



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE NIFEDIPINO VERSUS
ATOSIBAN EN EL TRABAJO DE PARTO PRETERMINIO DEL
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO EN 6 MESES**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER
EL TITULO DE :

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. AIDE BEATRIZ OCAMPO TORRES

**DR. JUAN JIMENEZ HUERTA.
DR. JOSE MARIA TOVAR RODRIGUEZ
ASESORES DE TESIS**

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. LUIS DELGADO REYES

Titular de la Unidad de Enseñanza

DR. JESUS SANCHEZ CONTRERAS

Profesor Titular del Curso de Posgrado de
Ginecología y Obstetricia
Jefe de la División

DR. JUAN JIMENEZ HUERTA

Asesor de Tesis

DR. JOSE MARIA TOVAR RODRIGUEZ

Investigador en Ciencias

AGRADECIMIENTOS

DR. JESÚS SANCHÉZ CONTRERAS POR SU EXPERIENCIA, ENTUSIASMO PARA QUE CADA DIA SEAMOS MEJORES, Y PREOCUPARSE POR LA ENSEÑANZA.

DR JUAN JIMENEZ HUERTA, POR EL TIEMPO, DEDICACION Y APOYO EN LA REALIZACION DE MI TESIS, POR SU SENCILLEZ, ENSEÑANZA, PACIENCIA QUE DEDICA A LOS RESIDENTE Y MUY ESPECIALMENTE POR SER UNA PERSONA EN LA QUE UNO PUEDE ENCONTRAR UN GRAN AMIGO.

DR. JOSE MARIA TOVAR RODRIGUEZ POR EL APOYO EN LA REALIZACION DE MI TESIS.

A CADA UNO DE LOS DOCTORES QUE HAN SIDO MIS MAESTROS Y ME HAN CONVERTIDO EN LO QUE AHORA SOY, TENGAN LA SEGURIDAD QUE TODO LO QUE ME HAN ENSEÑADO LO APLICARE PARA SER MEJOR.

DEDICATORIA

A DIOS POR DARMER LA VIDA, LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR MIS SUEÑOS Y LOGRAR MIS MAS GRANDES METAS.

A MIS PADRES POR QUE GRACIAS A SU AMOR, APOYO Y LA CONFIANZA QUE EN MI HAN DEPOSITADO, VEO LLEGAR UNO DE LOS ANHELOS MAS GRANDES DE MI VIDA. SE QUE AUN ES LARGO EL CAMINO Y QUE ME FALTAN MUCHAS METAS POR CUMPLIR, SUEÑOS POR REALIZAR, Y QUE NO LES QUEDE DUDA QUE LO HARE.

GRACIAS POR TODO.

A MIS HERMANOS POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO APOYANDOME INCONDICIONALMENTE EN CADA MOMENTO DE MI VIDA.

A MIS AMIGOS: ADRIANA, FERNANDA, HEIDY, LILIANA, KARINA, ANGELICA, LUPITA, DULCE, GEOVANNI, VICTOR, POR SU AMOR, AMISTAD INCONDICIONAL, PACIENCIA Y COMPRESION.

A TODOS MIS COMPAÑEROS DE ESTA RESIDENCIA POR FORMAR UNA FAMILIA.

POR QUE SIN CADA UNO DE USTEDES NO HUBIERA SIDO POSIBLE ESTE SUEÑO, GRACIAS POR LO QUE HAN SIDO Y SERAN.

PARTO PRETERMINO

Definición:

La definición más aceptada es la propuesta por la organización mundial de la salud, que define la condición en el que el nacimiento ocurre después de la 20 semanas de gestación y antes de las 37 semanas cumplidas y solo cuando la edad gestacional no es confiable se acepta el peso del producto menor de 2400grs, se utiliza como criterio alternativo para parto pretérmino. ⁽¹⁾

Objetivo.

Comparar la eficacia del nifedipino y atosiban como uterohinibidor en pacientes con embarazo de 28 a 34 semanas de edad gestacional, con diagnóstico de parto pretérmino, ver efectos adversos en la madre, feto, y resultados neonatales: muerte perinatal, distress respiratorio, persistencia del conducto arteriovenoso, enterocolitis necrosante, hemorragia interventricular, convulsiones, hipoglucemias, sepsis neonatal, así como el costo del manejo, en pacientes tratadas en el Hospital Juárez de México.

Analizaremos atosiban y nifedipino como tocolítics evaluar las ventajas y desventajas, así como la acción inhibitoria rápida de las contracciones uterinas, su capacidad de prolongar el embarazo y sus efectos adversos sobre la madre, el feto, resultados neonatales y el costo del tratamiento.

Material y métodos: se realizó estudio aleatorizado, incluyendo 2 grupos de pacientes entre la semana 28-36 de gestación, grupo de nifedipino n = 24 pacientes y con el grupo de atosiban n= 20 pacientes.

En el grupo de nifedipino se administró

En el grupo de atosiban se administró una dosis inicial de 0.9ml (6.75mg) en bolo, seguida de una infusión de 300ug/ min por tres horas, posteriormente se da otra infusión de 100ug/ min por 35 horas.

Resultados:

La respuesta tocolítica del atosiban fue independiente a la edad de las pacientes, con mejoría del APGAR a los cinco minutos.

Fibronectina positiva más un EGO patológico son factor de mal pronóstico en las pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino

Conclusiones:

En este estudio se demuestra que la respuesta uteroinhibidora en las pacientes es independiente a la edad, número de gestas.

Se obtiene resultados concluyentes que las pacientes que cuentan con fibronectina positiva, EGO Patológico en el momento de su diagnóstico de embarazo de parto pretermino aumenta la probabilidad de que se presente.

Los efectos adversos comparados entre ambos grupos nos demuestran que en aquellas pacientes tratadas con atosiban presentan menos efectos adversos en comparación al grupo de nifedipino.

Tiene mejor efecto tocolítico con el grupo de atosiban, así también se concluye que tiene mejores resultados perinatales, ya que en comparación a nifedipino a los cinco minutos del APGAR.

INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCIÓN	2
II. MARCO TEÓRICO	4
III. JUSTIFICACIÓN	11
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
V. HIPÓTESIS	13
VI. OBJETIVOS	14
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	15
VIII. ASPECTOS ÉTICOS	17
IX. RESULTADOS	18
X. DISCUSIÓN	25
XI. CONCLUSIONES	26
XII. RECOMENDACIONES	27
XIII. BIBLIOGRAFÍA	28
XIV. ANEXOS	31

I. INTRODUCCION

En 1907 Simpson se refirió a un nacimiento del 25 de diciembre de 1642 cuando una viuda dio a luz prematuramente a un niño masculino que era "tan pequeño que pudiera ponerse en un cuarto de galón el jarro." El infante sobrevivía y creció para ser Señor Isaac Newton que como consecuencia describió la gravedad. De hecho, éste es uno de las descripciones más tempranas de parto pretérmino. ⁽²⁾ Sin embargo, una proporción significativa de nacimientos pretérmino no sobreviven.

