

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CASTELAZO AYALA"  
IMSS

MISOPROSTOL vs. OXITOCINA PARA LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA  
OBSTÉTRICA.

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA  
P R E S E N T A  
Dra. Tamara Ana Lilia Samperio Zamorano

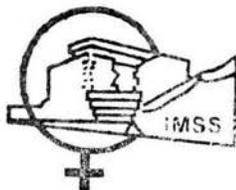
Asesor de tesis:  
Dr. Luis Alcázar Álvarez

MEXICO, D. F.

2004



IMSS



DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"  
IMSS



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

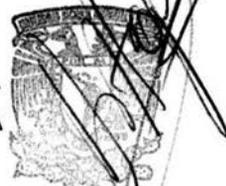
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

A large, stylized handwritten signature or scribble in dark ink, consisting of several overlapping loops and lines.

1980  
1981  
1982

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CASTELAZO AYALA"**



MISOPROSTOL vs. OXITOCINA PARA LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA OBSTÉTRICA  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente  
Director Médico

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Gilberto Tena Alavez  
Director de Enseñanza e Investigación

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Luis Alcázar Álvarez  
Asesor de Tesis

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: LAUREA ANA LILIA SAMPERO 2

FECHA: 30.09.2009

FIRMA: [Handwritten Signature]

## DEDICATORIAS

A DIOS. Gracias por prestarme la vida y obsequiarme cada día que pasa.

Con cariño especial, a mis padres. Gracias a ustedes estoy escribiendo estas líneas. Nunca les podré pagar ese amor y apoyo brindados por tanto tiempo.

A mi esposo porque es el mejor estímulo para ser una buen mujer. Gracias a ti conozco más los deseos de superación.

Gracias, gordo, por tu compañerismo y amor.

A Theyra por su apoyo incondicional. Gracias por soportarme, hermana.

Al resto de mi familia por acompañarme en esta larga travesía y festejar juntos los éxitos obtenidos.

A mi maestro y amigo, Luis Alcázar Álvarez. Muchas Gracias por el valioso apoyo brindado para la realización de esta tesis.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al todo el personal médico que labora en el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" por darme la oportunidad de aprender en estos cuatro años de residencia médica.

A la Institución por abrirme las puertas y permitirme el desarrollo como especialista.

A todas las pacientes que han participado en mi formación profesional y como ser humano.

A los residentes de mi guardia por haber permitido la enseñanza mutua.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	6
ANTECEDENTES .....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
JUSTIFICACIÓN .....	12
OBJETIVOS .....	13
HIPÓTESIS .....	14
MATERIAL Y METODOS .....	15
RESULTADO .....	17
DISCUSIÓN .....	18
CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFÍA .....	21

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el uso de misoprostol (400 microgramos) administrado por vía sublingual, es mejor que el uso de oxitocina (20 ui) en infusión intravenosa en el puerperio inmediato para prevenir la hemorragia obstétrica.

**Material y Métodos:** Estudio analítico, prospectivo, comparativo, transversal y experimental. Se formaron dos grupos: A en el cual se administró oxitocina 20 UI y el B a el cual se administró misoprostol 400 microgramos sublingual. El tamaño de la muestra se obtuvo a conveniencia siendo de 30 pacientes en cada grupo. A todas las pacientes se les tomó biometría hemática, Antes de la atención del parto, el medicamento se administró después del pinzamiento del cordón umbilical, vigilando la tensión arterial y la cantidad de sangrado en el puerperio inmediato.

**Resultados** De todas las variables estudiadas, la única en que se observó diferencia estadísticamente significativa fue la medición del sangrado posparto y ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** El uso de misoprostol es útil para disminuir el sangrado posparto, sin embargo, a pesar de que existió diferencia estadísticamente significativa comparándolo con el grupo en el que se utilizó oxitocina, ésta no tuvo repercusiones clínicas importantes, ya que la tensión arterial media como las cifras de hemoglobina posparto, no se vieron alteradas de manera significativa. Por el momento solo podemos concluir que éste medicamento resulta una alternativa en el tratamiento para la prevención de hemorragia posparto.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La hemorragia posparto es la primera causa de mortalidad materna en el Mundo (17-40%), ya que se registran 100,000 muertes cada año (1) dejando complicaciones secundarias en más de 20 millones de mujeres anualmente (2). Es la complicación más frecuente del parto y se presenta en alrededor del 55% de los nacimientos. La atonía uterina es la primera causa de hemorragia severa posparto(3). En nuestro país es la segunda causa registrada de muerte materna. Es la tercera causa de mortalidad materna en Estados Unidos y ocupa la primera causa de muerte materna en el Hospital "Luis Castelazo Ayala"

La hemorragia posparto se define como la pérdida de más de 500 ml. volumen que se considera normal. La hemorragia severa es la pérdida de más de 1000 ml. o a la disminución de 3 o más gramos por dl en la cifra de hemoglobina.

