



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Ginecología y Obstetricia

EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO CONTRA LA ORCIPRENALINA
COMO TOCOLITICO DE PRIMERA ELECCION
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO EN EL HENM

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

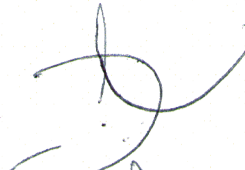
Med. Gral. Heidi E. Arce Jaramillo.

Dirigido por:

Dr. Jorge R. Barón Sevilla.

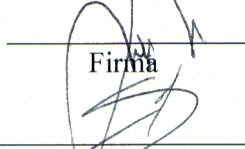
SINODALES

Med.Esp.Jorge R. Barón Sevilla
Presidente



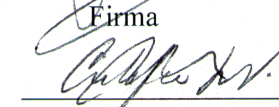
Firma

Med.Esp.C. Arturo Rebolledo Fernández
Secretario



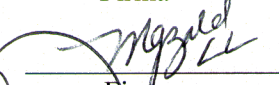
Firma

Med. Esp.Sergio F. Reyes Vega
Vocal



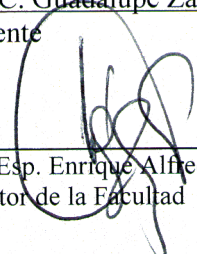
Firma

Dr. Carlos Sosa Ferreyra
Suplente

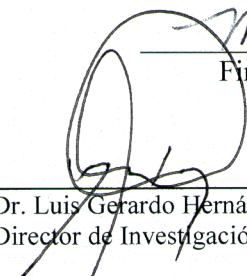


Firma

Dra. C. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea
Suplente



Med.Esp. Enrique Alfredo López Arvizu
Director de la Facultad



Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Marzo 2010
México

RESUMEN

Introducción: La prematuridad es uno de los grandes desafíos de la medicina perinatal, la causa de una alta morbi – mortalidad neonatal, y de múltiples problemas socioeconómicos en un país. Por lo cual es muy importante prevenir a todos los niveles el nacimiento pretérmino. Y a nivel hospitalario la administración del tocolítico ideal disminuirá el riesgo de que éste evento ocurra. **El objetivo** fue determinar la eficacia del nifedipino comparado con la orciprenalina como tocolítico de primera elección en la amenaza de parto pretérmino en el hospital de Especialidades del Niño y la Mujer. **Metodología.-** Se incluyeron 66 pacientes femeninas, primigesta o secundigestas con embarazo de 28 – 34 semanas de gestación y amenaza de parto pretérmino con un índice de Gruber – Baugarten de 2 a 4, y que no presentaran antecedente de parto prematuro. Se le administró en el servicio de urgencias el fármaco de manera aleatorizada y se observaron variables como : tiempo de uteroinhibición, efectos colaterales, prolongación del embarazo. Se utilizó estadística descriptiva con porcentajes y estadística inferencial con pruebas no paramétricas como la X² para las variables nominales. **Resultados.-** No se observaron diferencias significativas entre el nifedipino y la orciprenalina en cuanto a la eficacia para inhibir la amenaza de parto pretérmino ni acortar el tiempo para lograr la uteroinhibición. Sin embargo el nifedipino presentó menos efectos colaterales ($p < 0.04$) estadísticamente significativo en relación con la orciprenalina. **Conclusiones.-** La nifedipino es un fármaco que puede ser utilizado como tocolítico de primera elección en la amenaza de parto pretérmino, a pesar de que su efectividad en cuanto al tiempo de uteroinhibición no es mayor a un beta – mimético, los beneficios que se obtienen con su administración son mayores.

PALABRAS CLAVE: Amenaza de parto pretérmino, Orciprenalina, nifedipino, uteroinhibición.

SUMMARY

Introduction: Prematurity is one of the big challenges of perinatal medicine, the cause of a high morbid- mortality and multiple socioeconomic difficulties in a country; reason why it is very important to give fair warning to preterm childbirth at all levels and at a hospital level, the application of the ideal tocolytic will decrease the risk of this event to happen. **The Objective** was to determine the efficiency of the nifedipine, as tocolytic of first election, in the threat of preterm parturition at Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer. **Methodology:** 66 female patients were included, first and second gestation patients with a lapse of 28 to 34 weeks of gestation and threat of preterm childbirth with a Gruber – Baugarten coefficient from 2 to 4; that did not show any previous history of premature parturition. The pharmacological was administered to the patients in the emergency service in an aleatoric manner. A series of variables were observed, such as: uterus inhibition, collateral effects and pregnancy prolongation. Descriptive statistic was used with percentages and measures of central tendency; such as: mean, median and dispersion measures with its standard deviation and inferential statistic with non parametric tests such as X² for the nominal variables. **Results:** No significant differences were observed between the nifedipine and the orciprenaline, as for that of inhibit the threat of preterm parturition, either to shorten the time to accomplish the uterus inhibition. However, the nifedipine presented less collateral effects with a $p < 0.004$ statistically significant in relation with the orciprenaline. **Conclusions:** Nifedipine is a pharmacological that can be used as a tocolytic of first election in the threat of preterm parturition, in spite of its efficiency in matters of uterus inhibition time, is not longer than a beta-mimetic; the benefits obtained with its application are higher.

Key words: Threat of preterm parturition, orciprenaline, nifedipine, uterus inhibition.

DEDICATORIAS

El presente trabajo de investigación está dedicado a mis padres Elizabeth y Roberto por su apoyo incondicional durante toda la vida, y por ayudarme a alcanzar mis sueños.

A Dios por regalarme la vida y la oportunidad de servir a las pacientes.

A Manu por su apoyo y comprensión en estos años de residencia que estuvo a mi lado.

A mis hermanos por su amor, alegría y entusiasmo que me transmiten a pesar de la distancia.

A mis amigos por su apoyo en los momentos de flaqueza, por su entusiasmo y por todos los momentos de felicidad que compartimos!!!!

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas las personas que colaboraron en mi formación y enseñanza para lograr este proyecto, en especial:

A mi familia y Manu por su apoyo incondicional siempre. A mis maestros, no puedo mencionar alguno porque todos me enseñaron algo a lo largo de estos cuatro años.

A Dr. Genaro Vega Malagòn por su colaboración en el análisis metodológico.

A Dra Joana Ledezma Morales por la paciencia y el tiempo que invirtió en este trabajo y por su amistad.

INDICE

	Pàgina
RESUMEN	i
SUMMARY	ii
DEDICATORIAS	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
INDICE	v
INDICE DE CUADROS	vi
I.- INTRODUCCION	1
II.- REVISION DE LA LITERATURA	3
III.- METODOLOGIA	25
IV.- RESULTADOS	28
V.- DISCUSION	36
VI.- CONCLUSIONES	38
VII.- LITERATURA CITADA	39
VIII.- APENDICE	45

INDICE DE CUADROS

CUADROS	PAGINA
6.1 PORCENTAJE DE PACIENTES UTEROINHIBIDAS	30
6.2. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR TIEMPO DE UTEROINHIBICION	31
6.3 EFECTOS COLATERALES QUE PRESENTO ORCIPRENALINA Y NIFEDIPINO.	32
6.4 DSITRIBUCION POR GRUPO DE LOS EFECTOS COLATERALES	33
6.5 EDAD DE TERMINO DEL EMBARAZO CON EL USO DE ORCIPRENALINA O NIFEDIPINO	34
6.6 CALIFICACION DE APGAR FINAL EN AMBOS GRUPOS	35

I. INTRODUCCION

Uno de los problemas más importantes y acuciantes en la perinatología actual es la patología inherente a la prematuridad, puesto que no en vano constituye un porcentaje muy alto de todos los partos en nuestra población, con diferencias ostensibles entre países y entre las diferentes poblaciones, con un gran impacto sobre la morbi-mortalidad perinatal .

La prematuridad en términos cuantitativos se presenta en el 5 -9 % de todos los embarazos. En nuestro país la incidencia es del 6 al 7.5 % de toda la población estudiada. Su importancia radica en que es causa del 70 % de la mortalidad neonatal ò infantil total. Es más, el neonato prematuro tiene una probabilidad 180 veces superior de morir que el neonato a término. Y es la segunda causa después de las malformaciones de producir morbilidad.

Además la prematuridad representa un problema socioeconómico muy importante, ya que las secuelas residuales a corto y largo plazo de un producto prematuro son de un 60 % (parálisis cerebral, retinopatía, displasia bronco pulmonar). Más de la mitad de las lesiones neurológicas están relacionadas con el peso y con la edad gestacional.

El costo económico invertido en la problemática de la prematuridad es muy alto, en E.U el costo total por día por tratamiento de parto pretérmino es de 2.8 millones y 4 mil millones de dólares anualmente.

Debido a todas las repercusiones que trae consigo el nacimiento pretérmino, se han identificado factores de riesgo, y se han introducido una serie de medicamentos tocolíticos que han sido eficaces para prolongar el tiempo del nacimiento y lograr la aplicación del esquema de madurez pulmonar así como proveer todo lo necesario para el nacimiento prematuro. Sin embargo los efectos adversos maternos y fetales en la aplicación de los tocolíticos, son variados y pueden llegar a ser fatales tanto para la madre como el producto, por lo cual se tiene que ser cuidadoso e individualizar la elección del tocolítico para administrar el fármaco que cause menor número de efectos adversos maternos o fetales, y que controle de manera eficaz y en el menor tiempo posible la actividad uterina.

Los fármacos beta adrenèrgicos y los bloqueadores de los canales de calcio son los tocolítics que con mayor frecuencia se administran durante la amenaza de parto pretèrmino en el sector salud. Sin embargo los primeros causan un mayor número de efectos colaterales y el tiempo de remisión de la uteroinhibición es mayor comparado con la nifedipino.

En el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en el estado de Querétaro se cuenta con ambos fármacos utilizados en este estudio, sin embargo se administra en mayor número de gestantes la orciprenalina, a pesar de que en la literatura se sugiere como fármaco de primera elección en la tocó lisis los bloqueadores de los canales de calcio, debido a que estos presentan menor número de efectos colaterales comparados con la orciprenalina.

En este estudio se pretende comprobar la eficacia tocolítica del nifedipino comparada con la orciprenalina, así como el número de efectos colaterales, el tiempo de uteroinhibición y la capacidad de ambos de prolongar el embarazo después del tratamiento.

II. REVISION DE LA LITERATURA

ANTECEDENTES

La prematuridad es en la actualidad uno de los grandes desafíos de la medicina perinatal. Pero no es solo un reto médico sino también constituye un grave problema para la familia, para la sociedad y para la economía de cualquier país (Villanueva et al. 2008).

Los progresos realizados en los últimos años en el campo de la perinatología han hecho posible que aumente la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Sin embargo este aumento de la supervivencia se asocia en ocasiones con una serie de complicaciones respiratorias, visuales, auditivas, neurológicas, cognitivas o de comportamiento. (Forester et al. 2006).

