 80.oxitocina_____
- 81.carbetocin_____
- 82.carbetocin_____
- 83.oxitocina_____
- 84.carbetocin_____
- 85.oxitocina_____
- 86.carbetocin_____
- 87.carbetocin_____

- 88.oxitocina_____
- 89.carbetocin_____
- 90.oxitocina_____
- 91.oxitocina_____
- 92.carbetocin_____
- 93.carbetocin_____
- 94.oxitocina_____
- 95.oxitocina_____
- 96.carbetocin_____
- 97.carbetocin_____
- 98.oxitocina_____
- 99.oxitocina_____
- 100. oxitocina_____
- 101. carbetocin_____
- 102. oxitocina_____
- 103. carbetocin_____
- 104. carbetocin_____
- 105. carbetocin_____
- 106. oxitocina_____
- 107. oxitocina_____
- 108. oxitocina_____
- 109. oxitocina_____
- 110. oxitocina_____
- 111. oxitocina_____
- 112. carbetocin_____
- 113. oxitocina_____
- 114. oxitocina_____
- 115. oxitocina_____
- 116. carbetocin_____
- 117. carbetocin_____
- 118. carbetocin_____
- 119. carbetocin_____
- 120. carbetocin_____
- 121. oxitocina_____
- 122. carbetocin_____
- 123. carbetocin_____
- 124. carbetocin_____
- 125. oxitocina_____
- 126. carbetocin_____
- 127. oxitocina_____
- 128. oxitocina_____
- 129. carbetocin_____
- 130. carbetocin_____
- 131. carbetocin_____
- 132. oxitocina_____
- 133. oxitocina_____
- 134. carbetocin_____

- 135. oxitocina_____
- 136. oxitocina_____
- 137. carbetocin_____
- 138. oxitocina_____
- 139. carbetocin_____
- 140. carbetocin_____
- 141. oxitocina_____
- 142. oxitocina_____
- 143. carbetocin_____
- 144. oxitocina_____
- 145. carbetocin_____
- 146. carbetocin_____
- 147. oxitocina_____
- 148. oxitocina_____
- 149. carbetocin_____
- 150. carbetocin_____
- 151. carbetocin_____
- 152. oxitocina_____
- 153. carbetocin_____
- 154. carbetocin_____
- 155. carbetocin_____
- 156. oxitocina_____
- 157. oxitocina_____
- 158. carbetocin_____
- 159. carbetocin_____
- 160. carbetocin_____
- 161. oxitocina_____
- 162. carbetocin_____
- 163. carbetocin_____
- 164. oxitocina_____
- 165. oxitocina_____
- 166. carbetocin_____
- 167. carbetocin_____
- 168. oxitocina_____
- 169. carbetocin_____
- 170. oxitocina_____
- 171. oxitocina_____
- 172. carbetocin_____
- 173. oxitocina_____
- 174. carbetocin_____
- 175. carbetocin_____
- 176. oxitocina_____
- 177. carbetocin_____
- 178. oxitocina_____
- 179. oxitocina_____
- 180. oxitocina_____
- 181. oxitocina_____

- 182. oxitocina_____
- 183. oxitocina_____
- 184. oxitocina_____
- 185. oxitocina_____
- 186. oxitocina_____
- 187. carbetocin_____
- 188. carbetocin_____
- 189. carbetocin_____
- 190. oxitocina_____
- 191. carbetocin_____
- 192. carbetocin_____
- 193. oxitocina_____
- 194. carbetocin_____
- 195. oxitocina_____
- 196. oxitocina_____
- 197. oxitocina_____
- 198. carbetocin_____
- 199. carbetocin_____
- 200. carbetocin_____
- 201. carbetocin_____
- 202. oxitocina_____
- 203. oxitocina_____
- 204. oxitocina_____
- 205. carbetocin_____
- 206. oxitocina_____
- 207. oxitocina_____
- 208. carbetocin_____
- 209. carbetocin_____
- 210. carbetocin_____
- 211. carbetocin_____
- 212. oxitocina_____
- 213. carbetocin_____
- 214. carbetocin_____
- 215. carbetocin_____
- 216. carbetocin_____
- 217. oxitocina_____
- 218. carbetocin_____
- 219. oxitocina_____
- 220. carbetocin_____
- 221. carbetocin_____
- 222. carbetocin_____
- 223. oxitocina_____
- 224. oxitocina_____
- 225. carbetocin_____
- 226. carbetocin_____
- 227. carbetocin_____
- 228. carbetocin_____