En 1959, las propiedades tocolíticas de sulfato del magnesio fueron descritas por al de et de Corredor que observó la prolongación de trabajo en pacientes tratadas con él. ⁽³⁾ En 1961, el isoxuprine, un beta-agonista, fue la primera droga en ser publicado como un agente tocolítico para detener las reducciones uterinas. ⁽⁴⁾

Desde entonces, el armamento de tocolítico ha extendido incluir a agentes como betamiméticos, sulfato del magnesio, bloqueador del calcio y antagonistas de receptor de oxitocina que se han usado como agentes tocolíticos. La amplia gama de los agentes en uso es al hecho que todavía no tenemos una droga ideal disponible. En la practica clínica pueden agruparse los tocolíticos en cinco clases: betamiméticos, bloqueador del canal de calcio, sulfato del magnesio, agentes antiinflamatorios no esteroideos y atosiban (antagonista de receptor de oxitocina).

El parto pre término es la causa más importante de morbimortalidad perinatal; excluyendo las malformaciones congénitas; es responsable del 75% de muertes perinatales y del 50% de las anormalidades neurológicas de la infancia. ⁽¹⁾

En México la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años. La incidencia de parto pre término influyen factores socioeconómicos entre los que destacan mujeres embarazadas jóvenes menores de 17 años, ingresos socioeconómicos bajos, fumadoras, solteras. La incidencia aproximada es del 7-11% en embarazos menores de 37 semanas de gestación y del 3-4% en menores de 34 semanas. ⁽⁵⁾

En el mundo ocurre cada año cerca de 13 millones de partos pre términos, su frecuencia varía desde 5-10% en las regiones desarrolladas y puede estar tan altas 40% en las zonas pobres. ⁽⁶⁾

Unos de los factores de riesgo en el mundo para presentar parto pre término es la pobreza, así la tasa de nacimiento es un indicador de la población y esta relacionado con el nivel socioeconómico, salud materna.

El origen de parto pre término es multifactorial y puede ser sistémico, uterino, inherentes del embarazo o iatrogenia. ⁽⁷⁾ .Existen varias etiologías que están involucradas en la patogénesis del parto prematuro como el haber tenido un parto prematuro anterior es uno de los riesgos mas importantes, aumentando un 2.5 veces en el próximo embarazo.

La tecnología de reproducción asistida aumenta el porcentaje de nacimientos múltiples y partos prematuros. En gestaciones únicas concebidas con tecnología de reproducción asistida el riesgo de parto pretermino es de 2.6 veces mayor que en la población general.

Las tres causas mas frecuentes son preeclampsia – eclampsia, rotura de membranas parto pre término espontaneo. ⁽⁷⁾

I. MARCO TEORICO

La Organización mundial de la salud definió parto pretermino en 1972 como aquel que se produce antes de la semana 37 de o antes de los 259 días contando a partir de primer día de la última regla. ⁽¹⁾

La incidencia aproximada es del 7- 11% en embarazos menores de 37 semanas de gestación y del 3-4% en menores de 34 semanas. ⁽⁸⁾

En México la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años. La incidencia de parto pre término influyen factores socioeconómicos entre los que destacan mujeres embarazadas jóvenes menores de 17 años, ingresos socioeconómicos bajos, fumadoras, solteras.

En el mundo ocurre cada año cerca de 13 millones de partos pre términos, su frecuencia varía desde 5-10% en las regiones desarrolladas y puede estar tan altas 40% en las zonas pobres. ⁽⁶⁾

Unos de los factores de riesgo en el mundo para presentar parto pre término es la pobreza, así la tasa de nacimiento es un indicador de la población y esta relacionado con el nivel socioeconómico, salud materna.

Definición de parto pre término son concentraciones uterinas regulares que conducen borramiento o dilatación cervical establecen el trabajo de parto.

Este hecho se caracteriza de manera terminal por tres procesos:

- 1) La activación del miometrio.
- 2) Maduración cervical.
- 3) Rotura de las membranas corioamnióticas.

Activación del miometrio. Durante el embarazo se lleva acabo la adaptación del tejido muscular mediante cambios bioquímicos y morfológicos. Modelo de programación del biometría con 4 fases en el fenotipo de estas células. ⁽⁹⁾

Primera fase priliferativa hay aumento del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y de las proteínas de unión a IFG (IGFBP) así como de las moléculas antiapoptótica Bcl-2. Segunda fase incremento de en las concentraciones de progesterona así como la distensión miometrial. Se caracteriza por hipertrofia de las células y de la elaboración de proteínas de matriz extracelular (MEC). Tercera fase contráctil con cambio de la síntesis de la matriz extracelular y favorecen a la síntesis y favorece a la síntesis de los componentes de la membrana basal específicamente la laminina, colágeno tipo IV. La ultima fase es la del parto donde el fenotipo de las células endometriales se encargan de iniciar y favorecer la contracciones y expulsión del feto. ⁽¹⁰⁾

Maduración cervical

Los cambios bioquímicos al acercarse el parto son modificación de la organización e integridad de las fibras de colagena y alteraciones en las concentraciones de agua, proteoglicanos y acido hialurónico, todos los cambios están asociados con el aumento de los mediadores de inflamación como interleucina 1 beta (IL – 1B) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que provocan incremento en la síntesis de quimiocinas, prostaglandinas y metaloproteasas de matriz extracelular (MMPs) ⁽¹¹⁾

Rotura prematura de membranas

Están formadas por dos capas adyacentes el corio y el amnios constituidos a su vez por un epitelio celular y gran cantidad e tejido conectivo que constituye la matriz extracelular de la cual la colagena es el principal componente,⁽¹³⁾ a lo largo de la gestación a estructura tridimensional se mantiene debido a un cambio constante de su tejido conectivo atreves del equilibrio en la síntesis y degradación de la colagena y cuando este equilibrio se pierde por la disminución de la síntesis de la colagena o por mayor actividad colagenolítica ocurre la rotura de membranas .

Dentro de las pruebas clínicas más comunes utilizadas para pronosticar el parto pretérmino son la fibronectina fetal y el uso del ultrasonido endovaginal (para medir la longitud cervical), estas pruebas pruebas tienden a ser especificas aunque su sensibilidad no es muy significativa.

Se han estudiado otros marcadores como la concentración de lactoferrina en el cuello uterino, concentración de molécula de adhesión 1 (ICAM-1) en la coriodecidea y concentración de hormona corticotropica en sangra en sangra materna, concentración de lactoferrina en cuello uterino, concentración de

molécula de adhesión 1 en la coriodecidual y la concentración de la hormona gonadotropina corionica en la secreción cervicovaginal, desafortunadamente estos marcadores son difíciles de utilizar en la practica clínica y a pesar de estriol en saliva ha demostrado ser superior a otros métodos no se ha podido aplicar en la practica medica cotidiana.