El protocolo de manejo de la hemorragia posparto es la administración profiláctica de 20 UI de oxitocina en 500 ml. de solución Hartman a una velocidad de 15 ml. por minuto por vía intravenoso o incluso 10 UI intramuscular, iniciándose después del nacimiento. Posteriormente, en caso de no haber datos de pre-eclampsia, se puede administrar 0.2 mg. de metil-ergonovina intramuscular.

El misoprostol es el análogo sintético de la prostaglandina E1, pertenece a las sustancias autacoides u hormonas locales, ya que el efecto lo ejercen en el mismo sitio de su producción (4). Usado por mas de 12 años para el tratamiento de la úlcera péptica y no se han observado, efectos colaterales serios ni frecuentes. Utilizándose para el tratamiento de la hemorragia posparto con buenos resultados (5-7).

La inyección intramiometrial de prostaglandinas PGF2 alfa posparto fue inicialmente descrita en 1976, así como la aplicación de supositorios rectales; intra vaginales e inclusive con irrigación intrauterina.

El uso de misoprostol, es un tema de interés médico, en la inducción de madurez cervical y recientemente se ha incluido para el tratamiento médico en el control de la hemorragia obstétrica del país, también ya detallado en el lineamiento técnico para el diagnóstico y control de la hemorragia obstétrica en nuestro país(22).

Dada la importancia del tratamiento es necesario contar con una vía de administración rápida y efectiva en el manejo hacen que los investigadores busquen y experimenten con otros métodos. De aquí, estriba la importancia, de la posible utilización de la vía sublingual.

Mecanismo de acción:

#### **Útero**

1. Contracción del músculo liso.
2. Aumento de la liberación de calcio es un elemento importante en la interacción de las moléculas de actina y miosina.
3. Promueven la formación de puentes de unión intracelulares. Que son estructuras que se forman en el útero gestante y existen contactos entre células yuxtapuestas. Mediante estas estructuras se realiza la comunicación intracelular y la propagación de la actividad contráctil.
4. Promueve la formación de receptores oxitócicos, por esto observamos que posterior al tratamiento con PGE2 y PGF2 alfa hay mayor sensibilidad a la oxitócica.

#### **Cervix**

1. En la maduración ya que esta constituido por colágeno tipo I (85%), músculo liso (25%) y por la sustancia fundamental.
2. La maduración cervical está dada por una disminución en la cantidad de colágena y por los cambios en la sustancia fundamental.
3. Está bien establecido que la PGE y F alfa están envueltas en el proceso de maduración cervical, exámenes microscópicos demuestran que posterior al tratamiento con PGE2, hay cambios en el tejido cervical, disminución en la

concentración de colágena debido a un aumento en la actividad de la enzima colagenasa y disminución del dermatán sulfato.

Indicaciones:

1. Inducción de trabajo de parto en cualquier etapa de la gestación.
2. Hemorragia posparto.
3. Cirugía ginecológica.

Daniel V. Surbek y colaboradores en 1997(13) compararon la seguridad y la eficacia del misoprostol intravaginal y PGE2 para inducción del trabajo de parto. 103 mujeres con indicación médica para la inducción de estas, dividió 52 pacientes en el grupo de misoprostol recibiendo una dosis de 50 microgramos intravaginal y a 51 pacientes con PGE2 (Dinoprostona) 3 mgrs intravaginal a las 6, a las 24 y a las 30 hrs. Después de la primera dosis hasta la actividad del trabajo de parto.

En el grupo de misoprostol ocurrió el parto en las primeras 24 hrs posteriores a la administración en el 70% de los pacientes, y 46 % en el grupo de dinoprostona. Requiriendo cesárea el 12 y 14 % respectivamente. No hubo significación estadística en las complicaciones fetales y concluye que el misoprostol intravaginal es una droga segura para la inducción con mayor efectividad que la dinoprostona.