- 229. oxitocina _____
- 230. carbetocin _____
- 231. carbetocin _____
- 232. carbetocin _____
- 233. carbetocin _____
- 234. oxitocina _____
- 235. carbetocin _____
- 236. oxitocina _____
- 237. carbetocin _____
- 238. carbetocin _____
- 239. carbetocin _____
- 240. oxitocina _____
- 241. carbetocin _____
- 242. carbetocin _____
- 243. carbetocin _____
- 244. carbetocin _____
- 245. oxitocina _____
- 246. carbetocin _____
- 247. carbetocin _____
- 248. carbetocin _____
- 249. carbetocin _____
- 250. carbetocin _____
- 251. carbetocin _____
- 252. oxitocina _____
- 253. oxitocina _____
- 254. oxitocina _____
- 255. oxitocina _____
- 256. carbetocin _____
- 257. oxitocina _____
- 258. carbetocin _____
- 259. carbetocin _____
- 260. oxitocina _____
- 261. carbetocin _____
- 262. oxitocina _____
- 263. oxitocina _____
- 264. carbetocin _____
- 265. oxitocina _____
- 266. oxitocina _____
- 267. oxitocina _____
- 268. carbetocin _____
- 269. oxitocina _____
- 270. carbetocin _____
- 271. oxitocina _____
- 272. oxitocina _____
- 273. oxitocina _____
- 274. oxitocina _____
- 275. oxitocina _____

- 276. oxitocina _____
- 277. carbetocin _____
- 278. oxitocina _____
- 279. oxitocina _____
- 280. oxitocina _____
- 281. carbetocin _____
- 282. carbetocin _____
- 283. oxitocina _____
- 284. carbetocin _____
- 285. carbetocin _____
- 286. oxitocina _____
- 287. carbetocin _____
- 288. carbetocin _____
- 289. carbetocin _____
- 290. carbetocin _____
- 291. oxitocina _____
- 292. oxitocina _____
- 293. carbetocin _____
- 294. oxitocina _____
- 295. oxitocina _____
- 296. carbetocin _____
- 297. oxitocina _____
- 298. carbetocin _____
- 299. oxitocina _____
- 300. carbetocin _____
- 301. carbetocin _____
- 302. carbetocin _____
- 303. carbetocin _____
- 304. carbetocin _____
- 305. carbetocin _____
- 306. oxitocina _____
- 307. oxitocina _____
- 308. oxitocina _____
- 309. carbetocin _____
- 310. oxitocina _____
- 311. carbetocin _____
- 312. carbetocin _____
- 313. oxitocina _____
- 314. oxitocina _____
- 315. carbetocin _____
- 316. oxitocina _____
- 317. oxitocina _____
- 318. carbetocin _____
- 319. carbetocin _____
- 320. oxitocina _____
- 321. oxitocina _____
- 322. oxitocina _____

- 323. oxitocina_____
- 324. oxitocina_____
- 325. carbetocin_____
- 326. carbetocin_____
- 327. oxitocina_____
- 328. oxitocina_____
- 329. carbetocin_____
- 330. oxitocina_____
- 331. oxitocina_____
- 332. oxitocina_____
- 333. carbetocin_____
- 334. carbetocin_____
- 335. oxitocina_____
- 336. oxitocina_____
- 337. oxitocina_____
- 338. carbetocin_____
- 339. carbetocin_____
- 340. carbetocin_____
- 341. carbetocin_____
- 342. oxitocina_____
- 343. oxitocina_____
- 344. oxitocina_____
- 345. carbetocin_____
- 346. oxitocina_____
- 347. oxitocina_____
- 348. carbetocin_____
- 349. oxitocina_____
- 350. carbetocin_____
- 351. oxitocina_____
- 352. oxitocina_____
- 353. oxitocina_____
- 354. oxitocina_____
- 355. carbetocin_____
- 356. carbetocin_____
- 357. oxitocina_____
- 358. carbetocin_____
- 359. oxitocina_____
- 360. carbetocin_____
- 361. oxitocina_____
- 362. carbetocin_____
- 363. oxitocina_____
- 364. carbetocin_____
- 365. oxitocina_____
- 366. oxitocina_____
- 367. carbetocin_____
- 368. carbetocin_____
- 369. oxitocina_____

- 370. oxitocina _____
- 371. carbetocin _____
- 372. carbetocin _____
- 373. carbetocin _____
- 374. oxitocina _____
- 375. carbetocin _____
- 376. carbetocin _____
- 377. oxitocina _____
- 378. oxitocina _____
- 379. carbetocin _____
- 380. carbetocin _____
- 381. carbetocin _____
- 382. carbetocin _____
- 383. oxitocina _____
- 384. carbetocin _____
- 385. oxitocina _____
- 386. oxitocina _____
- 387. carbetocin _____
- 388. carbetocin _____
- 389. oxitocina _____
- 390. oxitocina _____
- 391. carbetocin _____
- 392. oxitocina _____
- 393. carbetocin _____
- 394. oxitocina _____
- 395. oxitocina _____
- 396. oxitocina _____
- 397. oxitocina _____
- 398. oxitocina _____
- 399. carbetocin _____
- 400. oxitocina _____
- 401. carbetocin _____
- 402. oxitocina _____
- 403. oxitocina _____
- 404. oxitocina _____
- 405. carbetocin _____
- 406. oxitocina _____
- 407. carbetocin _____
- 408. carbetocin _____
- 409. carbetocin _____
- 410. carbetocin _____
- 411. carbetocin _____
- 412. carbetocin _____
- 413. oxitocina _____
- 414. oxitocina _____
- 415. oxitocina _____
- 416. carbetocin _____