Los partos prematuros representan cerca del 75 % de la mortalidad neonatal y cerca de la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo, en América Latina y el Caribe cada año nacen cerca de 12 millones de niños: 400 000 mueren antes de cumplir cinco años, 270 000 en el primer año de vida, 180 000 durante el primer mes de vida y 135 000 por prematuridad. (Forester et al. 2006).

En Francia cerca del 5.9 % son nacimientos pretérminos. La incidencia de parto pretérmino se encuentran aumentado en los últimos 20 años, y cada vez la edad de presentación de éstos es a más de temprana edad de gestación. En Francia 9000 de 750 000 nacimientos son pretérmino (1.2 %) y hasta un 40 % son productos menores de 33 semanas de gestación. Esta situación inclina al obstetra a identificar la paciente con APP y administrarle el tratamiento tónico. (Abitayeh et al. 2005).

En 1907 Simpson hace referencia de la atención de un parto prematuro el 25 diciembre 1642 con la supervivencia de este producto, el que más tarde fué conocido a nivel mundial por la descripción de la Gravedad este personaje fué conocido como Isaac Newton, sin embargo una gran proporción de productos prematuros no sobreviven y si lo hacen padecen la mayoría de ellos grandes repercusiones físicas propias de su inmadurez. (Tan TC et al. 2006).

La situación es aún más grave en infantes con prematuridad extrema (menos de 32 semanas de gestación) entre quienes una quinta parte no sobreviven el primer año y hasta un 60 % de los sobrevivientes tienen discapacidades neurológicas (problemas de lenguaje y aprendizaje, trastorno por déficit de atención, dificultades socio-emocionales, deterioro sensorial, visual auditivo, retraso mental y parálisis cerebral). (How et al 2006).

Anualmente en el mundo ocurren cerca de 13 millones de partos prematuros. Su frecuencia varía entre 5 – 11 % en las regiones desarrolladas y hasta 40 % en algunas regiones marginadas. En Estados Unidos, en 1981, representó 9.4 % de los embarazos y en 2005, 12.7 %, lo que significa un aumento de más de 30 % en el período. Sin embargo, en algunos grupos de la población se han reportado cifras aún mayores, como en los adolescentes, en los que la frecuencia alcanza 21.3%. (Tan TC et al 2006).

En el hospital General de México se realizó un estudio retrospectivo para el período de los años 1995 – 2001, en el que se registraron 57, 431 recién nacidos de los cuales 2, 400 fueron prematuros (4.18 %). De estos 1621 ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales (67.5 %), fallecieron 758 (46.7 %) y 863 egresaron por mejoría. (Tan TC et al 2006).

El estado que precede al parto prematuro es la amenaza de parto prematuro, que en Estados Unidos representa el diagnóstico que más a menudo conduce a la hospitalización durante el embarazo. El estudio “Pregnancy, Infection, and Nutrition” diseñado para establecer las condicionantes del parto prematuro, identificó que su antecedente (RM: 2.6; IC 95 %, 1.7 – 3.8), el informe materno de infección de transmisión sexual antes de las 24 semanas de embarazo (RM: 1.6; IC 95%, 1.3 – 2.6) y de vaginosis bacteriana (RM: 1.8; IC 95 %, 1.3 – 2.6) se relacionaron significativamente con la admisión de gestantes por amenaza de parto pretérmino en cualquier momento del embarazo. (Cabero 2004).

Influyen además factores socioeconómicos, para que ocurra una amenaza de parto pretérmino, mujeres adolescentes menores de 17 años, solteras, con nivel socioeconómico bajo y fumadoras. (Villanueva et al. 2008).

Los recién nacidos extremadamente prematuros requieren de atención de personal altamente calificado y el uso de tecnología sofisticada, a menudo durante períodos largos. Los hallazgos de un estudio de cohorte con base en la población realizado en

Massachussets, EUA, para definir los costos de los servicios de las estimulación temprana hasta los tres años de edad, indica una relación inversa con la edad gestacional el costo medio por infante de 24 a 31 semanas fue de 5,393 dólares, en uno de 32 a 36 semanas de gestación fue de 1, 578 dólares, y de 725 dólares en cada uno de los nacidos a término. Es decir los costos de los servicios de estimulación temprana son siete veces mayores en los muy prematuros comparados con los correspondientes en los neonatos a término. (Cabero 2004).

Los servicios de educación especial relacionados con la parálisis cerebral, el retraso mental, las deficiencias visuales y auditivas de los infantes prematuros añadieron 1, 100 millones de dólares (2,237 por niño). Además para el tratamiento del trabajo de parto prematuro los costos de atención excedieron los 800 millones de dólares (Ramos et al. 2002).

Es muy importante reconocer los factores de riesgos que se asocian a la amenaza de parto prematuro ya que incidiendo en éstas se puede evitar un gran numero de partos prematuros. Entre los factores más importantes se encuentran la edad materna, frecuentemente se ha observado mayor prevalencia de prematuridad entre las madres < 20 años y > 34 años.

Diversos autores han puntualizado que el exceso de riesgo para las madres muy jóvenes se concentraba entre aquellas que eran primíparas. Culturalmente el embarazo en madres < 20 años implica falta de apoyo, un bajo nivel de ingresos, un seguimiento incompleto del embarazo. Y en las madres > 34 años la amenaza de parto prematuro se relaciona con técnicas de estimulación hormonal y de reproducción humana asistida, tal como parecer indicar el hecho de que las gestaciones múltiples se incrementan a edades maternas superiores. (Cabero et al. 2004).

La etiología del parto pretérmino es multifactorial pero existe evidencia abundante que implica a factores infecciosos como causa posible de hasta el 40 % de los casos. (Lamount et al. 2005) La flora normal del tracto genital esta determinada por el Lactobacillus sp, el cual por ingerir el glicógeno en las secreciones vaginales produce ácido láctico y mantiene el pH vaginal entre 4.5, así el ambiente esta suprimido para otros microorganismo como la Gardenella vaginales y otros anaerobios. (Blumenfeld et al. 2009).

Durante el embarazo la concentración de microorganismo aumenta 10 veces, los organismos anaerobios son menos comunes y los organismos aeróbicos son relativamente constantes. Como resultado, el tracto genital està muy colonizado con una flora bacteriana

benigna, compuesta principalmente de organismos de baja virulencia, los cuales no representan un riesgo significativo para un feto de término. Cualquier alteración en este balance podría ocasionar resultados adversos.

Los factores medio - ambientales engloban los relacionados con el entorno que se asocian a la prematuridad, entre los cuales se encuentran:

Factores sociales: Diversos estudios coinciden en que la situación social desfavorecida puede suponer unos factores estresantes crónicos, que unidos a factores psicológicos adversos, pueden provocar respuestas hormonales y comportamientos poco saludables, así como un mal cuidado del embarazo. Se encontró que mujeres con nivel socioeconómico desfavorecido tenían el doble de riesgo de presentar parto prematuro (Blumenfeld et al. 2009, Villanueva et al. 2008).

La contaminación ambiental, niveles excesivos de dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono en el ambiente se ha asociado recientemente con la prematuridad, así como con otros resultados adversos de la gestación. El riesgo de la prematuridad se incrementa hasta 25 % para aquellas gestantes expuestas a un incremento de 10 mg / m³ de bióxido de nitrógeno, durante el primer trimestre de la gestación. (Piotr et al. 2007)

Las condiciones de trabajo es otro factor asociado a la prematuridad. Diversos autores han encontrando asociación entre los trabajos que requieren esfuerzo físico, bipedestación prolongada, exigencias laborales cambiantes, turnos nocturnos, etc.; condiciones que están asociadas al nivel socioeconómico de las personas. (Cram et al. 2002)

El consumo de sustancias tóxicas durante la gestación es uno de los aspectos más relacionados a la prematuridad. El tóxico más consumido es la nicotina que multiplica por dos el riesgo de partos prematuros. (Forester et al. 2003)

Durante las últimas décadas los intentos por reducir la tasa de prematuridad (6 – 8 % Europa y EU) no han sido exitosos. Se necesita aumentar el conocimiento de los cambios fisiológicos y patológicos en la matriz extracelular del cèrvix uterino y en el segmento uterino inferior en partos a término y pretèrmino., para desarrollar acciones más efectivas que puedan ayudar a reducir las tasas de mortalidad. (Ambrose et al. 2004).

La matriz extracelular del cervix uterino humano está compuesta en un 75 – 80 % de agua y colágeno, este último componente cerca del 50 % del peso seco y casi 80 % del contenido total de proteínas. El 70 % del colágeno es de tipo I y el 30 % es de tipo III con una pequeña cantidad del tipo IV.

La maduración celular que ocurre durante el último trimestre del embarazo, se caracteriza por los cambios graduales en la composición de la matriz extracelular. Un incremento en la actividad catabólica de los fibroblastos cervicales, modulada por una disminución en la expresión de los receptores de progesterona o un aumento en la expresión de los receptores estrogénicos B- por el tejido cervical puede ser responsable del proceso de maduración. Este proceso se caracteriza bioquímicamente por una disminución significativa en la proporción de dermatan sulfato, en el contenido total de glicosaminoglicanos, de un 40 % en un cervix inmaduro en el tercer trimestre a un 15 % antes del inicio de trabajo de parto, con una dilatación cervical de 2 – 3 cm. El aumento de la concentración de hialuronidasa influencia la síntesis de colágeno formándose solo fibras de colágeno delgadas entrelazadas y de menor fuerza. (Methans et al. 2007).

Como en los tejidos a término las concentraciones de IL – 1B, IL – 6 e IL- 8 aumentan significativamente con la dilatación cervical: las concentraciones medias a 2 – 4 cm fueron significativamente mayores que a < 2 cm. Conforme la dilatación cervical aumentaba posteriormente a > 4 cm, la concentración de IL – B disminuye significativamente, mientras las concentraciones de IL – 6 y IL – 8 siguieron aumentado significativamente. La concentración de FNT – a en el segmento uterino inferior no aumentó con la dilatación cervical en el trabajo de parto pretérmino. En pacientes con corioamnionitis las concentraciones IL – 6 e IL – 8 fueron significativamente mayores. La concentración elevada de éstas dos ILs puede jugar un papel muy importante en la maduración cervical del parto pretérmino. (Methans 2007).

La amenaza de parto pretérmino es el proceso sintomático que sin tratamiento o cuando este fracasa, podría concluir a un parto antes de las 37 semanas de gestación. (SEGO 2004).

El diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino se basa en la existencia de contracciones uterinas, acompañadas o no de modificaciones cervicales, antes de las 37

semanas de gestación, con independencia de cualquier otra sintomatología (Pierzynski et al. 2007).