Tammy S. y colaboradores en 2001(14) publicaron un estudio, compararon la seguridad del uso de misoprostol rectal contra oxitocina intravenosa para la prevención de la hemorragia posparto. A 325 mujeres las dividieron en 2 grupos, al grupo problema (154 mujeres) se les administro 250mcg de misoprostol rectal, y un placebo con solución intravenosa, el grupo control (161 mujeres) recibió 2 tabletas de lactosa por vía rectal más 20 UI de oxitocina en solución Ringer intravenosa.

La hemorragia se presentó en 32 pacientes (21%) del grupo problema y en 24 pacientes del grupo control (15%). Ambos grupos se requirió un fármaco adicional para el control del sangrado de 36 pacientes (23%) y en 17 pacientes (11%) respectivamente.

En cuanto al costo del medicamento el misoprostol fue de 37 pesos M.N. por tableta y la oxitocina tiene un costo de 10 pesos cada ampolla.

No se tomaron en cuenta los días cama, la atención por personal médico y de enfermería.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a la alta existencia de mortalidad por hemorragia posparto, surgen la siguiente pregunta. ¿El uso de misoprostol administrado por vía sublingual en el puerperio inmediato, es eficaz en la prevención de hemorragia obstétrica comparándolo con la administración por infusión de oxitocina?

## **JUSTIFICACIÓN**

La hemorragia posparto constituye una de las causas más frecuentes de morbilidad materna tanto en países industrializados como en vías de desarrollo donde las condiciones socioeconómicas no permiten contar con los recursos humanos y técnicos suficientes, en México alguno de los problemas principales es el desabasto de medicamentos en todo el sector salud.

Se estima que una revisión del comité técnico de la Secretaría de Salud que en el año de 2000-2001. La hemorragia obstétrica ocupa el segundo lugar entre las causas de mortalidad materna y deja secuelas orgánicas importantes en un número importante de pacientes. En nuestro hospital ocupa la 1ra causa de muerte materna.

La búsqueda de mejores alternativas de tratamiento médico ha llevado a múltiples investigadores a experimentar con diversos medicamentos, cuya eficacia, tolerabilidad, seguridad y economía sea la mejor entre estos medicamentos se encuentra el misoprostol.

El manejo de la hemorragia con prostaglandinas es tema de discusión y estudio. El uso para inducir el trabajo de aborto es una indicación obstétrica poco reciente así como la prevención de la hemorragia posparto, utilizando diferentes vías de administración oral, rectal, vaginal y últimamente por la vía sublingual.

Dada la importancia de la morbi mortalidad en cuanto al sangrado es necesario investigar otra alternativa de tratamiento para esta entidad.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Demostrar si el uso de misoprostol (400 microgramos) administrado por vía sublingual es mejor que el uso de oxitocina (20 ui) en infusión intravenosa en el puerperio inmediato para prevenir la hemorragia obstétrica.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. -Comparar la eficacia clínica de misoprostol sublingual contra la oxitocina intravenosa en el puerperio inmediato mediante la medición del tiempo de alumbramiento.
2. -Identificar mediante la medición del sangrado la evolución del puerperio inmediato.

## **HIPÓTESIS**

El uso de misoprostol sublingual es más efectivo que la oxitocina en el puerperio inmediato para prevención de la hemorragia obstétrica.

El uso de misoprostol sublingual reduce significativamente el costo de la atención médica del parto.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

El tamaño de la muestra fue por conveniencia y conto con 2 grupos, el grupo A con oxitocina y el grupo B con misoprostol, ambos con 30 pacientes cada uno.

Se realizó en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, el diseño fue analítico, aleatorizado, prospectivo, comparativo, transversal y experimental y se incluyeron mujeres con embarazo a término atendidas en la unidad de tococirugía cuya resolución del embarazo haya sido por vía vaginal sin complicaciones.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes con perperio fisiológico inmediato, que acpten participar, mayores de 18 años de edad, con inducto conducción o conducción de trabajo de parto, atendidas de parto eutócico.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Uso de misoprostol en el trabajo de parto, embarazo con producto óbito, retención de restos placentarios, inversión uterina, laceraciones en el canal de parto, placenta previa, coagulopatía, sepsis, enfermedad hipertensiva del embarazo. Corioamniotitis, embolia del líquido amniótico, antecedentes de asma, que no deseen participar, sensibilidad al misoprostol, embarazo gemelar, embarazo con polidramnios.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:** Que se retiren del estudio si haber aportado ningún dato.

### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

1. Oxitócina.
2. Misoprostol.

### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

1. Tiempo de alumbramiento, se midió en segundos contabilizados desde el pinzamiento del cordón hasta la expulsión completa de la placenta.
2. Cantidad de sangre pérdida: se midió de acuerdo al peso del pañal que la recoja colocándolo inmediatamente al término de la atención del parto y transcurrirá una hora después del nacimiento del producto.
3. Signos vitales, medidos tensión arterial, frecuencia cardíaca, respiratoria y la temperatura.

4. Hematocrito pre y posparto.

**VARIABLES DE CONFUSIÓN:** Edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), semanas de gestación, peso del producto.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La comparación entre los grupos dependiendo de la distribución de la muestra fue normal o no, se realizó por pruebas de t de Student o U Mann Whitney respectivamente.

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 1º al 31 de julio del 2004, se estudiaron 60 pacientes que fueron atendidos en la unidad de quirúrgica del hospital de ginecología y obstetricia "Luis Castelazo Ayala" de la ciudad de México.

Se les dividió en dos grupos de manera aleatoria, al grupo "A" con 30 pacientes se utilizó 20 ui de oxicina intravenosa, el grupo "B" con 30 pacientes con misoprostol 400mg. sublingual, para la prevención de hemorragia posparto.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS.

El promedio de edad para las pacientes del grupo "A" fue de 28.6 y para el grupo "B" 27.2, con una desviación estándar de 6.5 y 6.4 respectivamente.

El índice de masa corporal fue de 27.1 (sobrepeso) y de 24.2 con desviación estándar de 4.6 y 4.3 respectivamente.

El número de embarazos previo, fue similar en promedio para ambos grupos. El cual fue de 2, en cuanto a la medición de la tensión arterial media a los 15, 30, 45 y 60 minutos no hubo diferencia significativa, manteniéndose en el rango entre 83 y 86 mm/hg en ambos grupos. Así mismo no se observa disminución importante en las cifras de hemoglobina.

El peso de los productos estilo entre 2450 el menor y de 4760mg. el mayor con una mediana de 3100 gr.

De todas las variables estudiadas la única que se observa diferencia, estadísticamente significativa fue en la medición en el sangrado posparto a las 6 hrs. que tuvo una media de 34.9 ml. para el grupo "A" y de 260 ml para el grupo de misoprostol con una  $p < 0.05$ .

## DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación apreciamos, que la comparación del uso de oxitocina y el misoprostol en la prevención de la hemorragia posparto observamos, que el misoprostol disminuyó la cantidad de sangrado posparto (a las 6 horas), lo que coincide con la literatura universal. Aún cuando existe una diferencia estadísticamente significativa, esta no tubo repercusión clínica ni se observo una reducción en los costos del tratamiento.

En febrero del 2002, en China Oi Sahng Tang y colaboradores publicaron un estudio sobre la biodisponibilidad del misoprostol administrado a dosis de 400 mcgrs por diversas vías, una vez administrado se medían las concentraciones plasmáticas del medicamento en su forma de misoprostol ácido a los 0, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, y 360 minutos, determinando por cromatografía de gas y espectrometría (8).

El área bajo la curva de la concentración plasmática de misoprostol a los 360 min. Fue la más grande para el grupo de administración sublingual (743.7+-291.2 pg h/ml) que para los demás por via oral (402.8+-182.6 pg h/ml) y vaginal con agua (649.3+-333.8 pg h/ml). Dado lo anterior, la opción de la administración del misoprostol sublingual tiene un gran potencial para sus aplicaciones y que amerita una mayor investigación.

En marzo del 2002 en Colombia. Williams Angarita y colaboradores publicaron un estudio prospectivo, rdbimizado y controlado sobre la seguridad y eficacia y costos del misoprostol sublingual 50 microgramos (grupo A) oxitocina intravenosa 16 UI min. sin especificar dosis total (grupo B), y metilergonovina intramuscular a dosis de 0.2 miligramos intramuscular (grupo C) utilizado en el tercer periodo de trabajo de parto divididos en tres 3 grupos. De 25 pacientes cada uno y utilizando un análisis estadístico el anova de 2 vias y Newman-Keuls para establecer diferencias en el sangrado posparto, el tiempo de alumbramiento y los costos de atención médica.

El sangrado posparto en el grupo de misoprostol fue de 389.4+-271.7 cc, el grupo de oxitocina de 467.4+-427.5 cc y el de ergonovina de 557+-256.2 cc.

El tiempo promedio de alumbramiento para el grupo A es  $308.7 \pm 156.6$  segundos, para el B de  $362 \pm 162.3$  segundos y finalmente el C de  $557 \pm 256.6$  segundos.