La fibronectina fetal es una glucoproteina producida por las membranas fetales que se encuentra en el líquido amniótico, en los tejidos placentarios y en la sustancia extracelular de la decidua basal cercana al espacio placentario intervuloso. Sirve de pegamento entre la placenta las membranas amnióticas y la decidua. Se encuentra normalmente en la secreción cervical hasta la semana 20 de embarazo, y después de la semana 34, por lo que su presencia de esta en estas semanas es anormal. ⁽¹²⁾

El test para fibronectina posee alta especificidad y baja sensibilidad para un punto de corte de 50 ng/ml. Chien en un meta-ánalisis publicado en Cochrane Library 30 analizó 27 estudios prospectivos dosando fibronectina a las 24/26/28/30 semanas en pacientes sintomáticas y tomó como variables

Resultantes el parto antes de las 34 semanas. Se halló una sensibilidad del 61% y especificidad del 84%. Como predictor de parto antes de los siete días presentó sensibilidad 89% y especificidad 86%, likelihood ratio (razón de probabilidad) 5,0 .24 El uso de este test está justificado especialmente en términos de identificar aquellas pacientes que presentarán bajas posibilidades de parto pretérmino Su utilidad radica fundamentalmente en que evitaría tratamientos innecesarios. ^{(13) (14)}

La presencia de fibronectina (<50 ng/ml) en la secreción cervicovaginal representa un riesgo incrementado para nacimiento parto pretérmino, ⁽¹³⁾ mientras que su excelente valor predictivo negativo es tranquilizador, especialmente dentro de un período de 15 días por lo que es clínicamente útil para descartar nacimiento pretérmino en pacientes sintomáticas.33,34 . La fibronectina fetal y la ultrasonografía endovaginal fueron moderadamente exitosas para predecir parto pretérmino pero resultaron sumamente útiles para identificara aquellas pacientes que no presentaron riesgo inmediato de parto pretérmino evitando así intervenciones innecesarias.

La fibronectina fetal es negativa en pacientes con amenaza de parto pretérmino tienen 95% de posibilidades de no comenzar con trabajo de parto durante los próximos 14 días. ⁽¹⁵⁾

Otro método que se ha demostrado su utilidad es la medición de longitud cervical mediante US endovaginal. En un estudio prospectivo de lams con mas de 2900 pacientes con mediciones de longitud cervical a las 24 y 28

Semanas de gestación se ha observado en numerosos estudios que el riesgo relativo de parto pre término aumenta a medida que la longitud cervical.

Disminuye, el riesgo relativo de 40mm o menos fue de 2.8, con 35mm o menos de 3.52, con 30mm o menos de 5.30, con 26mm o menos de 9.57, con 22mm o menos de 13.88 y con 13mm o menos de 24.94. ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Sea demostrado que la longitud cervical menor de 15 a 20mm a las 23 o 24 semanas de gestación de reportó que esta relacionada con el incremento en el riesgo de parto pre término. ⁽¹⁸⁾

El promedio de longitud cervical a las 14 a 22 semanas de gestación es de 35 a 40mm, entre las 24 y 28 semanas de gestación de 35mm, y después de la semana 32 de 30mm. La longitud cervical entre las 22 y 32 semanas forma una tipo curva de Bell, en la cual la porcentila 50th aparece a los 35mm aproximadamente y a la 10 y 90 a los 25 y 45 mm respectivamente. ⁽¹⁷⁾

El mejor pronóstico de parto pre término es longitud cervical menor de 25mm y fibronectina positiva fue el diagnostico de embarazo pre término

Antes de conformar el diagnóstico de parto pre término se deberá de demostrar los siguientes signos clínicos: acortamiento cervical del 80%, dilatación cervical mayor o iguala 2cm, modificaciones de dilatación de 1 cm mayor o igual, longitud cervical por ecografía endovaginal menor de 30mm, o positividad de fibronectina fetal.

El tocolítico ideal sería el que siendo una droga segura para la madre y el feto, fuera capaz de prolongar el embarazo por un tiempo suficiente para lograr el embarazo por un tiempo suficiente para lograr una reducción significativa en la incidencia de parto prematuro, permitir una madurez fetal y así disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal.

Existen cuatro grupos de drogas de uso frecuente para el tratamiento del trabajo de parto prematuro:

Los b-agonistas (fenoterol, ritodrina, terbutalina), el Sulfato de magnesio, la indometacina y los bloqueadores de canales de calcio. Sin embargo, la

Evidencia disponible apunta claramente a que ninguno de ellos logra en forma consistente una prolongación del embarazo. ⁽¹⁹⁾

TRATAMIENTO

La conducta inicial es el reposo, hidratación y evaluación fetal utilización de marcadores de riesgo de parto pre término a corto plazo si están disponibles longitud cervical fibronectina fetal. Al cabo de 60 a 120 minutos realizar exploración genital y al detectar cambios cervicales considerar que existe amenaza de parto pre término en fase activa, si esto no es así mantener en reposo durante 48 horas. Ya que el reposo la sedación, y la hidratación consiguen que la actividad uterina cese en más del 50% de las pacientes con síntomas.

Se han utilizado gran cantidad de fármacos para retrasar el inicio del parto, sean usado los betamiméticos pero han demostrado tener varios efectos secundarios.

NIFEDIPINO

Mecanismo de acción: inhibe la entrada de calcio en la célula del musculo liso, se metaboliza en el hígado y se excreta por riñón y heces.

La vía de administración es vía oral y sublingual.

Es rápidamente absorbida por tracto gastrointestinal alcanzando niveles detectables en sangre a los 5 minutos de la administración sublingual y a los 20 minutos de la administración oral, siendo su concentración máxima a la hora.

Atraviesa rápidamente la placenta y la concentración en suero materno.

Efectos secundarios maternos: ocurren como resultados de los efectos vasodilatadores y pueden ser severos en el 2-5% de los pacientes hipotensión transitoria, nauseas, vértigo, debilidad, vómitos, cefalea, enrojecimiento de cara, cuello y parte superior del tórax.

Efectos secundarios fetales: los estudios evaluando los efectos de la nifedipino son limitados. Se ha publicado disminución del flujo útero placentario.

Contraindicaciones:

Hipotensión materna (tensión arterial menor de 90/50)

Falla cardiaca congestiva

Estenosis aórtica

Alérgica conocida al medicamento. ⁽²⁰⁾

ATOSIBAN (Tractocile)

Es un péptido antagonista del receptor de oxitócica en el miometrio.