Las mayoría de los síntomas que refieren las gestantes con una amenaza de parto pretérmino, son molestias en hipogastrio de tipo menstrual, dolor lumbosacro sordo, sensación de peso en la pelvis, aumento de la secreción vaginal, hemorragia genital discreta y / o percepción de contracciones uterinas, son inespecíficas y difíciles de diferenciar de los síntomas habituales del embarazo.(Cabero 2004)

La presencia de contracciones uterinas antes del término del embarazo no siempre indica el comienzo del parto. (Cabero 2004)

El diagnóstico de los cambios cervicales requiere al menos realizar dos exploraciones separadas por un intervalo de tiempo salvo que ya existan en el momento de la primera exploración. (Steven 2004)

Es difícil diferenciar entre las contracciones uterinas que van a causar, en el caso de persistir, modificaciones progresivas del cuello uterino, de las contracciones de Braxton – Hicks que se producen en numerosos embarazos que finalizan a término de la gestación. De las mujeres que acuden a un servicio de urgencias con una gestación pretérmino de las 28 a las 34 semanas de gestación, refiriendo contracciones uterinas, alrededor de un 60 % continúan con una gestación normal a término sin necesidad de tratamiento tocolítico, un 15 % continúa con la gestación tras recibir tratamiento uteroinhibidor y un 25 % da a luz en 48 hrs con o sin tratamiento tocolítico. (Cabero 2004).

La valoración de la actividad uterina debe ser lo más objetiva posible, aunque siempre debe ser valorada en un marco clínico, mediante la impresión subjetiva referida por la gestante, se cuenta con medios como la palpación abdominal o la cardiotocografía externa como métodos para corroborar dicho síntoma. La cardiotocografía externa informa de la frecuencia cardíaca y de la actividad uterina que puede conducir al tratamiento tocolítico, cuando existen cuatro contracciones uterinas de más de 30 segundos de duración, palpables y percibidas como dolorosas por la mujer en 20 minutos, o alternativamente 8 en 60 minutos.(How et al. 2006)

Lo cambios cervicales objetivados mediante el tacto vaginal son el elemento clave en el diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino. Se debe valorar la dilatación, borramiento,

posición y consistencia del cuello. Para objetivizar los hallazgos se puede considerar que existen cambios cervicales conducentes al parto pretérmino cuando existe un borramiento cervical igual o superior a 80 % y una dilatación cervical igual o superior a 2 cm. Alternativamente se puede utilizar como criterio una puntuación de Bishop igual o superior a 6. (Blumenfeld 2004)

La evaluación ultrasonográfica transvaginal del cuello uterino es una exploración más objetiva. El borramiento cervical evoluciona en dirección cráneo – caudal de forma secuencial hasta que se unen los orificios cervicales interno y externo. Durante este proceso el cuello uterino se acorta y la imagen del canal cervical pasa de tener la forma de la letra T a la Y, V y U sucesivamente según el proceso avanza (cuello en túnel o embudo). En la gestante con síntomas sugerentes de Amenaza de parto pretérmino el riesgo de que evolucione a parto aumenta cuando la longitud cervical es menor a 25 mm, cuando existe un cuello tunelizado y cuando las membranas amnióticas se introducen en el canal cervical. (Mawaldi et al. 2008).

La fibronectina fetal es una glucoproteína de alto peso molecular producida por el corion. Es probable que participe en la adherencia de la placenta y las membranas a la decidua. El aumento de la fibronectina fetal parecer indicar el despegamiento de las membranas fetales de la decidua, por lo que puede ser útil para identificar a la mujer que va a iniciar de forma espontánea el parto.

En mujeres con síntomas y signos sugerentes de amenaza de parto pretérmino una prueba negativa (< 50 ng/ ml) se asocia con riesgo de parto pretérmino en las dos semanas siguientes inferior al 1 %, esto es, su valor predictivo negativo es alto, mientras su valor predictivo positivo es relativamente bajo. Es más útil para descartar que para identificar la amenaza de parto pretérmino verdadera y evitar la hospitalización y el tratamiento innecesario.

El factor de crecimiento de tipo insulina fosforilada unida a proteína 1 es segregado por la decidua y se filtra en la secreción cervical cuando las membranas fetales se despegan de las mismas. Esta prueba es muy prometedora ya que junto con su rapidez y fácil utilización, parece tener un factor predictivo negativo alto (89 %) y un elevado valor predictivo positivo (94 %) aunque la evidencia aún es escasa. (Villanueva et al. 2008)

Evaluación Clínica Inicial:

Cuando existen síntomas y signos sugerentes de amenaza de parto pretérmino se debe evaluar la situación clínica, incluyendo:

- * Historia clínica
- * Exploración General
- * Exploración Genital
- * Estimación de la edad de gestación: se debe realizar la mejor estimación posible de la edad de la gestación en función de la fecha de última regla o mejor, de los datos obtenidos en la exploración ecográfica realizada en la primera mitad del embarazo.
- * Cardiotocografía externa (test basal) para valorar el bienestar fetal y objetivizar la actividad uterina

Basándonos en todos estos datos podremos: Estimar en razón de peso y edad de la gestación las probabilidades de supervivencia en el caso de que ocurriese el nacimiento. Informar a los padres de los riesgos a corto y largo plazo para el nacido y para la madre del tratamiento farmacológico de la amenaza de parto pretérmino. Considerar la necesidad de traslado de la gestante a un centro asistencial con unidad de cuidados intensivos neonatales tras discutir con el pediatra la situación clínica.

Los beneficios de prolongar el embarazo dependen de la edad de gestación en que ocurre la amenaza de parto pretérmino:

- Hasta la semana 28 la prolongación del embarazo se asocia con la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal.
- De la 28 – 34 sdg con un descenso de la morbilidad.
- Después de la semana 34 no cabe esperar beneficio y se puede permitir la evolución del parto.

La amenaza de parto pretérmino en fase prodrómica se define por un cuello uterino borrado en menos de un 70 %, dilatación cervical inferior a 2 cm y contracciones uterinas con una frecuencia de cuatro en 20 – 30 minutos o superior. En esta situación clínica se desconoce

cual puede ser la evolución. Existen contracciones uterinas pero no se objetivizan cambios cervicales significativos. (Tai Gan et al. 2007).

Una vez diagnosticada la amenaza de parto pretérmino la conducta inicial es reposo, hidratación y evaluación fetal y utilización de los marcadores de riesgo de parto pretérmino a corto plazo si están disponibles (longitud cervical, fibronectina fetal y phGFBP). Al cabo de 60 – 120 minutos se realiza la nueva exploración genital. Si se objetivizan cambios cervicales se debe considerar que existe una APP en fase activa. Si no es así se deberá mantener en reposo durante 48 hrs evitando nuevas exploraciones salvo que aparezcan modificaciones clínicas. (Tasataris et al. 2003).

En las mujeres con factores clínicos de muy alto riesgo de parto pretérmino, como son el antecedente de parto pretérmino o la gestación múltiple, se recomienda la administración de corticoesteroide para inducir la madurez pulmonar fetal. Si finalizado este período desaparecen los síntomas y signos de APP y no existen cambios cervicales en la mujer puede ser dada de alta hospitalaria y continuar con el control habitual de su embarazo. El reposo, la hidratación y la sedación consiguen que la actividad uterina cese en más del 50 % de las pacientes con síntomas y signos sugerentes de APP, especialmente si no se han producido cambios cervicales. La eficacia real de estas medidas es dudosa y su éxito aparente parece ser debido a que son mujeres con una falsa APP en las que las contracciones uterinas cederían aún sin tratamiento. (Tasataris et al. 2003)

La amenaza de parto pretérmino en fase activa, se caracteriza por un cuello uterino borrado en más de un 80 % , dilatación cervical igual o superior a 2 cm e inferior a 5 , cambios cervicales progresivos y contracciones uterinas clínicamente identificables con una frecuencia superior a cuatro en 20 minutos u ocho en 60. La conducta que requiere en estos casos es informar a la familia de la gestante de las condiciones clínicas de la paciente y el producto, y en relación a la gestante es importante disminuir la ansiedad calmar e iniciar el reposo absoluto, y administrar de inmediato tratamiento farmacológico mediante la administración de tocolíticos, y cubrir con esquema de madurez pulmonar y antibióticoterapia al producto, antibióticos. Otro paso importante es contactar al pediatra para preparar la asistencia neonatal en caso de que así se requiriera. Si con el tratamiento se inhibe la actividad uterina se mantiene

tocólisis durante 48 hrs y se interrumpe. Si no reaparece la actividad uterina se puede continuar el tratamiento ambulatoriamente hasta el término. Si reaparece la actividad uterina se iniciará nuevamente el esquema terapéutico. Si el tratamiento no es eficaz o debe ser interrumpido por la aparición de efectos alérgicos se producirá inevitablemente por las condiciones cervicales y uterinas el progreso hacia el parto pretérmino en curso. (Steven et al. 2006).

TERAPIA TOCOLITICA .

El objetivo del tratamiento tocolítico es inhibir las contracciones uterinas para prolongar la gestación, y evitar el parto pretérmino.

La terapia tocolítica esta indicada para:

1) Proporcionar al equipo médico de primer contacto el tiempo suficiente para transportar a la gestante a una clínica de atención especializada.

2) Lograr prolongar el embarazo más allá de las 48 hrs con el propósito de aplicar el esquema de madurez pulmonar completo y así disminuir la morbimortalidad en el neonato en caso de presentarse el nacimiento pretérmino.

3) Lograr la uteroinhibición con el menor número de efectos adversos sobre el producto y sobre la madre para obtener mejores resultados perinatales.

La terapia con corticoesteroides esta indicada en aquellos embarazos entre la semana 24 a 34 de gestación. Los diferentes estudios han mostrado una disminución en la hemorragia intraventricular, el síndrome de disestrés respiratorio y la mortalidad perinatal. Las dosis incluyen betametasona en dosis de 12 mg IM cada 24 hrs por 2 días o dexametasona 6 mg IM c 12 hrs dos días. (Von et al. 2008)

Las drogas tocolíticas incluyen varios fármacos como el sulfato de magnesio, ritodrine, terbutalina, nifedipino, indometacina, recientemente el atosiban. (Forester et al. 2004)

Betamiméticos

Ha ido disminuyendo su utilización por el gran número de efectos adversos maternos y los resultados neonatales. Una revisión realizada por Colegio de obstetricia en Canadá no encontró soporte para seguir utilizando los fármacos betamiméticos como tocolítico. Los efectos adversos de los tocolíticos betamiméticos son bien conocidos y resultado de la estimulación de los receptores B-1. Y se ha asociado con muerte materna secundaria a edema agudo pulmonar. (Forester et al. 2004).

La descripción del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología en 2003 mencionó que antes de prescribir un tocolítico se realizará una evaluación general de la paciente con el fin de ocasionar el menor número de efectos adversos maternos y mejorar los resultados perinatales. Sin embargo no hay suficiente evidencia para utilizar los beta miméticos como tocolíticos de primera elección ya que produce un sin fin de efectos adversos maternos que pueden ser graves y mortales. (Forester et al. 2004).