- 417. carbetocin _____
- 418. oxitocina _____
- 419. oxitocina _____
- 420. oxitocina _____
- 421. oxitocina _____
- 422. carbetocin _____
- 423. oxitocina _____
- 424. carbetocin _____
- 425. carbetocin _____
- 426. oxitocina _____
- 427. carbetocin _____
- 428. oxitocina _____
- 429. oxitocina _____
- 430. oxitocina _____
- 431. carbetocin _____
- 432. carbetocin _____
- 433. carbetocin _____
- 434. oxitocina _____
- 435. carbetocin _____
- 436. carbetocin _____
- 437. carbetocin _____
- 438. carbetocin _____
- 439. oxitocina _____
- 440. carbetocin _____
- 441. oxitocina _____
- 442. carbetocin _____
- 443. oxitocina _____
- 444. oxitocina _____
- 445. carbetocin _____
- 446. carbetocin _____
- 447. oxitocina _____
- 448. carbetocin _____
- 449. oxitocina _____
- 450. oxitocina _____
- 451. oxitocina _____
- 452. carbetocin _____
- 453. oxitocina _____
- 454. oxitocina _____
- 455. oxitocina _____
- 456. oxitocina _____
- 457. oxitocina _____
- 458. carbetocin _____
- 459. carbetocin _____
- 460. oxitocina _____
- 461. carbetocin _____
- 462. carbetocin _____
- 463. oxitocina _____

- 464. carbetocin _____
- 465. oxitocina _____
- 466. oxitocina _____
- 467. oxitocina _____
- 468. oxitocina _____
- 469. carbetocin _____
- 470. carbetocin _____
- 471. carbetocin _____
- 472. carbetocin _____
- 473. carbetocin _____
- 474. carbetocin _____
- 475. oxitocina _____
- 476. carbetocin _____
- 477. oxitocina _____
- 478. oxitocina _____
- 479. carbetocin _____
- 480. oxitocina _____
- 481. oxitocina _____
- 482. carbetocin _____
- 483. oxitocina _____
- 484. carbetocin _____
- 485. carbetocin _____
- 486. oxitocina _____
- 487. oxitocina _____
- 488. oxitocina _____
- 489. oxitocina _____
- 490. oxitocina _____
- 491. carbetocin _____
- 492. carbetocin _____
- 493. oxitocina _____
- 494. oxitocina _____
- 495. carbetocin _____
- 496. oxitocina _____
- 497. oxitocina _____
- 498. carbetocin _____
- 499. carbetocin _____
- 500. carbetocin _____
- 501. carbetocin _____
- 502. carbetocin _____
- 503. carbetocin _____
- 504. oxitocina _____
- 505. carbetocin _____
- 506. carbetocin _____
- 507. carbetocin _____
- 508. carbetocin _____
- 509. oxitocina _____
- 510. oxitocina _____

- 511. carbetocin _____
- 512. oxitocina _____
- 513. oxitocina _____
- 514. carbetocin _____
- 515. oxitocina _____
- 516. carbetocin _____
- 517. carbetocin _____
- 518. carbetocin _____
- 519. carbetocin _____
- 520. oxitocina _____
- 521. oxitocina _____
- 522. oxitocina _____
- 523. oxitocina _____
- 524. carbetocin _____
- 525. carbetocin _____
- 526. oxitocina _____
- 527. carbetocin _____
- 528. oxitocina _____
- 529. oxitocina _____
- 530. carbetocin _____
- 531. carbetocin _____
- 532. oxitocina _____
- 533. carbetocin _____
- 534. oxitocina _____
- 535. carbetocin _____
- 536. oxitocina _____
- 537. oxitocina _____
- 538. oxitocina _____
- 539. oxitocina _____
- 540. carbetocin _____
- 541. carbetocin _____
- 542. carbetocin _____
- 543. carbetocin _____
- 544. carbetocin _____
- 545. carbetocin _____
- 546. oxitocina _____
- 547. oxitocina _____
- 548. carbetocin _____
- 549. carbetocin _____
- 550. oxitocina _____
- 551. oxitocina _____
- 552. oxitocina _____
- 553. oxitocina _____
- 554. oxitocina _____
- 555. oxitocina _____
- 556. oxitocina _____
- 557. oxitocina _____

- 558. oxitocina_____
- 559. oxitocina_____
- 560. carbetocin_____
- 561. oxitocina_____
- 562. carbetocin_____
- 563. carbetocin_____
- 564. carbetocin_____
- 565. oxitocina_____
- 566. oxitocina_____
- 567. oxitocina_____
- 568. oxitocina_____
- 569. carbetocin_____
- 570. carbetocin_____
- 571. carbetocin_____
- 572. carbetocin_____
- 573. oxitocina_____
- 574. carbetocin_____
- 575. carbetocin_____
- 576. oxitocina_____
- 577. oxitocina_____
- 578. oxitocina_____
- 579. oxitocina_____
- 580. oxitocina_____
- 581. oxitocina_____
- 582. oxitocina_____
- 583. carbetocin_____
- 584. carbetocin_____
- 585. carbetocin_____
- 586. oxitocina_____
- 587. oxitocina_____
- 588. carbetocin_____
- 589. carbetocin_____
- 590. oxitocina_____
- 591. carbetocin_____
- 592. oxitocina_____
- 593. carbetocin_____
- 594. oxitocina_____
- 595. oxitocina_____
- 596. oxitocina_____
- 597. oxitocina_____
- 598. oxitocina_____
- 599. oxitocina_____
- 600. oxitocina_____
- 601. oxitocina_____
- 602. carbetocin_____
- 603. carbetocin_____
- 604. carbetocin_____