Representa una nueva generación de tocolíticos, los efectos cardiovasculares maternos son menores en comparación a pacientes tratadas con beta adrenérgicos, pero el edema pulmonar es el efecto adverso mas grave.

Se ha demostrado la unión del tractocile a los receptores de vasopresina y a través de este mecanismo la inhibición del efecto de la vasopresina.

Las contracciones uterinas se reducen significativamente a los 10 minutos y se alcanza un estado de reposo uterino estable (menos de 4 contracciones/hora) durante 12 horas.

Tractocile se administra vía intravenosa en tres etapas sucesivas: una dosis inicial 0.9ml (6.75mg) en bolo solución inyectable, seguida inmediatamente de una infusión continua de una dosis elevada (infusión carga de 300mcg/min) durante 3 horas 7.5mg/ml concentrado en solución para infusión seguida de una dosis menor de 7.5mg/ml concentrado en infusión de mantenimiento 100mcg/min hasta 45 horas.

La duración del tratamiento no debe superar a las 48 horas. La dosis total durante un ciclo completo no debe superar preferiblemente a los 330mg de principio activo.

Efectos adversos:

Maternos: nauseas, vómitos, cefalea, dolor torácico y taquicardia.

Fetales: no se han observado (estudios limitados).

El coste del fármaco es un factor que debe considerarse ya que supera ampliamente al resto de las alternativas farmacológicas utilizadas.

Existen estudios comparando su efecicacia, efectividad y seguridad entre el nifedipino y atosiban como uteroinhibidores en el manejo de parto pretérmino, estudio realizado en el departamento de ginecología y obstetricia en Iranq, comparado la eficacia eficiencia y seguridad en el manejo de parto pretérmino, en el grupo 1 con 31 pacientes tratadas con Atosiban VS 32 tratadas con nifedipino; en el cual los resultados no se demostró ninguna diferencia significativa en cuanto la eficacia y efectividad entre los dos medicamentos. Respondiendo significativamente más al atosiban aquellas pacientes con historia de parto pretérmino y aquellas con más 28 semanas de gestación respondieron significativamente más bien al nifedipino.

Concluyendo que ambos medicamentos se utilizan en el tratamiento de parto pretérmino, con más efectos colaterales maternos en el grupo de pacientes tratadas con nifedipino. ⁽²¹⁾

En otro estudio aleatorizado realizado en el Hospital de Teherán, Irán, con un total de 80 pacientes embarazadas con amenaza de parto pretérmino de las semanas 26 a la 34 semanas de gestación, se compararon 40 mujeres (en el grupo de atosiban) y 40 mujeres (grupo de nifedipino) para la eficacia de ambos medicamentos para evitar embarazo pretérmino en 48 h e iniciar terapia con esteroide y evaluar la seguridad maternal. Con los siguientes resultados: no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamientos para embarazo pretérmino. Atosiban presentó eficacia en un 82.5% de casos y nifedipino en 75% de los casos ($p=1.000$), en las primeras 48 h. Atosiban presenta eficacia en 75% de los casos y nifedipino en 65% de los casos, por más de 7 días. Los efectos colaterales maternos en el grupo del atosiban se presentaron en 17.5% y en el grupo del nifedipino eran 40%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.027$). ⁽²²⁾

Un metaanálisis con una comparación indirecta de ensayos aleatorizados realizado en el hospital de la mujer de Reino Unido en donde compararon la efectividad de nifedipino versus atosiban como medicamentos para la tocolisis en el embarazo pretérmino, donde se reclutaron 669 mujeres en nueve ensayos aleatorizados y se reclutaron 852 mujeres en cuatro ensayos de atosiban contra beta agonistas, por lo que el metaanálisis se realiza en forma indirecta comparando atosiban versus nifedipino. Con los siguientes resultados: el uso de nifedipino es asociado a una reducción significativa en el síndrome de distress respiratorio comparado con el atosiban (OR: 0.55, 95% IC 0.32- 0.97), así como la prolongación del embarazo más de 48 horas (OR: 1.20, 95% IC 0.73 – 1.95). Con las siguientes conclusiones: la comparación en forma indirecta el nifedipino es más eficaz. ⁽²³⁾

I. JUSTIFICACION

El parto pretérmino es una de las patologías frecuentes en nuestro medio, afectando a la población hasta un 15%, en México el parto pretérmino ha aumentado en los últimos 20 años ocasionando a su vez prematuridad y como consecuencia una morbilidad neonatal.

Por lo que se realiza este estudio comparando dos medicamentos cuyo propósito es inhibición de las contracciones uterinas y prolongar el embarazo evitando así los partos pretérminos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el nifedipino vía oral, igual o mejor útero inhibidor que el atosiban en pacientes embarazadas entre las 28 y 35 semanas de gestación con trabajo de parto pretérmino?

III. HIPOTESIS

Es el atosiban es mejor o igual que el nifedipino como uterohinibidor en pacientes con embarazo de 28 a las 34 semanas de gestación, con menos efectos colaterales de la madre, del feto y con mejor pronostico neonatal.

Hipótesis nula

El atosiban no es igual o mejor que el nifedipino como útero inhibidor en pacientes con embarazo de 28 a las 35 semanas de gestación, con más efectos colaterales de la madre y feto y con peor pronóstico neonatal.

Hipótesis alternativa

Medir la eficacia del nifedipino y atosiban como uteroinhibidores en pacientes embarazadas entre la semana 28 a la 35 con amenaza de parto pretérmino, así como comparar los efectos adversos maternos, fetales y pronóstico neonatal.

IV. OBJETIVOS

Demostrar que el atosiban es mejor uterohinibidor, con menos efectos colaterales maternos y fetales que el nifedipino en pacientes embarazadas de 24 a 35 semanas de gestación y con amenaza de parto pretérmino.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo

Retrospectivo

Se cuenta con un grupo de pacientes con embarazo de 28 a 35 semanas de gestación manejadas atosiban y con nifedipino como uteroinhibidores. Por lo que se revisarían expedientes para poder incluir a las pacientes que cumplan los criterios.

I. MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes embarazadas entre las semanas de 28 y 35 semanas de gestación.
- Pacientes con modificaciones cervicales menor de 3cm
- Con longitud cervical menor de 25mm
- Con membranas integras
- Amenorrea segura y confiable
- Con ultrasonido acorde

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Ruptura de membranas
- Pacientes que no acepten la hospitalización
- Malformaciones del producto
- Oligohidramnios severo
- Óbito
- Dilatación cervical mayor de 3cm
- Embarazos múltiples Antecedentes de cerclaje
- Placenta previa

TECNICA

Se revisan pacientes que acuden al servicio de urgencias por presentar trabajo de parto pretérmino, quienes a la exploración física se corrobora actividad uterina palpable o con RCTG de 3 o más contracciones en 30 minutos, con modificaciones cervicales que sean menor de 3cm de dilatación, se realizara prueba de fibronectina, prueba sin estrés, estudios de laboratorios (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, grupo y Rh, exudado vaginal, urocultivo) se toma ultrasonido de control para verificar liquido amniótico, edad gestacional, posterior a todo esto se envía a la paciente al servicio de toco quirúrgica se monitoriza y se inicia manejo con atosiban o nifedipino de acuerdo los siguientes esquemas.