Específicamente la Ritodrina y terbutalina han sido estudiados en múltiples estudios aleatorizados desde 1970. Actuando sobre los receptores beta 2 adrenérgicos en la membranas de la célula miometrial lo cual incrementa subsecuentemente los niveles de AMP intracelular e inactiva la unión de miosina con su enzima. La Ritodrina es la única droga betamimética aprobada por la FDA para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. Los efectos colaterales ocasionados por este son taquicardia, palpitaciones, y además fácilmente pueden ocasionar taquifilaxis con el uso prolongado. Frecuentemente pueden ocasionar hiperglicemia, y en menor número de pacientes presenta náusea, dolor precordial y disnea. Blumenfeld et al. 2009 coincide con Forester et al. 2004 en que los betamiméticos no deberían ser los fármacos de primera elección en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. (Heddinger et al. 2008).

En un metanálisis realizado en 2001 por Tsataris et al. en el cual fueron analizadas 607 mujeres. El análisis mostró que el nifedipino fué más efectivo que los beta agonistas en prolongar el parto más allá de las 48 hrs y hasta 7 días con un OR 1.5, con un intervalo de confianza 95 % (1.03 – 2.24) . El tratamiento con nifedipino fué interrumpido en menor número de veces por efectos colaterales comparado con los beta miméticos, además menciona

que en los reportes de resultados neonatales, el nifedipino aparece con menos efectos colaterales que los agonistas betamiméticos por lo cual el nifedipino debería ser considerado como tocolítico de primera elección.(Tsataris et al. 2001).

Se realizó un estudio comparativo en el Centro Médico de Misissipi, E.U, en el cual se observaron los efectos maternos y fetales que presentaban las gestantes con amenaza de parto pretérmino, para lo cual se diseñaron 2 grupos, en el primero se trataron a 55 pacientes a las cuales se le administro terbutalina subcutánea posterior a la fase aguda de la tocolisis, en el segundo grupo se administraba placebo posterior a la fase aguda de tocolisis. A las pacientes incluidas en el primer grupo control se les proporcionó un tocodinamómetro portátil, al que se conectaba diariamente 2 veces al día para corroborar la existencia o no de actividad uterina y se le realizaba a la gestante una llamada telefónica diaria para identificar datos de intoxicación por orciprenalina o la presencia de efectos adversos. En los resultados obtenidos se observó, que las pacientes tratadas con TSC presentaron una prolongación mayor del embarazo (49.8 +/- 19.2 días contra 24.5 +/- 12.8 días) en comparación con el grupo tratadas con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo ($P < 0.001$).

De los 22 reportes de la literatura mundial 20 desmostraron la eficacia de la terapia tocolítica de mantenimiento con terbutalina oral después de la fase aguda de la tocolisis comparadas con el placebo, en el cual se comprueba una prolongación estadísticamente significativa de la gestación con el primero. (Morrison, et al. 2002)

Todos los estudios existentes en la literatura que utilizaron la terbutalina SC continuamente en casa ofrecieron excelentes resultados. Mawaldi et al. 2007 comparó 386 embarazos gemelares con amenaza de parto pretérmino , para lo cual se diseñaron 2 grupos, el primer grupo formado por 190 pacientes quienes fueron tratadas con terbutalina oral, posterior a la fase aguda de la tocolisis, en el segundo grupo formado por 196 pacientes se trataron con terbutalina subcutánea de forma ambulatoria posterior a la fase aguda de la tocolisis. El los resultados se observó una prolongación mayor de la gestación con el uso de la terbutalina subcutánea , sin embargo los efectos colaterales y los datos de taquifilaxis fueron mayores en el segundo grupo. Aquellas tratadas con terapia parenteral en forma ambulatoria lograron

prolongar la gestación significativamente comparados con el primer grupo (34 contra 19.3 días). (Bonfil et al. 2003).

La acción betamimética se consigue al estimular el receptor específico de la superficie celular diana. Todo ello condiciona que la respuesta celular esperada dependa, entre muchos factores, de dos determinantes :

A) La concentración de la sustancia B- adrenérgica

B) La cantidad y cantidad de receptores específicos

Los receptores no son unas estructuras fijas en la superficie celular; son complejos proteicos que flotan en la capa lipídica (membranas celular) con interacciones determinadas por su movilidad y habilidad para interrelacionarse con otros componentes de la membrana. El conjunto receptor B- mimético activa el sistema adenilciclasa (conjunto enzimático situado sobre la capa interna de la membranas celular). Adicionalmente puede decirse que el efecto de estimular el receptor el B- receptor produce la metilación de ciertos fosfolípidos de la membrana. Un aspecto que es importante mencionar es la concentración de receptores se sabe que no es fija y que varía con la exposición a agonistas, a otras sustancias o incluso varios factores ambientales. La exposición de las células a agonistas B – produce inicialmente un aumento de las síntesis de cAMP cíclico que disminuye tras un corto período de tiempo. Si el sobredante conteniendo B mimético se retira, contiene todavía suficiente droga como para estimular el sistema adenilciclasa de otras células. Sin embargo, las células permanecen insensibles cuando se cambia de sobredante por sustancia agonista B nueva, fenómeno llamado de down - regulation (Cabero et al. 2004)

Dos grandes estudios randomizados han concluido que los B- miméticos son capaces de prolongar el embarazo durante 24 – 48 hrs , pero no logran demostrar la prolongación del embarazo hasta el término ni la disminución en las tasas de mortalidad y morbilidad perinatal. (Tsataris et al. 2004)

El uso de terapia de mantenimiento con B adrenérgicos orales ha fallado en demostrar la prolongación del embarazo a la reducción de la recurrencia de parto pretérmino. Ninguno de

los estudios que incluyen la comparación con sulfato de magnesio, indometacina, nifedipino, atosibàn han mostrado una eficacia entre ellos y los B- agonistas. En estudios comparativos entre terbutalina y nifedipino no se observó una diferencia significativa en cuanto a eficacia, sin embargo los efectos colaterales fueron menores con el uso de nifedipino así como mejores resultados perinatales. (Mawaldi 2008)

La ritodrina es el único fármaco aprobado por la FDA para uso en pacientes con parto pretérmino desde 1980, se utiliza por vía endovenosa a dosis de 250 g / min y la terbutalina por vía subcutánea, obteniendo picos de concentración plasmática de 9 – 15 minutos. Respectivamente con una vida media de 2 hrs, presenta efecto de taquifilaxis y debe evaluarse su efectividad después de 48 hrs de tratamiento continuo. (How et al. 2006)

Todos los fármacos B – miméticos estimular predominantemente los receptores B, así con la acción uteroinhibidora pueden aparecer toda una serie de efecto secundarios, algunos de los cuales pueden resultar beneficiosos en el contexto gestacional. Pueden llegar al compartimento fetal vía placentaria y ocasionar efectos fetales secundarios principalmente taquicardia fetal. (Mawaldi et al.2006).

ANTAGONISTAS DE CANALES DE CALCIO:

El ión calcio ejerce un papel muy importante en el espacio citoplásmico como modulador de la activación de la parte fosfórica de la enzima pseudocinasa, lo que en cierta manera, da pie a su posible manipulación con el fin de evitar en suma, la formación de actina miosina y por lo tanto, la contracción uterina. Estas sustancias son preparados que actúan inhibiendo el flujo de iones calcio a través de la membrana celular afectando los canales de calcio. Inhiben la contractilidad uterina inducida por varias sustancias, lo que refuerza la idea de que el calcio tiene un papel importante en la fisiopatología de la contracción, de ahí que le otorgue un papel en la terapia de la amenaza de parto prematuro (Wafa R. et al. 2006)

En un estudio realizado en Bagdad, Iraq en 2005 se comparó la eficacia tocolítica del nifedipino comparado con el atosibàn encontrándose en los resultados que no hubo diferencia

significativa entre ambos grupos. Sin embargo se observó que la utero inhibición fue en mucho menor tiempo con la nifedipino que con el atosibàn y en pacientes con menos de 28 semanas hubo una respuesta mayor a la uteroinhibición con el nifedipino que con el atosibàn. Los efectos adversos maternos fueron mayores con el nifedipino que con atosibàn y los resultados perinatales fueron iguales en ambos grupos (Wafa R. et al. 2006).

En términos de eficacia, los estudios clínicos del uso de los bloqueadores de canales de calcio para tocólisis y el resultado fetal han mostrado resultados similares que con ritodrina o sulfato de magnesio con menos efecto colaterales materno – fetales. Un estudio que incluye un grupo control placebo demostró resultados mejores y estadísticamente significativos en la prolongación del embarazo de más de 48 hrs con nifedipino. De todas maneras, dos metaànalisis sobre estudios randomizados comparando nifedipina con ritodrina, presentaron resultados muy similares en términos de prolongación de la gestación por más de 48 hrs, prolongación del parto a las 36 sdg, prevención de la mortalidad perinatal, prevención del síndrome de dificultad respiratoria y disminución de la admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatal, a favor de la nifedipina. (Coomarasama et al. 2004). Ambos autores concluyen que la nifedipina debería ser considerada como los agentes B – adrenèrgicos de primera línea en el manejo del parto pretèrmino. Los bloqueadores de los canales de calcio han sido también comparados con sulfato de magnesio, presentando la misma eficacia pero con una acción más rápida para disminuir la contracción uterina (M. Kupferming et al. 2003).

La información disponible sobre el uso de bloqueadores de los canales de calcio sugiere que su acción tocolítica es tan efectiva como la ritodrina, la terbutalina y el magnesio, además tiene menos incidencia de efectos maternos, es de fácil administración y no requiere monitorización de parámetros sanguíneos (Lamounth et al 2005) . Últimamente ha aparecido un estudio comparativo indirecto versus atosibàn en el que parece existir un efecto tocolítico superior, sin embargo este estudio no analiza directamente las dos drogas por las que sus resultados han de ser analizados con mucha cautela (Papatsonis et al. 2000).

En comparación con la ritodrina, los efectos secundarios maternos son menos frecuentes y graves y los más usuales son rubor, cefalea, mareos y náusea. Puede ocurrir

hipotensión materna con disminución del flujo útero – placentario. Algunos estudios en poblaciones no gestantes, mostraron aumento de riesgo de infarto de miocardio, depresión cardíaca, enfermedades malignas y bloqueo neuromuscular con el uso concomitante de sulfato de magnesio. No hay evidencia en humanos, de que su uso afecte al feto, no parece tener un efecto teratogénico y no han mostrado toxicidad fetal (Kupferming et al. 2003)

INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA COX – 2

Ya se ha mencionado que las prostaglandinas juegan un papel importante en el proceso del parto prematuro, de ahí que su inhibición sea un objetivo importante a fin de tratar la amenaza de parto prematuro. Las dos enzimas más importante en su producción son la COX – 1 y la COX – 2. Ya se han mencionado ciertas sustancias que inhiben de manera no selectiva a ambas, como la indometacina y que se utilizaban como uteroinhibidoras. Estudios recientes indican que tanto los inhibidores selectivos de la COX – 2 como los no selectivos de las COX, inhiben la contractilidad independientemente de la vía de inhibición de la COX. Potencialmente los inhibidores selectivos de la COX – 2 a diferencia de los COX – 1 están relacionadas tanto en miometrio como cervix o bien en membranas con el inicio de trabajo de parto (Tan TC et al. 2006).