- 605. oxitocina_____
- 606. oxitocina_____
- 607. carbetocin_____
- 608. carbetocin_____
- 609. oxitocina_____
- 610. oxitocina_____
- 611. oxitocina_____
- 612. carbetocin_____
- 613. carbetocin_____
- 614. oxitocina_____
- 615. carbetocin_____
- 616. oxitocina_____
- 617. carbetocin_____
- 618. oxitocina_____
- 619. carbetocin_____
- 620. carbetocin_____
- 621. carbetocin_____
- 622. carbetocin_____
- 623. carbetocin_____
- 624. carbetocin_____
- 625. carbetocin_____
- 626. oxitocina_____
- 627. oxitocina_____
- 628. oxitocina_____
- 629. oxitocina_____
- 630. carbetocin_____
- 631. carbetocin_____
- 632. oxitocina_____
- 633. oxitocina_____
- 634. oxitocina_____
- 635. carbetocin_____
- 636. oxitocina_____
- 637. carbetocin_____
- 638. oxitocina_____
- 639. oxitocina_____
- 640. carbetocin_____
- 641. carbetocin_____
- 642. oxitocina_____
- 643. oxitocina_____
- 644. oxitocina_____
- 645. oxitocina_____
- 646. carbetocin_____
- 647. oxitocina_____
- 648. oxitocina_____
- 649. oxitocina_____
- 650. oxitocina_____
- 651. oxitocina_____

- 652. oxitocina _____
- 653. oxitocina _____
- 654. oxitocina _____
- 655. oxitocina _____
- 656. carbetocin _____
- 657. carbetocin _____
- 658. carbetocin _____
- 659. carbetocin _____
- 660. carbetocin _____
- 661. oxitocina _____
- 662. oxitocina _____
- 663. carbetocin _____
- 664. carbetocin _____
- 665. carbetocin _____
- 666. oxitocina _____
- 667. carbetocin _____
- 668. oxitocina _____
- 669. oxitocina _____
- 670. oxitocina _____
- 671. oxitocina _____
- 672. carbetocin _____
- 673. carbetocin _____
- 674. carbetocin _____
- 675. carbetocin _____
- 676. carbetocin _____
- 677. oxitocina _____
- 678. oxitocina _____
- 679. oxitocina _____
- 680. carbetocin _____
- 681. carbetocin _____
- 682. carbetocin _____
- 683. oxitocina _____
- 684. oxitocina _____
- 685. oxitocina _____
- 686. carbetocin _____
- 687. oxitocina _____
- 688. oxitocina _____
- 689. oxitocina _____
- 690. carbetocin _____
- 691. carbetocin _____
- 692. oxitocina _____
- 693. oxitocina _____
- 694. carbetocin _____
- 695. oxitocina _____
- 696. carbetocin _____
- 697. carbetocin _____
- 698. oxitocina _____

- 699. carbetocin _____
- 700. oxitocina _____
- 701. carbetocin _____
- 702. carbetocin _____
- 703. carbetocin _____
- 704. carbetocin _____
- 705. carbetocin _____
- 706. oxitocina _____
- 707. carbetocin _____
- 708. oxitocina _____
- 709. carbetocin _____
- 710. carbetocin _____
- 711. carbetocin _____
- 712. carbetocin _____
- 713. oxitocina _____
- 714. oxitocina _____
- 715. carbetocin _____
- 716. carbetocin _____
- 717. carbetocin _____
- 718. carbetocin _____
- 719. carbetocin _____
- 720. carbetocin _____
- 721. carbetocin _____
- 722. carbetocin _____
- 723. carbetocin _____
- 724. oxitocina _____
- 725. carbetocin _____
- 726. oxitocina _____
- 727. carbetocin _____
- 728. carbetocin _____
- 729. oxitocina _____
- 730. oxitocina _____
- 731. carbetocin _____
- 732. carbetocin _____
- 733. oxitocina _____
- 734. oxitocina _____
- 735. carbetocin _____
- 736. carbetocin _____
- 737. carbetocin _____
- 738. carbetocin _____
- 739. oxitocina _____
- 740. oxitocina _____
- 741. carbetocin _____
- 742. carbetocin _____
- 743. carbetocin _____
- 744. carbetocin _____
- 745. carbetocin _____