Tratamiento con Nifedipino

30 mg dosis carga

Posterior 10 - 20 mg cada 4- 6 hrs día.

Tratamiento con atosiban

Si se utiliza atosiban en estas pacientes, se administrada vía intravenosa se canaliza a la pacientes, con previa monitorización fetal, prueba sin estrés y toma de laboratorios, se valorara la administración de esquema de maduración pulmonar.

se inicia el atosiban a dosis de 0.9ml(6.75mg) en bolo, seguida de infusión continua a infusión carga a 300mcgrs/min durante tres horas de atosiban 7.5mg/ml, seguida de a dosis de 7.5mg/ml a infusión de mantenimiento a 100mcgr /min hasta 45 horas, esta dosis no debe de superar la 48 horas de mantenimiento así como no debe de administrarse mas de 330mg, todo este tiempo la paciente se mantendrá monitorizada y una vez que halla pasado 24 horas sin actividad uterina la paciente se puede egresar del servicio, con datos de alarma y cita abierta a urgencias y con cita a la consulta externa para continuar con control prenatal.

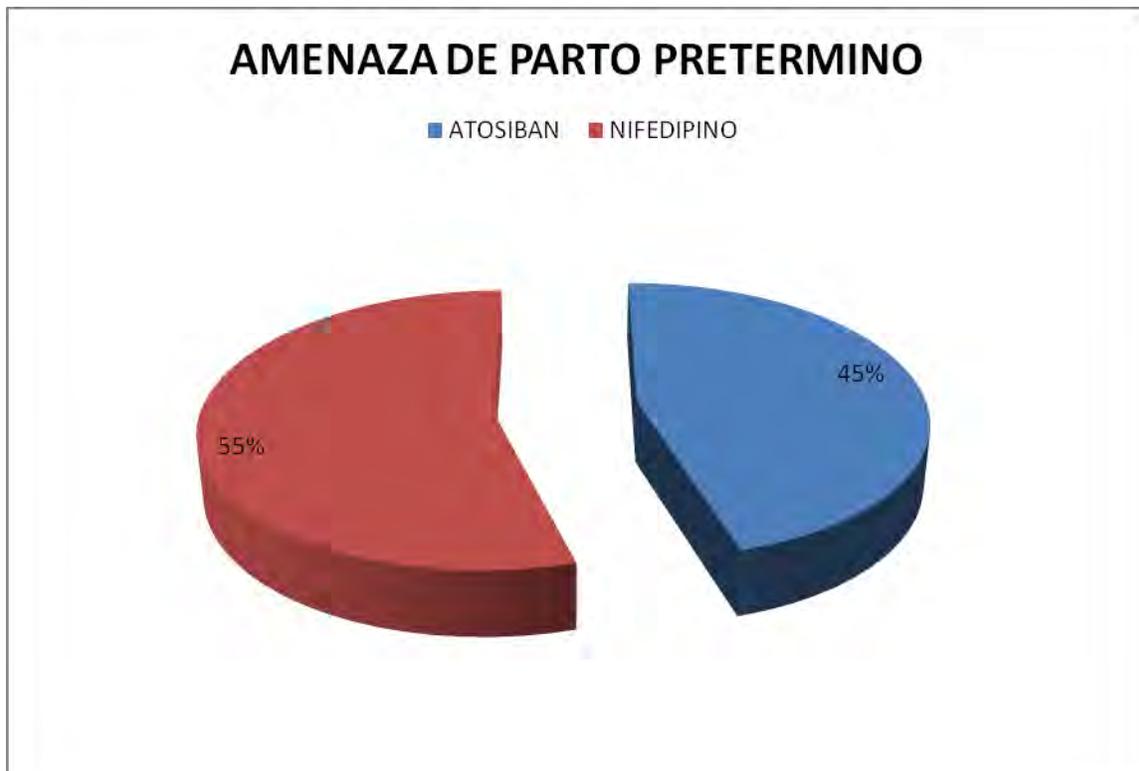
I. ASPECTOS ETICOS

Todas la pacientes que participaron en este estudio firmaron un consentimiento informado, aceptando el procedimiento medico en los que se expusieron claramente los riesgos y beneficios de ambos medicamentos comparados.

IX RESULTADOS.

En este estudio se analizaron en forma prospectiva 112 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretermino de los cuales se excluyeron 68, la mayoría de estos por presentar ruptura prematura de membranas, preeclampsia severa, DM descontrolada, embarazo gemelar y sangrado transvaginal abundante.

Solo 44 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, en forma aleatoria se asigno el tratamiento en dos grupos y se realizo el estudio de forma aleatorizado. El grupo uno consta de 24 pacientes tratadas con nifedipino (54%), y el grupo dos con 20 pacientes tratadas con Atosiban (45%).