Además en estudios realizados en animales se sugiere que el parto a término difiere del parto pretérmino, especialmente si éste está mediado por procesos inflamatorios, en cuyo caso está mediado por COX – 2 y no por COX – 1, lo que se traduce en una mayor inhibición bloqueando a la COX- 2 . Adicionalmente, ha de indicarse que la inhibición de la COX – 2 es mejor tolerada tanto por la madre como por el feto, lo que traduce, al menos potencialmente, en una menor incidencia de efectos secundarios, hecho que no se ha establecido. En realidad con estos uteroinhibidores se ha visto disminución de líquido amniótico y vasoconstricción del ductus arterioso, sobre todo si se utilizan de forma crónica. En períodos cortos de 48 hrs. no se han detectado efectos colaterales significativos. Así mismo, los pocos datos existentes parecen indicar que el efecto sobre el ductus es menos importante que con los inhibidores no selectivos (How et al. 2006)

En los últimos años se ha introducido el sulindac, que presume tener la ventaja de evitar el efecto materno renal por su metabolización hepática previa y sobre el feto tiene ventaja por el hecho de disminuir el transpaso de sustancias y metabolitos activos, al comportamiento fetal. Sin embargo hay poca información en la gestante, y en un trabajo comparativo de sulindac con indometacina y con nimesulide no hubo diferencias significativas entre ellos (How et al. 2006)

SULFATO DE MAGNESIO:

Es uno de los medicamentos con fines tocolíticos más ampliamente usado en los EU, posiblemente debido a su amplia utilización en pacientes con preclampsia, sin embargo, las informaciones acerca de su eficacia tocolítica son muy limitadas. Se observó en investigaciones in Vitro con músculo miometrial su efecto inhibitor de la contracción y, posteriormente, en pacientes preeclámpicas la prolongación del trabajo de parto. En 1975 se publicó una serie de 175 casos en los que la administración SO_4Mg con el fin de reducir la contractilidad uterina, con resultados alentadores, y debe indicarse que, desde esa década, en algunos centros se estableció como rutina su utilización como droga uteroinhibidora (Deirdre et al. 2007)

Su intrínseco mecanismo de acción no es del todo conocido. Al elevarse el nivel de SO_4Mg disminuye la cesión de acetilcolina a nivel de la terminación nerviosa motora. La sensibilidad de la placa motora a la acetilcolina y la amplitud del potencial en ese mismo lugar también está disminuida, probablemente gracias al desplazamiento de calcio en la conducción del impulso nervioso realizando un efecto bloqueante. Asimismo los elevados niveles de magnesio causan una disminución del impulso en el foco del SNC que una disminución de la contractilidad de la musculatura lisa y actúan sobre los sistemas enzimáticos facilitando los enlaces de alta energía. Todo ello hace sugerir que el magnesio ejerce su acción tanto a nivel celular como a nivel de la conducción nerviosa. De todas maneras, el exacto papel del mismo a nivel celular (uterino) no está suficientemente aclarado. Es probable que actué compitiendo o reemplazando al calcio, con lo que la unión actina – miosina no puede llevarse a cabo. Así pues en resumen, se puede concluir que han sido propuestos varios mecanismos para su efecto

uteroinhibidor: Aumento de los niveles cíclicos, disminución de la liberación de acetilcolina, en la unión neuromuscular, inhibición competitiva con el calcio disminuyendo la sensibilidad, además de la disponibilidad de calcio necesario para la interacción actina – miosina (Deidre et al. 2007)

Se ha informado que el sulfato de magnesio es un uteroinhibidor más efectivo en la reducción del parto pretérmino sin aún no se presentan modificaciones cervicales que cuando éstas ya se han producido. Ello propició la idea de considerar el nivel de magnesio sèrico como índice pronóstico de la amenaza de parto y parto prematuro. Con fines uteroinhibidores se administran por vía endovenosa, con una carga inicial de 1 – 4 gramos por hora. La disminución de la dinámica uterina en el humano se observa cuando el nivel del mismo en sangre alcanza niveles en sangre de 6 – 8 mEq / L y su toxicidad es dosis dependiente apareciendo con concentraciones superiores a 8 mg / dl. Cabe mencionar que se elimina por el riñón (Soguk et al. 2004).

En cuanto a su eficacia cabe mencionar que existen tres estudios clínicos controlados randomizados comparado con placebo cuyos resultados no han mostrado ninguna significación en tèrminos de la duración del embarazo, el peso al nacer y la morbimortalidad perinatal. Al compararlo con los B – miméticos han mostrado una eficacia similar y más bajos efectos adversos que la terbutalina. Varios estudios randomizados con ritodrina, mostraron que la tocólisis con sulfato de magnesio era similar respecto a la prolongación del parto, la proporción de mujeres continuaban embarazadas después de una semana y la morbilidad neonatal, concluyendo que la terapia con sulfato de magnesio era comparable con los agentes B – miméticos y en general con efectos colaterales un poco menores (Forester et al. 2004)

Dado que la eliminación es por el riñón, si la función de éste no es la correcta (casos de preclampsia severa , por ejemplo), aparecerá en el cuadro propio de la hipermagnesemia con una deducción de la respuesta muscular refleja, disminución de la frecuencia cardíaca y posible muerte si no se establecen las medidas oportunas. De ahí la necesidad de valorar de manera periódica y frecuente las tasas de magnesio en sangre de los pacientes con función renal disminuïda. Se recuerda que el nivel 4 mEq/L puede abolir el reflejo del tendón y que

aparece depresión respiratoria con tasas de 12 – 14 mEq/ L . A estos niveles, incluso puede observarse defectos en el ECG (de conducción) así como paro cardíaco (Abitayeh et al. 2005)

La utilización del sulfato de magnesio se ha asociado a varios efectos adversos entre los que incluyen calores, sofocación, náuseas, diplopía, visión borrosa y cefalea, otros más serios como íleo paralítico, hipocalcemia , edema agudo pulmonar e hipoxia, sobre todo, cuando se usa en embarazos gemelares o en combinación con otros agentes tocolíticos y con esteroides. Este contraindicado en pacientes con miastenia gravis, fallo cardíaco y debe usarse con precaución en pacientes nefrópatas. (Bervely et al. 2008)

Cabe destacar la información de la presencia de edema pulmonar subsidiario de la administración de SO₄ Mg y betametasona. Es difícil establecer una relación entre este hecho clínico y la administración de los fármacos mencionados especialmente porque los casos no estuvieron bien estudiados (desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio) (catéter de Swan – Ganz) y probablemente la administración de grandes cantidades de líquidos en pocas horas, a veces es muy alta, o bien el posible efecto antialdosterónico de las sustancias corticoides (con retención acuosa) podría al menos en parte explicar la anomalía (Blumenfeld et al. 2009)

Lo posibles efectos en el neonatos de las madres tratadas con sulfato de magnesio pueden presentar al nacimiento un o dos puntos menos en el test de Apgar debido a un menor tono. El Neonato elimina el magnesio menos rápido que la madre y la alteración hipotónica puede ser detectable durante los tres o cuatro primeros días. Asimismo se han descrito algunos casos de disminución de la motilidad gastrointestinal y anomalías esqueléticas neonatales secundarias a la terapia continua y prolongada (Forester et al. 2004)

Recientes estudios epidemiológico han llamado la atención sobre una reducción de la probabilidad de parálisis cerebral y retardo mental en casos de embarazos y partos prematuros tratados con magnesio (hipótesis cerebro – protectora), sin embargo, los hallazgos no han establecido una adecuada significación estadística. Por otro lado, se ha mencionado la posible relación de dosis terapéuticas de sulfato de magnesio con aumento de la mortalidad fetal

debido a toxicidad fetal hecho que obligó a suspender algunos estudios como el MagNET. Además, se ha observado que los niveles altos del iòn en el cordón al nacimiento se asociaron a una elevada mortalidad y a un aumento de la hemorragia intraventricular y de la leucomalacia. Desde el punto de vista experimental el magnesio puede producir, como ya se dijo una disminución de la contractilidad muscular uterina, sin embargo una vez más, no existe todavía una confirmación real sobre su efecto beneficioso en la terapia de la amenaza de parto pretèrmino, y no existe demostración con otras drogas de eficacia comprobada, debido a sus efectos colaterales se ha observado que no es una droga uteroinhibidora de primera elección en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino (Deidre 2006)

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del nifedipino vía oral como fármaco de primera elección en el manejo de la amenaza de parto pretérmino en comparación con la orciprenalina intravenosa

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el tiempo de uteroinhibición desde el inicio de ésta hasta la remisión de la actividad uterina con el uso de orciprenalina intravenosa contra el nifedipino vía oral.

2.- Determinar los efectos adversos con la administración de nifedipino vía oral y orciprenalina intravenosa durante la tocólisis.

3.- Determinar la prolongación de la gestación a corto y largo plazo con el uso de nifedipino en comparación con la orciprenalina durante la tocólisis

4.- Determinar la calificación de Apgar de los recién nacidos en ambos tratamientos.

HIPOTESIS

La eficacia del nifedipino vía oral es mayor como uteroinhibidor de primera elección comparado con la orciprenalina intravenosa.

III.- METODOLOGIA

Materiales

El presente trabajo de investigación es un ensayo clínico. El universo de trabajo fue toda aquella mujer primigesta o secundigesta que acudiera con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino en el período comprendido entre marzo 2007 a marzo 2009.

Se incluyeron 66 pacientes femeninas, primigesta o secundigestas, el 90 % de las gestantes incluidas en el estudio fueron adolescentes en edades que oscilaron entre 14 a 19 años, el 8 % en edades de 20 a 25 años y solo el 2 % 26 a 28 años de edad, con embarazo de 28 – 34 semanas de gestación y amenaza de parto pretérmino con un índice de Gruber – Baugarten de 2 a 4, y que no presentaran antecedente de amenaza de parto pretérmino o parto prematuro.

Se excluyeron paciente con amenaza de parto pretérmino en fase activa o trabajo de parto, pacientes con amenaza de parto pretérmino en quienes está contraindicada la tocólisis, así como pacientes con intolerancia al nifedipino o la orciprenalina. Se excluyeron además pacientes con enfermedad crónica concomitante o que se negarán a participar en el estudio.

Se eliminaron pacientes que no toleraron la orciprenalina o el nifedipino por reacción alérgica, así como aquellas que presentaban múltiples gestas o con patología crónica agregada.