En cuanto a costos estimados de medicamentos e insumos fue de \$500, \$8000 y \$ 2000 respectivamente. Desgraciadamente no se establece el tipo de moneda y su equivalencia en dólares. No obstante las diferencias de costo son benéficas a favor de misoprostol hasta en un 800% (9).

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **CONCLUSIONES**

El uso de misoprostol es útil para disminuir el sangrado posparto, sin embargo a pesar de que existió diferencia estadísticamente significativa comparándolo con el grupo en el que se utilizó oxitocina, ésta no tuvo repercusiones clínicas importantes, ya que la tensión arterial media como las cifras de hemoglobina posparto, no se vieron alternadas de manera significativa, de ahí que valdrá la pena ampliar la muestra en el futuro para determinar si el misoprostol es mejor que la oxitocina y por el momento solo podemos concluir que este medicamento resulta una alternativa en el tratamiento de la prevención de hemorragia posparto sin haber demostrado que sea mejor que el manejo con oxitocina.

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ratnam SS, Viegas OAC, Sing K. Magnitude and causes of maternal mortality as a basis for its prevention. En: Kassel E, Awan A,K eds. Maternal and child care in developing countries. Zurich. Switzerland. 1989, p. 80-90.
- 2.- Turmen T. Safe motherhood: A global problem. En: Report from a symposium on the prevention and manegement of anaemia in pregnancy and postpartum hemorrhage. Wold Health Organization. Switzerland. 1996: p. 1-13.
- 3.- Arias F, Guía práctica para el embarazo y parto de alto riesgo, México 2ª ed. 1995, p. 446-64.
- 4.- Goodman and Gillman. Farmacología 9ª. Edición. Autocoides derivados de lípidos 1997, p 643-53.
- 5.- O'Brien P, El Refaey, Gordon A, Geary M, Rodeck Ch. Rectally administered for the tretment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: A descriptive Study. Obstet Gynecol 1998, p 212-4.
- 6.- Bamigboye AA, Hotmeyr Gj, Merrell DA. Coronation Hospital Johannesburg, South Africa. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 1998, p.1043-6.
- 7.- El Refaey H. O'Brien P. Morafa W, Walter J, Rodeck C. University Collage Hospital, London UK, Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. Br J Obstet Gynecol 1997; 104: 336-9.
- 8.- Shan Tang Oi, Horts Schweer, and H.S. Seyberth, W. H. Lee Sharon and Pak Chung Ho. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Human Reproduction, 2002; 17:332-6.
- 9.- De Chemey Alan H., MD. Diagnostico y tratamiento Gineco Obstétrico. México 7ª ed. 1999, p. 721.
- 10.- - Drugs D. V. MD. Boesiger H., Hoesli A Double-blind comparision of safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 to induce labor. Am J Obstet and Gynecol 1997; 177:453-6.
- 11.- Gerstenfeid TS., Wing DA. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after veginal delivery Am J Obstet Gynecol 2001;185: 878-2.
12. - McNally Rand Tauton Editors Drug Information for Health Care Professional. 17ª ed. 1997 p. 20-54.
13. - Federación Mexicana de Ginecologías y Obstetricia, Programa de Actualización Continua en Ginecología y Obstetricia, México 1ª ed. 2000 p. 25.
14. - Herdman JG. Las Bases Farmacológicas de la Farmacéutica. México. 1996 9ª ed.126

15. - Carrera Macia JM. Protocolos de Obstétrica y Medicina Perinatal del instituto Universitario España 1996, 3ª ed. P. 404
16. - Leston Robert C. Principios de Bioestadística, Manual Moderno. México. 1992 p. 41-42
17. - F. Gary Cunningham. Obstetricia de Williams España 1996, 4ª ed. p. 245-246, 343.
18. - Comparato Mario. Terapeute Hormonal en Ginecología, México1996, 3ª ed. p. 20-30.
19. - Frederickson HL. Wilkins L. Secretos de la Ginecobstetricia. México 1999. p. 399
20. - Comité Nacional Para el Estudio de la Mortalidad Materna y Perinatal. Lineamiento Técnico para la Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Hemorragia Obstétrica. Secretaria de Salud, México 2000.
21. - Cunningham. G. Obstetricia de Williams, 20ª ed 1998, p. 707.
22. - Angarita PW., Borre AO, Rodríguez YB. Manejo activo del alumbramiento con misoprostol sublingual: un estudio clínico controlado en el Hospital de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena. Facultad de Medicina Cartagena, Colombia. Marzo 2002