- 746. oxitocina _____
- 747. carbetocin _____
- 748. oxitocina _____
- 749. oxitocina _____
- 750. oxitocina _____
- 751. carbetocin _____
- 752. oxitocina _____
- 753. carbetocin _____
- 754. oxitocina _____
- 755. oxitocina _____
- 756. oxitocina _____
- 757. carbetocin _____
- 758. oxitocina _____
- 759. oxitocina _____
- 760. oxitocina _____
- 761. carbetocin _____
- 762. oxitocina _____
- 763. oxitocina _____
- 764. oxitocina _____
- 765. carbetocin _____
- 766. oxitocina _____
- 767. carbetocin _____
- 768. carbetocin _____
- 769. carbetocin _____
- 770. carbetocin _____
- 771. oxitocina _____
- 772. carbetocin _____
- 773. oxitocina _____
- 774. carbetocin _____
- 775. oxitocina _____
- 776. oxitocina _____
- 777. oxitocina _____
- 778. oxitocina _____
- 779. carbetocin _____
- 780. carbetocin _____
- 781. carbetocin _____
- 782. carbetocin _____
- 783. carbetocin _____
- 784. oxitocina _____
- 785. oxitocina _____
- 786. carbetocin _____
- 787. carbetocin _____
- 788. oxitocina _____
- 789. oxitocina _____
- 790. carbetocin _____
- 791. oxitocina _____
- 792. oxitocina _____

793.	oxitocina	_____
794.	carbetocin	_____
795.	carbetocin	_____
796.	carbetocin	_____
797.	carbetocin	_____
798.	carbetocin	_____
799.	carbetocin	_____
800.	carbetocin	_____
801.	carbetocin	_____
802.	carbetocin	_____
803.	oxitocina	_____
804.	carbetocin	_____
805.	carbetocin	_____
806.	oxitocina	_____
807.	oxitocina	_____
808.	carbetocin	_____
809.	carbetocin	_____
810.	oxitocina	_____
811.	carbetocin	_____
812.	oxitocina	_____
813.	carbetocin	_____
814.	oxitocina	_____
815.	carbetocin	_____
816.	carbetocin	_____
817.	oxitocina	_____
818.	oxitocina	_____
819.	oxitocina	_____
820.	carbetocin	_____
821.	carbetocin	_____
822.	oxitocina	_____
823.	carbetocin	_____
824.	oxitocina	_____
825.	oxitocina	_____
826.	oxitocina	_____
827.	carbetocin	_____
828.	carbetocin	_____
829.	carbetocin	_____
830.	oxitocina	_____
831.	oxitocina	_____
832.	carbetocin	_____
833.	oxitocina	_____
834.	carbetocin	_____
835.	oxitocina	_____
836.	carbetocin	_____
837.	carbetocin	_____
838.	oxitocina	_____
839.	carbetocin	_____

- 840. oxitocina _____
- 841. carbetocin _____
- 842. carbetocin _____
- 843. oxitocina _____
- 844. carbetocin _____
- 845. carbetocin _____
- 846. carbetocin _____
- 847. carbetocin _____
- 848. oxitocina _____
- 849. oxitocina _____
- 850. carbetocin _____
- 851. oxitocina _____
- 852. carbetocin _____
- 853. carbetocin _____
- 854. oxitocina _____
- 855. oxitocina _____
- 856. carbetocin _____
- 857. carbetocin _____
- 858. oxitocina _____
- 859. carbetocin _____
- 860. carbetocin _____
- 861. oxitocina _____
- 862. carbetocin _____
- 863. oxitocina _____
- 864. carbetocin _____
- 865. oxitocina _____
- 866. oxitocina _____
- 867. oxitocina _____
- 868. carbetocin _____
- 869. oxitocina _____
- 870. oxitocina _____
- 871. carbetocin _____
- 872. oxitocina _____
- 873. oxitocina _____
- 874. oxitocina _____
- 875. oxitocina _____
- 876. carbetocin _____
- 877. carbetocin _____
- 878. oxitocina _____
- 879. oxitocina _____
- 880. oxitocina _____
- 881. carbetocin _____
- 882. carbetocin _____
- 883. oxitocina _____
- 884. carbetocin _____
- 885. oxitocina _____
- 886. oxitocina _____

- 887. carbetocin _____
- 888. oxitocina _____
- 889. carbetocin _____
- 890. carbetocin _____
- 891. carbetocin _____
- 892. carbetocin _____
- 893. oxitocina _____
- 894. carbetocin _____
- 895. carbetocin _____
- 896. carbetocin _____
- 897. carbetocin _____
- 898. oxitocina _____
- 899. oxitocina _____
- 900. oxitocina _____
- 901. oxitocina _____
- 902. carbetocin _____
- 903. carbetocin _____
- 904. oxitocina _____
- 905. carbetocin _____
- 906. carbetocin _____
- 907. carbetocin _____
- 908. oxitocina _____
- 909. oxitocina _____
- 910. oxitocina _____
- 911. carbetocin _____
- 912. oxitocina _____
- 913. carbetocin _____
- 914. oxitocina _____
- 915. carbetocin _____
- 916. carbetocin _____
- 917. oxitocina _____
- 918. oxitocina _____
- 919. oxitocina _____
- 920. carbetocin _____
- 921. oxitocina _____
- 922. oxitocina _____
- 923. oxitocina _____
- 924. oxitocina _____
- 925. oxitocina _____
- 926. carbetocin _____
- 927. carbetocin _____
- 928. carbetocin _____
- 929. carbetocin _____
- 930. oxitocina _____
- 931. carbetocin _____
- 932. carbetocin _____
- 933. oxitocina _____