Para efectuar este trabajo inicialmente se registró la información en hoja de recolección de datos en servicio de admisión de urgencias, y se administró medicamento indicado, posteriormente en unidad tocoquirúrgica, se observó la evolución de la tocólisis y el comportamiento materno y fetal.

Se valoró previamente a cada una de las pacientes para evaluar que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

Métodos

Se realizó el siguiente ensayo clínico a partir de marzo 2007 a febrero del 2009, se aplicó a 66 gestantes que acudieron al servicio de urgencias de ginecología y obstetricia en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en Querétaro, con un embarazo de 28 a 34 semanas de gestación por fecha de última regla o por ultrasonido, con amenaza de parto pretérmino en fase prodrómica que ameritaban hospitalización, se realizaba interrogatorio completo para valorar que se contara con los criterios de inclusión. Se diseñaron 2 grupos, el primero constituido por 33 gestantes se le asignó número 1, a estas pacientes se les administraba la orciprenalina intravenosa para iniciar la tocólisis, al segundo grupo se le asignó el número 2, y se les administraba nifedipino en la fase aguda de la tocólisis.

En el servicio de admisión de urgencias se contaba con la hoja de recolección de datos la cual en su parte superior se le asignaba el número 1 o 2 según correspondía, y se encontraban ordenadas de forma aleatorizada el médico que incluía a la gestante en el estudio tenía conocimiento de que el 1 correspondía a orciprenalina y el 2 a nifedipino.

Una vez incluida la paciente en el estudio era hospitalizada por medio del servicio de urgencias, a todas las pacientes se les canalizaba con una solución Hartman, se hidrataban con 500 cc para 30 minutos y posteriormente se iniciaba el medicamento farmacológico, registrando la hora exacta de inicio de la tocólisis, y se enviaba a las gestantes al servicio de tococirugía, a las pacientes incluidas en el grupo 1 se les administraba orciprenalina intravenosa en solución glucosada al 5% mediante bomba de infusión a dosis de 25 mcg / min inicialmente, a las pacientes incluidas en el grupo 2 se les administraba nifedipino vía oral en dosis de 20 mg inicialmente como impregnación y posteriormente 10 mg vía oral cada 8 hrs, y en la hoja de recolección de datos se registraba la hora exacta de inicio de esta.

Ya en la unidad de tococirugía se vigilaba estrechamente a la paciente para valorar la presencia o no de reacción alérgica, o de algún efecto colateral secundario a la administración del medicamento y cada 30 minutos se vigilaba la frecuencia cardiaca fetal para descartar taquicardia del producto. Una vez referida por la gestante la remisión de la actividad uterina se realizaba un estudio cardiotocográfico para corroborar la uteroinhibición y valorar la

frecuencia cardíaca del producto, de comprobarse la uteroinhibición y el bienestar fetal se enviaba a la paciente a piso de ginecología y obstetricia y se retiraba la orciprenalina intravenosa administrándose en hospitalización vía oral, el nifedipino se continuaba por la misma vía y con la dosis similar, se mantenía a la gestante en vigilancia durante 48 hrs más y con tratamiento farmacológico vía oral de no haber actividad uterina se enviaba a la paciente de alta a su domicilio y se continuaba con tratamiento vía oral en domicilio por 3 días en todos los casos, posteriormente continuaba su control prenatal restante en la consulta externa hasta la resolución del embarazo.

Las variables que se estudiaron fueron el logro de la uteroinhibición, la cual se evaluaba con la capacidad de la orciprenalina o el nifedipino para lograr inhibir la fase aguda de la amenaza de parto pretérmino y evitar el nacimiento del producto en las 48 hrs siguientes a su hospitalización.

La segunda variable que se estudió fue la capacidad de cada tocolítico de inhibir la fase aguda de la amenaza de parto pretérmino en un tiempo menor o igual a 2 hrs.

La tercera variable correspondía a los efectos colaterales los cuales pueden ser distintos para cada fármaco, entre ellos tenemos para la orciprenalina: taquicardia, ansiedad, temblor o asterixis, edema agudo pulmonar, y para el nifedipino: náusea, taquicardia, rubor o edema agudo pulmonar.

La cuarta variable valoraba las semanas en que cada una de las gestantes de ambos grupos 1 y 2 presentó la resolución de su embarazo posterior a la tocólisis.

La quinta variable valoraba la calificación de Apgar que obtuvieron cada uno de los neonatos de las gestantes de los grupos 1 y 2.

Se utilizó el programa SPSS para determinar el análisis inferencial, utilizando para las variables cualitativas y nominales, la prueba no paramétrica X² y para el análisis descriptivo porcentajes. Los resultados del análisis estadístico se expusieron en tablas numéricas.

IV.- RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran la efectividad del nifedipino comparado con la orciprenalina como uteroinhibidor de primera elección en la amenaza de parto pretérmino.

En cuanto al estudio de la primera variable (cuadro 6.1) se observó que la orciprenalina inhibió la fase aguda de la amenaza de parto pretérmino al 66.7 % de las gestantes correspondientes a su grupo, y el nifedipino al 84.8 %. A pesar de las diferencias en porcentajes no hay diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.075$).

La segunda variable (cuadro 6.2) estudiada es el tiempo en que cada uno de los tocolíticos a estudiar inhibió la fase aguda de la amenaza de parto pretérmino, en la cual se observó que en un tiempo menor de 2 hrs la orciprenalina inhibió la fase aguda de la APP a el 45.5 % y el nifedipino en este rubro logró inhibir al 72.7 % resultanto estadísticamente no significativa ($P= 0.076$).

La tercera variable (cuadro 6.3) a estudiar fueron los efectos colaterales que presentó tanto la orciprenalina como el nifedipino, presentándose distintos para cada uno, siendo para la orciprenalina la taquicardia el efecto colateral más frecuente con un porcentaje de 26.3 %, seguido de el temblor o asterixis 12.1% y finalmente la ansiedad en el 6.1 %. El nifedipino presentó en mayor número de pacientes rubor con un porcentaje de 9.1%, seguido de náusea con un 6.1 % y taquicardia en último lugar con un porcentaje de 3 %. Esta variable si presentó diferencias importantes (cuadro 6.4) entre el nifedipino comparado con la orciprenalina, ya que en el grupo de la orciprenalina, presentaron efectos colaterales un mayor número de pacientes gestantes 42.4% comparado con el grupo de nidefipino con un porcentaje de 15.2 %, lo cual resultó estadísticamente significativo ($P= 0.014$)

La cuarta variable (cuadro 6.5) a estudiar fueron las edades en las que se resolvió el embarazo de cada una de las gestantes tratadas tanto con porciprenalina como nifedipino. Observando como dato importante que ninguna de las pacientes presentaron parto pretérmino en menos de 48 hrs, sin embargo el porcentaje de pacientes que tuvieron la resolución del embarazo dentro de la semanas 28 a 34 de gestación fuè mayor para la orciprenalina 33.3 %, comparado con el nifedipino con un 18.2 %., lo cual sugiere una mayor efectividad del

nifedipino comparado con la orciprenalina para la prolongación del embarazo con un (P= 0.040).

En la calificación de Apgar de los recién nacidos de las gestantes tratadas con tocolítico, se observó (cuadro 6.6) un mayor porcentaje de producto en el grupo de la orciprenalina con calificación, sin embargo no fue estadísticamente significativo (P = 0.075).

CUADROS

**CUADRO 6.1 PORCENTAJE DE PACIENTES QUE LOGRARON
UTEROINHIBICION CON AMENAZA DE PARTO PRETERMINO.**

GRUPO	SE LOGRO UTEROINHIBICION		TOTAL	SIGNIFICANCIA
	SI	NO		
Orciprenalina	22	11	33	P = 0.075
	66.7 %	33.3 %	100 %	
Nifedipino	28	5	33	
	84.8 %	15.2 %	100 %	

* Fuente hoja de recolección de la información.

* Prueba X²

**CUADRO 6.2 DISTRIBUCION DE PACIENTES POR TIEMPO DE
UTEROINHIBICION**

GRUPO	TIEMPO DE UTEROINHIBICION			TOTAL	SIGNIFICANCIA
	< 2 hrs	2 hrs	3 hrs		
Orciprenalina	15	6	12	33	P= 0.076
	45.5 %	18.2%	36.4 %	100%	
Nifedipino	24	3	6	33	
	72.7%	9.1%	18.2 %	100%	

* Fuente hojas de recolección de datos

* Prueba X2

CUADRO 6.3 DISTRIBUCION DE LOS EFECTOS COLATERALES QUE PRESENTO LA ORCIPRENALINA Y EL NIFEDIPINO

GRUPO	TAQUICARDIA	ANSIEDAD	TEMBLOR	EAP	NAUSEA	RUBOR
ORCIPRENALINA	8	2	4	0	0	0
	26.3%	6.1%	12.1%	0	0	0
NIFEDIPINO	1	0	0	0	2	3
	3 %	0	0	0	6.1%	9.1%

* Fuente hoja de recolección de datos.

CUADRO 6.4 DISTRIBUCION POR GRUPO DE LOS EFECTOS COLATERALES.

GRUPO	EFECTOS COLATERALES		TOTAL	SIGNIFICANCIA
	SI	NO		
Orciprenalina	14	19	33	P = 0.014
	42.4 %	57.6 %	100%	
Nifedipino	5	28	33	
	15.2 %	84.8 %	100%	

* P <0.05

* Fuente: Hoja de recolección de datos

* Prueba X2

**CUADRO 6.5 DISTRIBUCION DE LAS EDADES A LAS QUE SE LOGRO
PROLONGAR EL EMBARAZO CON LA TOCOLISIS**

GRUPO	EDAD DE TERMINO DEL EMBARAZO				TOTAL	SIGNIFICANCIA
	28- 34	35 – 37	38 -40	> 40		
ORCIPRENALIN A	11	6	14	2	33	P = 0.040
	3 3.3 %	18.2 %	42.4 %	6.1 %	100 %	
NIFEDIPINO	6	3	14	10	33	
	18.2 %	9.1 %	42.4 %	30.3 %	100 %	

* P < 0.05

* Fuente: Hoja de recolección de datos

* Prueba X2

CUADRO 6.6 DISTRIBUCION DE PACIENTES POR CALIFICACION DE APGAR

GRUPO	APGAR				TOTAL
	6	7	8	9	
Orciprenalina	5	4	9	15	33
	15.2 %	12.1%	27.3 %	45.5 %	100 %
Nifedipino	3	3	4	23	33
	9.1 %	9.1 %	12.1 %	69.7 %	100 %

* Fuente: Hoja de recolección de datos

V.-DISCUSION:

Los resultados en la presente investigación mostraron que no existe diferencias estadísticamente significativa en cuanto a la efectividad en el grupo de nifedipino y orciprenalina, en el primer grupo se observó que la orciprenalina logró uteroinhibir la amenaza de parto pretérmino en un 67 % comparado con el grupo de nifedipino en el que se logró inhibir la amenaza de parto pretérmino en un 84.8 % ($P= 0.075$).