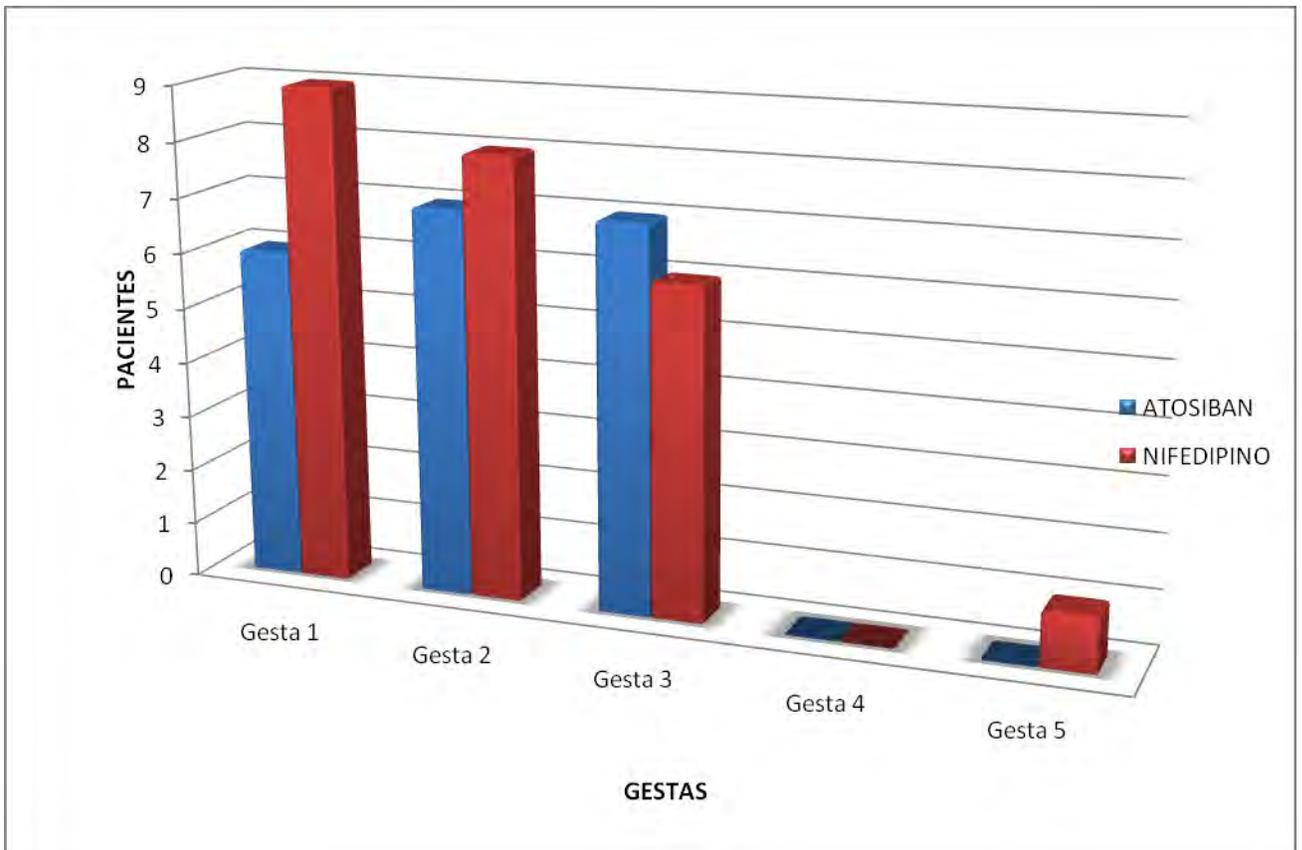


Grafica en pastel en donde se representan los porcentajes de las pacientes embarazadas tratadas con nifedipino y atosiban, observe que ambos grupos son similares.

En la siguiente gráfica se representa de cada grupo las pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretermino y la relación que existe de acuerdo al número de embarazos.

En el grupo 1 (nifedipino) 9 pacientes eran primigestas (37.5%), 8 con su segunda gesta (33.3%), 6 pacientes con su tercer embarazo (25%), y solo una paciente con su quinto embarazo (4.2%).

En el grupo 2 (atosiban) 6 pacientes fueron primigestas (30%), 7 pacientes con su segundo embarazo (35%), 7 más cursando su tercer embarazo (29.2%).



Gráfica en barras que representan el número de pacientes y gestaciones de cada uno de los grupos, predominan en el grupo de nifedipino las pacientes con una gestación, en los siguientes la distribución de los embarazos es homogénea.

X= números de embarazos de pacientes tratadas con nifedipino y atosiban.

Y= número de pacientes del grupo de nifedipino y atosiban.

De acuerdo a la edad se observo que la edad media DE LA EDAD del grupo 1 (nifedipino) fue de 24.7 ± 6.6 con diagnostico de amenaza de parto pretérmino; con un mínimo de 15 años y un máximo de 38 años.

En este grupo de pacientes con diagnostico de parto pretermino, este se presenta entre las semanas 28 a la 35 de gestación, con una media de 32.2 ± 2.24 .

Estadística descriptiva de las pacientes del grupo 1 de nifedipina

Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
edad	24	15	38	24.7	6.64
Semanas de gestación	24	28	35	32.28	2.24
Valoración Capurro	10	33	41	36.3	2.11

Estadística descriptiva de las pacientes del grupo 2 Atosiban

Variable	n	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
Edad	20	15	35	22.85	6.28
Semanas de gestación	20	23	34	30.65	2.48
Valoración Capurro	11	33	37	34.55	1.56

Y la edad media del grupo 2 (atosiban) de pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretermino, fue de 22.8 años en un grupo de 20 pacientes con intervalo de edad de 15 a 35 años. Con una edad gestacional media de 30.6 ± 2.48 .

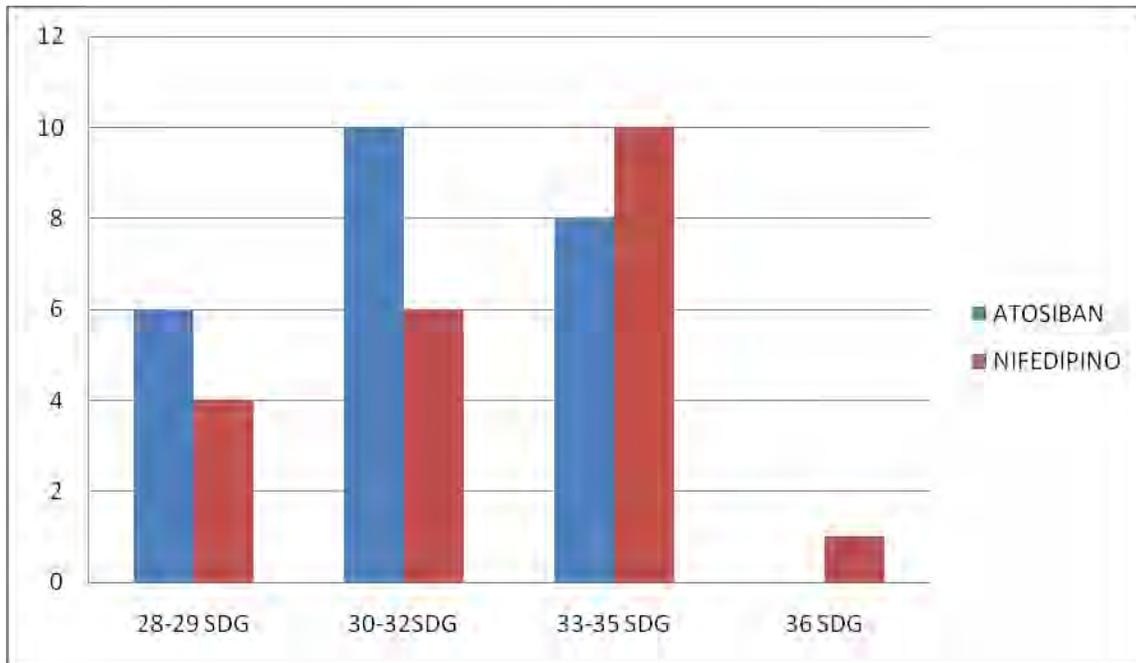
Del grupo nifedipino a quienes se realizaron la prueba de fibronectina 9 de estas resultaron positivas (37.5%), y 8 resultaron negativas () y 7 no se obtuvo resultado (Por deficiencia en la toma de la muestra, o porque no se realizaron).El reporte del examen general de orina (EGO) 12 fueron positivos (50%) y 12 EGO negativos (50%). Lo que nos traduciría que las pruebas que resultaron negativas ya sea por mala toma o que o se realizaron, Del grupo 2(Atosiban) de 20 pacientes se reporta la toma de fibronectina positiva en 12 casos (50%), negativos 7 (29.2%), con reporte de Ego patológico de 13 (54.2%) y 7 EGO normal (29.2).