- 934. oxitocina _____
- 935. oxitocina _____
- 936. oxitocina _____
- 937. oxitocina _____
- 938. carbetocin _____
- 939. oxitocina _____
- 940. oxitocina _____
- 941. carbetocin _____
- 942. carbetocin _____
- 943. oxitocina _____
- 944. oxitocina _____
- 945. oxitocina _____
- 946. oxitocina _____
- 947. carbetocin _____
- 948. oxitocina _____
- 949. carbetocin _____
- 950. oxitocina _____
- 951. oxitocina _____
- 952. oxitocina _____
- 953. carbetocin _____
- 954. oxitocina _____
- 955. carbetocin _____
- 956. carbetocin _____
- 957. carbetocin _____
- 958. oxitocina _____
- 959. carbetocin _____
- 960. carbetocin _____
- 961. carbetocin _____
- 962. oxitocina _____
- 963. oxitocina _____
- 964. oxitocina _____
- 965. carbetocin _____
- 966. carbetocin _____
- 967. oxitocina _____
- 968. carbetocin _____
- 969. oxitocina _____
- 970. oxitocina _____
- 971. carbetocin _____
- 972. oxitocina _____
- 973. oxitocina _____
- 974. oxitocina _____
- 975. oxitocina _____
- 976. carbetocin _____
- 977. carbetocin _____
- 978. carbetocin _____
- 979. oxitocina _____
- 980. oxitocina _____

- 981. oxitocina_____
- 982. oxitocina_____
- 983. oxitocina_____
- 984. oxitocina_____
- 985. oxitocina_____
- 986. oxitocina_____
- 987. oxitocina_____
- 988. carbetocin_____
- 989. oxitocina_____
- 990. oxitocina_____
- 991. carbetocin_____
- 992. carbetocin_____
- 993. carbetocin_____
- 994. oxitocina_____
- 995. oxitocina_____
- 996. carbetocin_____
- 997. oxitocina_____
- 998. carbetocin_____
- 999. carbetocin_____
- 1000. carbetocin_____
- 1001. oxitocina_____
- 1002. oxitocina_____
- 1003. carbetocin_____
- 1004. carbetocin_____
- 1005. carbetocin_____
- 1006. carbetocin_____
- 1007. oxitocina_____
- 1008. carbetocin_____
- 1009. oxitocina_____
- 1010. carbetocin_____
- 1011. oxitocina_____
- 1012. oxitocina_____
- 1013. oxitocina_____
- 1014. oxitocina_____
- 1015. carbetocin_____
- 1016. carbetocin_____
- 1017. carbetocin_____
- 1018. oxitocina_____
- 1019. oxitocina_____
- 1020. carbetocin_____
- 1021. carbetocin_____
- 1022. oxitocina_____
- 1023. oxitocina_____
- 1024. oxitocina_____
- 1025. oxitocina_____
- 1026. carbetocin_____
- 1027. oxitocina_____

- 1028. carbetocin _____
- 1029. oxitocina _____
- 1030. carbetocin _____
- 1031. oxitocina _____
- 1032. oxitocina _____
- 1033. carbetocin _____
- 1034. carbetocin _____
- 1035. carbetocin _____
- 1036. oxitocina _____
- 1037. oxitocina _____
- 1038. oxitocina _____
- 1039. oxitocina _____
- 1040. carbetocin _____
- 1041. carbetocin _____
- 1042. carbetocin _____
- 1043. oxitocina _____
- 1044. oxitocina _____
- 1045. carbetocin _____
- 1046. oxitocina _____
- 1047. carbetocin _____
- 1048. oxitocina _____
- 1049. oxitocina _____
- 1050. oxitocina _____
- 1051. carbetocin _____
- 1052. carbetocin _____
- 1053. oxitocina _____
- 1054. carbetocin _____
- 1055. oxitocina _____
- 1056. carbetocin _____
- 1057. carbetocin _____
- 1058. oxitocina _____
- 1059. carbetocin _____
- 1060. oxitocina _____
- 1061. oxitocina _____
- 1062. oxitocina _____
- 1063. oxitocina _____
- 1064. carbetocin _____
- 1065. carbetocin _____
- 1066. carbetocin _____
- 1067. oxitocina _____
- 1068. oxitocina _____
- 1069. oxitocina _____
- 1070. carbetocin _____
- 1071. oxitocina _____
- 1072. carbetocin _____
- 1073. oxitocina _____
- 1074. carbetocin _____