M. Kupferming en 2003 realizó un estudio comparativo entre nifedipino y ritodrina para supresión del parto pretérmino, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la efectividad. Sin embargo R. Wafa et al. en 2004 realiza un estudio comparativo entre nifedipino y terbutalina observando que la nifedipino inhibe con mayor efectividad la amenaza de parto pretérmino con mayor porcentaje en aquellas pacientes < 28 sdg con una $p= 0.0004$.

La popularidad de los fármacos beta – adrenérgicos como tocolíticos de primera línea en la uteroinhibición ha disminuido, debido al gran número de efectos colaterales que presentan tanto maternos como fetales. Un estudio canadiense realizado en 2002 no encontró justificación para seguir utilizando dichos fármacos ya que su uso se relacionó con 25 muertes maternas probablemente asociadas a edema agudo pulmonar.

Comparando el tiempo de uteroinhibición en ambos grupos, no se observó diferencia significativa, sin embargo en el grupo de la orciprenalina se logró la uteroinhibición en un tiempo menor de 2 hrs. en un 45.5 % y el grupo de nifedipino la uteroinhibición en este rango de tiempo fue de 72.7 % ($P = 0.076$). En 2004 Tsataris realizó un metaanálisis donde se comparó nifedipino contra orciprenalina donde se observó que no existe diferencia significativa entre ambos grupos en relación al tiempo de uteroinhibición.

Los efectos colaterales se presentaron en un porcentaje mayor en el grupo de orciprenalina 42.4 % comparado con el 15.2 % en el grupo de nifedipino con una $p= 0.014$ lo cual resultó estadísticamente significativa. Un hallazgo similar fue observado por M. Mawaldi

en 2008 quien comparó terbutalina y nifedipino observando que los efectos colaterales maternos y fetales eran mayores en el grupo de orciprenalina con una $P = 0.023$.

En esta investigación uno de uno de los efectos colaterales que se presentó en mayor porcentaje en el grupo de la orciprenalina fue la taquicardia fetal en un 26.3 % y en el grupo de nifedipino el más frecuente fue rubor en 9.1%.

En cuanto a la prolongación del embarazo y la capacidad de llevar la gestación más allá de las 48 hrs. o incluso a término la nifedipino muestra mayor efectividad, con un porcentaje menor de pacientes que concluyeron su embarazo en el rango de 28 – 34 sdg, (18.2 %) comparado con el 33.3 % en el grupo de orciprenalina con una significancia de $p = 0.040$ lo cual es estadísticamente significativa.

Resultados sustentados en un metaanálisis realizado por Tsataris en 2004 y L.Mawaldi 2008 , ambos realizaron estudios comparativos entre terbutalina y nifedipino y muestran que el grupo de la orciprenalina presenta mayor porcentaje de pacientes con efectos colaterales en relación con el grupo del nifedipino, además se observó que la pacientes que fueron tratadas con nifedipino su embarazo se prolongó más allá de las 48 hrs posterior a la uteroinhibición(que es el período crítico que se necesita para administrar los corticoesteroides y estimular la maduración pulmonar del producto) e incluso un gran número se llevó a término.

En esta investigación no se observó diferencia significativa en ambos grupos en cuanto a los resultados neonatales, los cuales fueron evaluados mediante la calificación de Apgar se obtuvo una significancia de 0.229.

M. Kupefeminc 2003 comparó nifedipino y terbutalina y no encontró diferencia significativa en los resultados neonatales en ambos grupos.Wafa 2006 realizó un estudio similar donde observó que no existe diferencias significativa entre ambos grupos en relación a resultados perinatales, ellos analizaron registro de Apgar, admisión a UCIN, y complicaciones neonatales taquipnea, septicemia, apnea, arritmia, convulsiones, hipoglucemia, enfermedad hemorrágico.

VI.-CONCLUSIONES

Para concluir este trabajo se hace énfasis en la importancia de evaluar adecuadamente a la paciente con amenaza de parto pretérmino y administrarle la terapia tocolítica idónea y eficaz.

A lo largo de esta investigación y en múltiples revisiones internacionales se recomienda no utilizar los betamiméticos como tocolíticos de primera elección en la amenaza de parto pretérmino ya que los efectos adversos y fetales son múltiples y pueden llegar a ser mortales.

La administración vía oral es aceptada más fácilmente por las pacientes, no es invasiva, los costos en cuanto a la administración de orciprenalina son mayores (equipo de venoclisis, medicamento en ampulas, bomba de infusión).

La orciprenalina y el nifedipino presentan una efectividad uteroinhibidora similar. En este trabajo y en la bibliografía internacional y nacional se sustenta la efectividad del nifedipino para prolongar la gestación más allá de las 48 hrs e incluso con un número mayor de pacientes que lograron continuar con la gestación a término., lo cual originó resultados perinatales favorables.

La nifedipino es un fármaco que puede ser utilizado como tocolítico de primera elección en la amenaza de parto pretérmino, a pesar de que su efectividad en cuanto al tiempo de uteroinhibición no es mayor a un beta – mimético, los beneficios que se obtienen con su administración son mayores.

VII. LITERATURA CITADA

- A Kim, J-Y Shim 2006. Emerging tocolytics for maintenance therapy of preterm labour: oxytocin antagonists and calcium channel blockers. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* , (113) 113 – 115
- A.J. van Veen, MJ. Pelinck, MG. Van Pampas, J.J.H.M. Erwich. 2005 Severe hypotension and fetal death to tocolysis with nifedipine. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* , (112) 509 – 510
- Aravinthan Coomarasamy, Ellen M. Knox , Harry Gee , Fujian Song , Khalid S Khan 2004 .Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta – analysis with an indirect comparason of randomised trials. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* , (110) 1045 – 1049
- Anwar H Nassar, M.D. , Antoine A. Abu- Musa, M.D., Ph; Jhonny Awwad M.D., Ali Khalil, M.D., Jad Tabbara, M.D., and Ihab M. Usta, MD.2009. Two Dose Regimens of Nifedipine for Management of preterm Labour A Radomized Controlled Trial. *Am J Perinatology* (26) 575 – 581
- Bart Van Overmeire, Vanja Sloomackers, Jeannette De Loor, Philippe Buytaert, Margo Hagendorens, Stanislas U.Sys, Patrick J. Van Reempts. 2007. The Addition of indomethacin to betamimetics for tocolysis : any benefit the neonate ? *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (77) 41-45
- Beverly A. Von Der Pool , MD. 2008. Preterm Labor : Diagnosis and Treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (15) 1 – 7
- C. Soguk, O.L. Tapisiz, T. Mungan 2003. Low dose treatment protocol in magnesium sulfate tocolysis . *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (86) 37 – 38

Celine Mehats, thomas Schmitz, Sephanie Oger, Roxane herve, Dominique Cabrol and Marie – Josephe Leroy 2007.PDE4 as a target in preterm labour. BMG Pregnancy Childbirth (7) 7 – 12

D.N.M.Papatsonics, H.P. van Gejin, O.P. Bleker, H.J. Ader, G.A. Dekker.2003. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. International Journal of Gynecology and Obstetrics (82) 5 – 10

Deirdre J: Lyell, Kristin M. Pullen , Jana Mannan, Usha Chikara, Maurice L. Druzin, Aaron B. Caughey, and Yasser Y. El – Sayed. 2009. Maintenance Nifedipine Tocolysis Compared with Placebo : A Radomized Contolled Trial. Obstetrical and Gynecology Survey (64) 1221 -1226

Deirdre J: Lyell, Kristin M. Pullen, Laura Campell, MD, Suzanne Ching, MD, Maurice L. Druzin , MD, Usha Chitkara, MD, Demetra Burrs, MD, Aaaron B. Caughey, MD, and Yasser Y. El Sayed, MD. 2007. Magnesium Sulfate Compared with Nifedipine for Acute Tcolysis of Preterm Labor. The American College of Obstetricians and Gynecologist. (110) 61 – 67

Erol, Amon, MD, Christian Midkiff, MD, Hung Winn, MD, William Holcomb, MD, Joseph Sumway, MD, MPH, and Raul Artal, MD. Tocolysis with Advance Cervical Dilatacion. 2005. The American College of Obstetricians and Gynecologist. (95) 358-362.

Georgs Abitays. Vassilis Tsatsaris. Francois Goffinet. Dominique Cabrol. 2004. New tocolytics agents. European Board and College of Obstetrics and Gynecology (1) 29 – 35.

Helen Y. How, MD, Leila Zafaranchi , MD et a. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0 / 7 and 34 6 / 7 weeks of getation : A radomized controlled pilot study. 2006. Am J of Obstetrics and Gynecology (194) 976 – 981

- Herman P. Van Geijn, Joris E. Lenglet, Annemieke C: Bolte 2005. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* , (112) 79 – 83
- Jonh C.Morrison, MD, Sunnet P. Chauhan, MD, C. Shanoon Carroll, Sr, D.O.2002. Continuous subcutaneous terbutaline administration prolongs pregnancy after recurrent preterm labor. *Am J of Obstetrics and Gynecology* (188) 1460 – 1467
- James Forrester King. 2004. Tocolysis and Preterm labour. *Current Opin Obstet Gynecol* (16) 459 – 463
- Laurence Bal , MD, Stephane Thierry, MD, Elsa Brocas , MD, Marie Adam, MD, Andry Van Louw, MD. 2004. Pulmonary Edema Induced by Calcium – chanel blockade for tocolysis. *Anesth. Analg*, (99) 910 – 911
- L.Cabero Roura. Parto Prematuro. 2004. Editorial Medica Panamericana SA CV
- Lorie F Cram MD, Maria – Isabel Zapata, MD, Eugene C. Toy, MD 2002. Genitourinary Infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physican* (65) 241 – 248.
- Lamounth, Ronnie F, Khan, Khalid S., Beatti, Bryan , Roura, Luis Cabero, Renzo, Gian Carlo. 2005. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy , a systematic reiew. *Current Opin Obstet Gynecol* (4) 287 – 285
- Lesly de la Torres, D,O, niki B Istaw, R,N, Cherly Desch, M,S, Debbie J. Rhea, M.P.H. Luis Roca, M.D., Gary J. Stanziano, M,D, and Victor Hugo Gonzàlez Quintero,M,D, 2008. Magnament of recurrent preterm labor in twin gestations with nifedipine tocolysis. *Am J Perinatology* (25) 555 – 560

- L.Mawaldi, P.Duminy, H. Tamim 2007. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (100) 65 – 68
- Luis Sánchez Ramos, M,D, Andrew M. Kaunitz, M,D, Francisco , L, Gaudier, M,D, and Isacc Delke, MD. 2002 ,Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis : A Metaanalysis. *Am J, Obstetrics Gynecology* (181) 484 – 490
- Luis Alberto Villanueva Egan, Ada Karina Contreras Gutiérrez, Mauricio Pichardo Cuevas, Jaqueline Rosales Lucio. 2008. Perfil epidemiológico del parto prematuro . *Ginecol Obstet Mex* (9) 542 – 548
- M.kupferminc ,J, B. Lessing, Y. Yaron ,M, R, Peyser. 2003. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *British Journal of obstetrics and gynaecology* (100) 1090 – 1094
- Outi Palomaki , MD, Miia Jansson, MD, Heini Huhtala, M.Sc, and Pertti Kirkinen, MD, 2004. Severe Cardiotocographic pathology at labor: effect of acute intravenous tocolysis. *American Journal of Perinatology* (21) 347 – 353
- Ossama M. Abbas, MD, Anwar H. Nassar, MD, Nadim A. Kanj, MD, Ihabah. Usta, MD 2006. Acute pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (195) 3 – 4
- Piotr Pierzynski Pierzynski, Edward Oczeretko, Piotr Laudanski and Tdeusz Ludanski 2007. New research models and novel signal analysis in studies on preterm labor : a key to progress ? *BMC Pregnancy and Chilbirth* (7) 1 – 5
- Piotr Pierzynski Pierzynski, Piotr Laudanski and Tdeusz Ludanski 2007. Reductionist and system approaches to study the role of infection in preterm labor and delivery. *BMC Pregnancy and Chilbirth* (7) 22 – 26

- Roel de Heus, Eduard J.H., Mulder, Jan B, Derks, Piet H,J, Kuerver, 2007, A prospective randomized trial of acute tocolysis in term labour with atosiban or ritodrine. European Board and College of Reproductive Biology (139) 139 – 145
- Rachel Brettell , Peter S. Yeh, and Lawrence W.M. Impey. 2008. Examination of the Association Between Male Gender and preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (141) 123 – 126
- Rachel Marie Tribe. 2007. A translational approach to studying preterm labour. BMC Pregnancy and Childbirth (7) 31 – 35
- Silberschmidt, WN Kuhn – Velten, A- M Juon , R Zimmermann, U von Mandach. 2008 Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology , (115) 480 – 485
- Stephen T. Vermillion, MD, James, A. Sacardo, M.D, Andrew G. Lashus , MD, and Henry B. Wiles , MD. 2003. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. Am Journal Obstet Gynecol (177) 256 – 261
- S.G. Oei. 2006. Calcium channel blockers for tocolysis : A review of their role and safety following reports of serious adverse events. European Board and College of Reproductive Biology (126) 137 – 145
- Steven Ambrose, Debbie J. Rhea, NikinB. Itswan, 2004 . Clinical and Economic Outcomes of preterm Labor Management Inpatient vs Outpatient. Journal of Perinatology (24) 515 - 519

- Sedingheh Borna and Noshin Sahabi. 2008. Progesterone for Maintenance Tocolytic Therapy After Threatened Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. Aust New Z.J. Obstet Gynaecol (48) 58 – 63
- Tan TC, Devendra K., Tan LK, Tan H,K. 2006 . Tocolytic treatment for management of preterm labour a systematic review. Singapore Med J (5) 361 – 366
- Tsataris, Vasilis MD, Papatsonis, Dimitri MD, Goffinet, Francois, MD, Dekker. 2001. Tocolysis with nifedipine or Beta – adrenergic Agonists : A Metanalysis. Am J Obstetrics Gynecology (97) 840 – 847
- Wafa R. Al Omari, Haider B. Al, Enas M. Al Tikirti, Khalid W. Ahmed. 2005 . Atosiban and nifedipine in acute tocolysis : A comparative study. European Board and College of Reproductive Biology (128) 129 – 134
- W.Weerakul, A. Chittachoen, S. Suthutvoravut 2002. Nifedipine versus terbutaline of preterm labor. International Journal of Gynecology and Obstetrics (76) 311 – 313
- Yair J. Blumenfeld and Deirdre J. Lyell 2009. Prematurity prevention : the role acute tocolysis. Current Opin Obstet Gynecol (21) 136 – 141

VIII. APENDICE

CARACTERISTICA DE LA POBLACION

CRITERIOS DE INCLUSION

- Embarazadas con amenaza de parto pretérmino de la semana 28 – 34 de gestación por fecha de última regla o ultrasonido que acudan a la consulta de urgencias del hospital de especialidades del niño y la mujer.
- Pacientes primigestas y secundigestas sin antecedente de amenaza de parto pretérmino o parto prematuro
- Pacientes con un índice de Gruber – Baugarter de 2 - 4
- Pacientes con amenaza de parto pretérmino en fase prodrómica con 4 contracciones en un periodo de 20 minutos, con dilatación de 2 cm o menor, y borramiento cervical menor del 70%, sin ruptura de membranas

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Embarazadas con amenaza de parto pretérmino en fase activa o trabajo de parto.
- Embarazadas con amenaza de parto pretérmino en quienes este contraindicada la tocolisis (corioamniotitis, ruptura prematura de membranas, inestabilidad hemodinámica, malformación fetal letal, preclampsia , eclampsia)
- Embarazadas con amenaza de parto pretérmino con enfermedad coronaria o cerebrovascular
- Embarazadas con intolerancia a la orciprenalina o nifedipino.
- Embarazadas con amenaza de parto pretérmino y enfermedad pulmonar diabetes mellitus, restricción del crecimiento intrauterino, hipertiroidismo o patología sistémica crónica

- Embarazadas con amenaza de parto pretérmino y que se nieguen a participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no toleren la administración de la orciprenalina o el nifedipino durante la tocolisis.
- Pacientes con amenaza de parto pretérmino que no cumpla con las condiciones de paridad y cervicales para iniciar la uteroinhibición.
- Pacientes multigesta o con patología crónica agregada

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION

EDAD GESTACIONAL: Semanas transcurridas desde la fecha de última regla a la fecha actual.

INDICE DE GRUBER BAUNGARTEN: Clasificación que determina probabilidad de uteroinhibición de acuerdo a las condiciones cervicales actividad uterina , sangrado y ruptura de membranas.

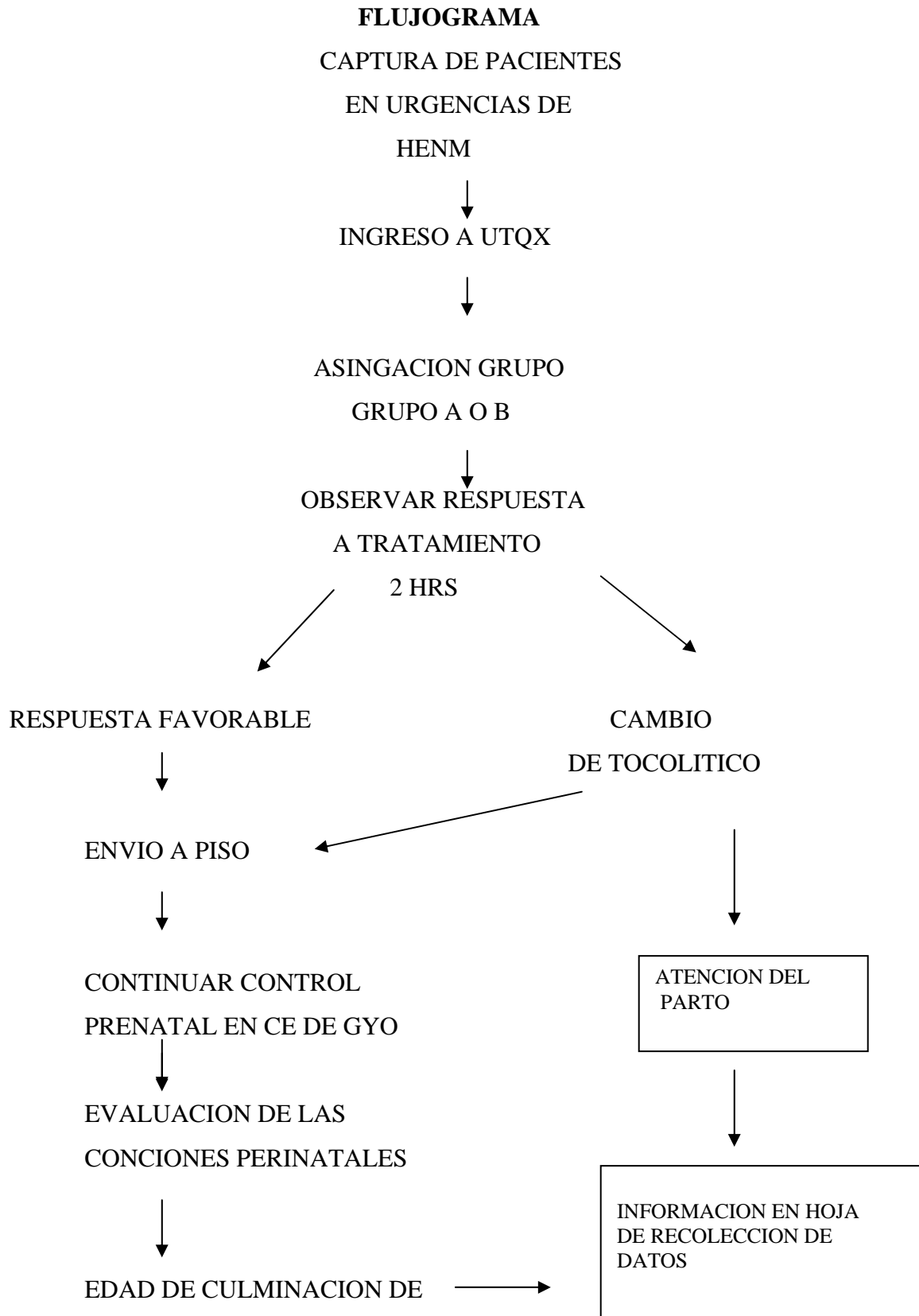
TIEMPO DE TOCOLISIS : Es el tiempo transcurrido desde el inicio de la inhibición hasta el termino de ésta.

CONSERVACION DE LA GESTACION: El tiempo transcurrido desde la amenaza de parto pretérmino hasta la presentación del parto.

EFFECTOS COLATERALES: Efectos adversos que presenta la paciente o el feto ocasionados por el uteroinhibido

APGAR : Valoración pediàtrica al minuto y 5 minutos de vida.

PATOLOGIA AGREGADA : Patología agregada previamente a la amenaza de parto pretérmino y que puede ser la causa de que èsta se desarrolle.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. NOMBRE DE PACIENTE

2. EDAD GESTACIONAL

3. NUMERO DE GESTAS

4. FARMACO UTILIZADO EN LA APP

5. CENTIMETROS DE DILATACION A SU INGRESO

6. HORA DE INICIO DE LA TOCOLISIS

7. HORA EN QUE REMITIO APP

8. EFECTOS COLATERALES PRESENTADOS

9.-EDAD DE TERMINO DE EMBARAZO TANTO CON EL USO DE
ORCIPRENALINA COMO CON NIFEDIPINO.