- 1075. oxitocina_____
- 1076. oxitocina_____
- 1077. carbetocin_____
- 1078. oxitocina_____
- 1079. carbetocin_____
- 1080. carbetocin_____
- 1081. oxitocina_____
- 1082. carbetocin_____
- 1083. carbetocin_____
- 1084. carbetocin_____
- 1085. oxitocina_____
- 1086. oxitocina_____
- 1087. carbetocin_____
- 1088. oxitocina_____
- 1089. carbetocin_____
- 1090. carbetocin_____
- 1091. oxitocina_____
- 1092. oxitocina_____
- 1093. carbetocin_____
- 1094. oxitocina_____
- 1095. carbetocin_____
- 1096. carbetocin_____
- 1097. oxitocina_____
- 1098. carbetocin_____
- 1099. carbetocin_____
- 1100. carbetocin_____
- 1101. oxitocina_____
- 1102. oxitocina_____
- 1103. oxitocina_____
- 1104. carbetocin_____
- 1105. oxitocina_____
- 1106. carbetocin_____
- 1107. oxitocina_____
- 1108. oxitocina_____
- 1109. oxitocina_____
- 1110. carbetocin_____
- 1111. carbetocin_____
- 1112. oxitocina_____
- 1113. oxitocina_____
- 1114. carbetocin_____
- 1115. oxitocina_____
- 1116. carbetocin_____
- 1117. oxitocina_____
- 1118. carbetocin_____
- 1119. oxitocina_____
- 1120. carbetocin_____
- 1121. carbetocin_____

- 1122. carbetocin _____
- 1123. carbetocin _____
- 1124. oxitocina _____
- 1125. oxitocina _____
- 1126. carbetocin _____
- 1127. carbetocin _____
- 1128. carbetocin _____
- 1129. oxitocina _____
- 1130. oxitocina _____
- 1131. carbetocin _____
- 1132. oxitocina _____
- 1133. carbetocin _____
- 1134. oxitocina _____
- 1135. carbetocin _____
- 1136. carbetocin _____
- 1137. oxitocina _____
- 1138. oxitocina _____
- 1139. oxitocina _____
- 1140. oxitocina _____
- 1141. oxitocina _____
- 1142. oxitocina _____
- 1143. carbetocin _____
- 1144. oxitocina _____
- 1145. carbetocin _____
- 1146. carbetocin _____
- 1147. carbetocin _____
- 1148. carbetocin _____
- 1149. oxitocina _____
- 1150. oxitocina _____
- 1151. carbetocin _____
- 1152. oxitocina _____
- 1153. carbetocin _____
- 1154. carbetocin _____
- 1155. oxitocina _____
- 1156. oxitocina _____
- 1157. carbetocin _____
- 1158. oxitocina _____
- 1159. oxitocina _____
- 1160. oxitocina _____
- 1161. carbetocin _____
- 1162. oxitocina _____
- 1163. oxitocina _____
- 1164. carbetocin _____
- 1165. oxitocina _____
- 1166. oxitocina _____
- 1167. oxitocina _____
- 1168. oxitocina _____

- 1169. oxitocina _____
- 1170. carbetocin _____
- 1171. oxitocina _____
- 1172. oxitocina _____
- 1173. oxitocina _____
- 1174. oxitocina _____
- 1175. oxitocina _____
- 1176. carbetocin _____
- 1177. oxitocina _____
- 1178. oxitocina _____
- 1179. oxitocina _____
- 1180. carbetocin _____
- 1181. carbetocin _____
- 1182. carbetocin _____
- 1183. carbetocin _____
- 1184. oxitocina _____
- 1185. carbetocin _____
- 1186. carbetocin _____
- 1187. carbetocin _____
- 1188. carbetocin _____
- 1189. carbetocin _____
- 1190. carbetocin _____
- 1191. carbetocin _____
- 1192. oxitocina _____
- 1193. carbetocin _____
- 1194. carbetocin _____
- 1195. carbetocin _____
- 1196. carbetocin _____
- 1197. oxitocina _____
- 1198. carbetocin _____
- 1199. carbetocin _____
- 1200. carbetocin _____

ANEXO B. Cronograma de Actividades:

ACTIVIDAD	Nov 12	Dic 12	Ene- Dic 13	Ene- Feb 14	Mar- Abr 14	May 14
Elaboración del protocolo						
Registro del protocolo						
Colección de información						
Captura de datos						
Análisis de datos						
Interpretación de resultados						
Formulación de conclusiones						
Presentación de resultados						

ANEXO C. Hoja de captura de datos

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Protocolo “Análisis clínico del uso de carbetocina vs. la infusión de oxitocina en la prevención de la hemorragia obstétrica en pacientes de alto riesgo”.

Nombre de la paciente: _____

Numero de Afiliación _____

Fecha de ingreso. ____/____/____

No. De caso _____.

ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Edad materna ____años Gesta ____ Para ____ Abortos ____ Cesáreas ____

Fecha de última regla ____/____/____ Fecha probable de parto ____/____/____

Edad gestacional al ingreso al hospital _____

Factores de riesgo para hemorragia:

- Hemorragia obstétrica previa Cesárea previa Retención de placenta
- Interrupción vía abdominal Inducción de trabajo de parto Macrosomía fetal
- Parto instrumentado Embarazo múltiple Multiparidad
- Polihidramnios Otro: especifique _____

Hb: _____ Hto: _____ T/A: _____ FC: _____

Grupo de Tratamiento:

carbetocina

oxitocin

Trabajo de parto

Tiempo de trabajo de parto: _____ h; _____ min / Tiempo de alumbramiento: _____

Parto eutócico Distócico, Especificar: _____

Cesárea, Indicación: _____

Cuantificación del sangrado: _____ ml.

Puerperio:

1 hora: T/A: _____ FC: _____ Tegumentos: Palidez: Normal

Tono Uterino, Fondo Uterino: ↑ Cicatriz Umbilical ↓ Cicatriz Umbilical

2 horas: T/A: _____ FC: _____: Palidez: Normal Tono Uterino

Tono Uterino, Fondo Uterino: ↑ Cicatriz Umbilical ↓ Cicatriz Umbilical

24 horas: Hb: _____ Hto: _____ T/A: _____ FC: _____

Hipovolemia Medidas adicionales: Masaje uterino

Reemplazo de volumen: Sangre Soluciones: Cristaloides Coloides

Medicamentos: _____

Datos del recién nacido: Fecha de nacimiento: ____/____/____

Sexo: _____ Peso: _____ g Talla: _____ cms Apgar: _____

Evolución: _____

Complicaciones:

Maternas

 No

Si

Describir

Manejo: _____

Evolución:

Fetales

No

Si

Describir

Manejo: _____

Eventos Adversos:

 No Sí

Describir _____

Manejo: _____

Fecha de egreso materno: ____/____/____ Fecha de egreso neonatal: ____/____/____

Capturó la información:

ANEXO D. Hoja de consentimiento informado

Comité Local de Investigación en Salud, 2102
Hospital General Regional No. 36

Carta de Consentimiento Informado

1.- Identificadores:

A) Nombre del estudio: "ANALISIS CLINICO DELUSO DE LA CARBETOCINA VERSUS INFUSION DE OXITOCINA EN LA PREVENCION DE LA HEMORRAGIA OBSTETRICA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO"

B) Patrocinador: Ninguno.

2.- Propósito del estudio

Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Hospital General Regional No. 36, de Puebla, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio tiene como propósito demostrar la eficacia del uso de la carbetocina versus infusión de oxitocina en la prevención de la hemorragia obstétrica en pacientes de alto riesgo"

Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque cursa con embarazo de termino y tiene factores de riesgos para desarrollar hemorragia obstétrica en el puerperio.

Por lo que pensamos que pudiera ser una buena candidata para participar en este proyecto.

Al igual que usted, muchas mujeres más serán invitadas a participar en dicho estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar en él.

3.- Procedimientos

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

a.- Deberá contestar unas preguntas (para historia clínica) y llenado de hoja de recolección de datos

Si alguna pregunta le incomoda o no quiere contestarla, usted está en su derecho de hacerlo.

b.- Deberá aceptar la administración de carbetocina o infusión de oxitocina posterior al nacimiento de su hijo recién nacido

c.- Se le mantendrá en vigilancia estrecha

d.- Llevará un cálculo de sangrado aproximado y tomas de muestra en sangre

4.- Posibles riesgos y molestias.

Los relacionados a las complicaciones pueden ser secundarias a la administración de ambos fármacos: sobredosificación, alteraciones electrolíticas como hiponatremia, intoxicación hídrica principalmente.

5.- Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

A usted no se le pagará, ni tendrá que pagar nada, por ingresar al estudio.

El beneficio que obtendrá será no presentar complicaciones secundarias a la hemorragia obstétrica (choque hipovolémica, histerectomía obstétrica, lesión renal etc.)

6.- Participación o retiro.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si usted acepta ingresar al estudio los resultados de su evolución posterior al manejo que proponemos, podrán ser analizados. Usted no necesita retirarse del estudio, pero si usted desea que los resultados obtenidos no sean utilizados, podrá solicitarlo y entonces esto no influirá en la atención futura que el Instituto Mexicano del Seguro Social brinde a usted ni a sus familiares. Nadie le negará la atención ni el tratamiento que usted necesite. Usted no podrá ser identificado por ninguna persona ajena al personal médico, paramédico y científico que participó en este estudio.

7.-Privacidad y confidencialidad.

El equipo de investigadores el servicio de Tococirugía del Hospital General Regional No. 36, de Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social al cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información sobre usted, o que usted nos proporcione

Durante su participación en este estudio, al menos de que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

8.- Personal de contacto para dudas y aclaraciones

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse: Dr José Manuel Serrano Mendoza tel: 22 24 63 57 62 ó Dr. Jose Angel Lopez Farfan: 22 22 38 85 54.

9.- Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

10.- Declaración de consentimiento informado:

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante y Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado
Dr. José Manuel Serrano Mendoza

Firma del encargado de obtener el Consentimiento informado Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1 Parentesco con participante

Firma del Testigo Fecha

Nombre del Testigo 2 Parentesco con participante

Firma del Testigo Fecha