Resultados de la comparación de las variables clínicas mas significativas de los grupos analizados, se utilizó la t de Student y si $p < 0.05$ se consideró significativa.

Par	Media	Desviación estándar	Significado estadístico
Capurro 1 vs capurro2	2.78	2.58	.074
Apgar al minuto 1 vs Apgar al minuto 2	.400	.699	.104
Apgar a los 5 minutos 1 vs Apgar a los 5 minutos 2	.600	.699	.024

En la siguientes grafica se muestra la frecuencia de semanas de gestación en el grupo de nifedipino y atosiban al momento de su diagnostico de amenaza de parto pretermino. En el grupo de nifedipino entre la semana 28- 29 de embarazo se presentaron 4 pacientes, entre la semana 30-32 semanas se presentaron 6, de la semana 33-35 semanas 10 pacientes, entre la semana 36 1 paciente.

En el grupo de atosiban entre la semana 28-29 se presentaron 6 pacientes, de la semana 30-32 con 10 entre la semana 33-35 semanas 8 pacientes, semana 36 0 pacientes.



Grafica de barras en donde se representa número de pacientes y semanas de gestación de los grupos, en las semanas 28 a 32 predominan las pacientes del grupo de atosiban y en los últimos grupos se invierte esta relación por el aumento en las semanas de gestación del grupo de nifedipino.

Valorando el Capurro de ambos grupos de aquellas pacientes que llegaron a la resolución del embarazo posterior a la uteroinhibición se obtuvo lo siguiente.

Del grupo de nifedipino se observó: Capurro de 33sdg se presentó 1 paciente (4.2%), 34semanas 1(4.2), 36 semanas 4 pacientes (16.2%), 37 semanas con 3 pacientes (12.5%), 41 semanas con 1 paciente (4.2%).

Comparada con el segundo grupo (atosiban) tenemos 3 pacientes con reporte de 33 semanas (12.5%), 1 paciente de 33.1 semanas (4.2%). 2 pacientes con 34 semana (8.3%), 2 pacientes de 35 semanas (8.3%), 1 paciente de 36 semana (4.2%) y 2 pacientes de 37 semanas (8.3%).

Correlations

			FIBRO1N	EGO1N	CAPURRO1	APGAR1N	APGAR5N
Spearman's rho	FIBRO1N	Correlation Coefficient	1.000	.775**	-.334	-.565	-.577
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.345	.089	.081
		N	24	24	10	10	10
	EGO1N	Correlation Coefficient	.775**	1.000	-.715*	.	.
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.020	.	.
		N	24	24	10	10	10
	CAPURRO1	Correlation Coefficient	-.334	-.715*	1.000	.333	.333
		Sig. (2-tailed)	.345	.020	.	.519	.519
		N	10	10	10	6	6
	APGAR1N	Correlation Coefficient	-.565	.	.333	1.000	.978*
		Sig. (2-tailed)	.089	.	.519	.	.000
		N	10	10	6	10	10
	APGAR5N	Correlation Coefficient	-.577	.	.333	.978**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.081	.	.519	.000	.
		N	10	10	6	10	10

** . Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

Correlations

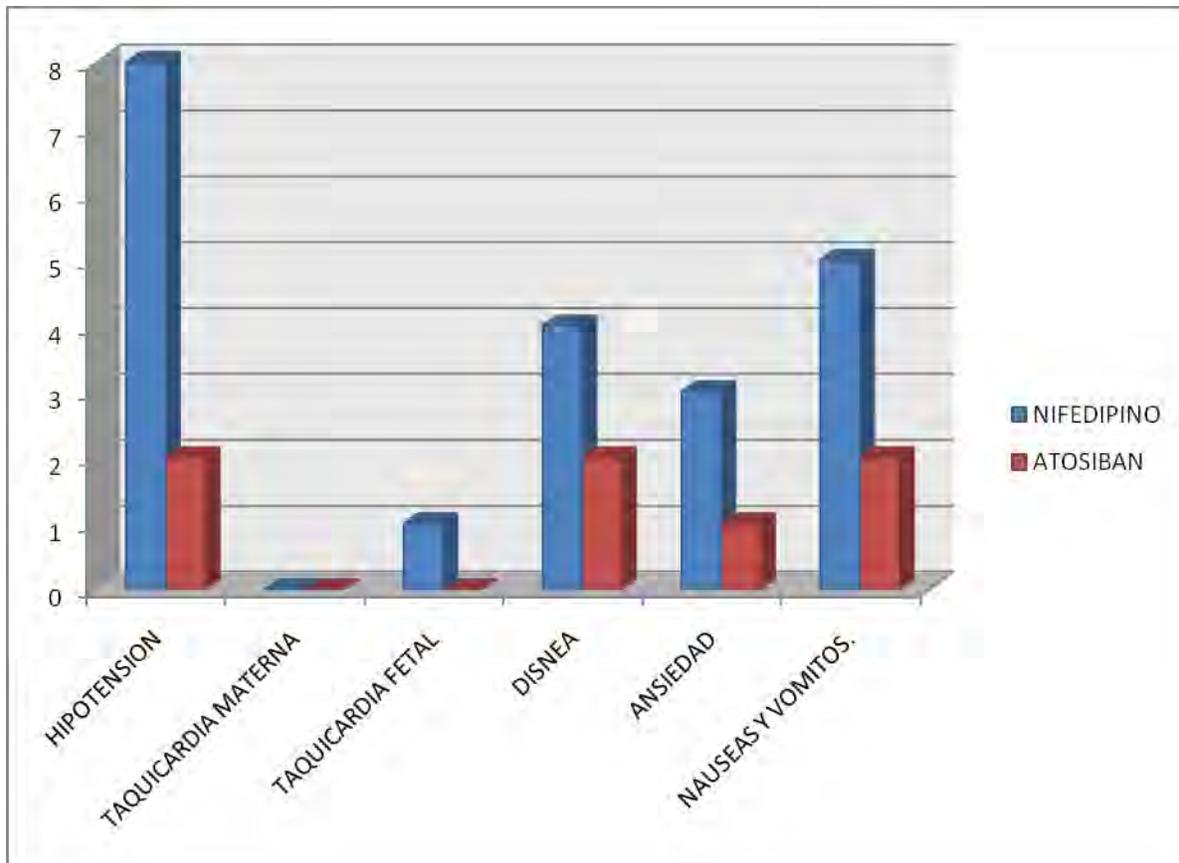
			FIBRO2A	EGO2A	CAPURRO2	APGAR1A	APGAR5A
Spearman's rho	FIBRO2A	Correlation Coefficient	1.000	.889**	.091	-.267	-.628*
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.790	.377	.022
		N	19	19	11	13	13
	EGO2A	Correlation Coefficient	.889**	1.000	.361	.	.
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.276	.	.
		N	19	20	11	13	13
	CAPURRO2	Correlation Coefficient	.091	.361	1.000	.404	.192
		Sig. (2-tailed)	.790	.276	.	.321	.649
		N	11	11	11	8	8
	APGAR1A	Correlation Coefficient	-.267	.	.404	1.000	.503
		Sig. (2-tailed)	.377	.	.321	.	.080
		N	13	13	8	13	13
	APGAR5A	Correlation Coefficient	-.628*	.	.192	.503	1.000
		Sig. (2-tailed)	.022	.	.649	.080	.
		N	13	13	8	13	13

** . Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

Comparando el APGAR al nacimiento al minuto entre ambos grupos no existe una diferencia significativa, pero si se muestra a los cinco minutos con una media de **.60**, con lo nos muestra una desviación estándar **6.9**, con IC 95% (9.98-1.10) con $p < 0.24$ con lo que la conclusión es que existe una diferencia significativa a los cinco minutos, en los que recibieron tratamiento con Atosiban.

La siguiente grafica se representa los efectos adversos entre atosiban y nifedipino en el manejo de amenaza de parto pretermino.



X= efectos adversos

Y= numero de casos reportados.

De las pacientes que se realizaron fibronectina y resultaron positivas tenemos que en el grupo de grupo 2 (atosiban) 12 pacientes presentaron fibronectina positiva, comparados con el grupo 1 (nifedipino) donde solo 9 presentaron fibronectina positiva. Del grupo 1 (nifedipino) hubo 5 reporte de fracaso ya que las pacientes evolucionaron a trabajo de parto fase activa en comparación al grupo de atosiban donde 3 pacientes evolucionaron a trabajo de parto fase activa.

X. DISCUSIÓN

En nuestro estudio los resultados indican que la efectividad y eficacia del atosiban es mejor que la nifedipino.

Ya que en estudios previos se ha demostrado que el atosiban en el manejo de pacientes con amenaza de parto pretermino produce menos efectos adversos, lo cual se vio reflejado en este estudio donde atosiban presento menos efectos adversos en comparación con el grupo tratadas con nifedipino.

La literatura sustenta que la prueba de fibronectina positiva es factor de mal pronóstico en las pacientes de amenaza de parto pretermino, lo cual se ve reflejado es este estudio; así como un EGO patológico aumenta el mal pronóstico es este tipo de pacientes.

XI. CONCLUSIONES

En este estudio se demuestra que la respuesta uteroinhibidora en las pacientes es independiente a la edad, número de gestas.

Se obtiene resultados concluyentes que las pacientes que cuentan con fibronectina positiva, EGO Patológico en el momento de su diagnóstico de embarazo de parto pretermino aumenta la probabilidad de que se presente.

Este estudio se concluye que la frecuencia de presentar amenaza de parto pretermino entre el grupo de primera gesta y multigestas, es mayor en este último grupo.

De acuerdo a la edad (24.7 ± 6.6) de presentación del APP y a la semana 32.2 de gestación existe la posibilidad de que se presente con mayor frecuencia esta complicación del embarazo.

Así también en el grupo de atosiban la edad media es de 22.8 ± 6.2 , por lo que si todas las pacientes en este grupo presentarían APP sería a los 22.8 años ± 6.2 años.

En el grupo del atosiban la edad media en semanas de embarazo es a las 30.6 sdg lo que nos traduce que si todas las pacientes presentarían APP será a la semana 30.6 ± 2.48 .

En cuanto a la fibronectina positiva y EGO patológico son factores de mal pronóstico en aquellas pacientes diagnosticadas con amenaza de parto pretermino.

En relación a la valoración del RN con respecto al APGAR se concluye que no hay relación significativa de ambos grupos analizados en el primer minuto de vida del RN, pero se presenta mejoría a los cinco minutos $p= 0.22$ en aquellas pacientes tratadas con atosiban siendo esta significativa, concluimos que el atosiban permite una mejor recuperación del RN a los 5 minutos.

Los efectos adversos comparados entre ambos grupos nos demuestran que en aquellas pacientes tratadas con atosiban presentan menos efectos adversos en comparación al grupo de nifedipino.

Tiene mejor efecto tocolítico con el grupo de atosiban, así también se concluye que tiene mejores resultados perinatales, ya que en comparación a nifedipino a los cinco minutos del APGAR.

XII. RECOMENDACIONES

1.-Realizar a las pacientes prueba de fibronectina como indicador pronostico en pacientes con amenaza de parto pretermino, para poder iniciar tratamiento farmacológico y lograr así un mejor pronóstico del binomio.

2.-Realización de EGO al ingreso de la paciente con diagnostico de amenaza de parto pretermino para iniciar tratamiento a base de antibiótico.

3.-Uso de Atosiban como primera alternativa de manejo en la amenaza de parto pretermino, ya que en este estudio se logra demostrar menos efectos adversos, y una mejor recuperación del APGAR a los cinco minutos.

XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tucker J. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675-8
- 2.- Simpson AR, Introduction. *The Nursling*. P Budin. London: Caxton Publishing Co 1907:xix.
- 3.- Hall D, McGaughey HS Jr, Corey E, Thornton WN Jr. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:27-32.
4. Bishop EH, Woutersz TB. Arrest of premature labor. *JAMA* 1961; 178:812-4
- 5.- Rivera L, Fuentes Roman ML, Esquinca Albores C, Abarca FJ, Hernández Giron C. Factores asociados a mortalidad perinatal en el hospital General de Chiapas, México. *Rev Saúde Públ* 2003; 37:687-92
- 6.- Behrman RE, Stith Butler A, editors. Committee on understanding premature birth and assuring healthy outcomes. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington: The National Academies Press, 2006
- 7.- Arias F. Preterm labor. In: *Practical guide to high risk pregnancy and delivery*. Saint Louise: Mosby Year Book, 1993, p:71
- 8.- Goldenberg RL, Thom E, Moawada AH, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. *NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. Obstet Gynecol* 1996; 87: 656-60.
- 9.- Lye SJ, Tsui P, Dong X, Yu C, et al. Myometrial programming: a new concept in the control of myometrial function during pregnancy.
- 10.- Ou CW, Chen ZQ, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol. Reprod* 1998; 59 (5): 1055-61.
- 11.- Young A, Thomson AJ, Ledingham MA, Jordan F, Greer IA, Norman, JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002; 66:445-49
- 12.-Matsura H, Takio K, Titani K, et al . The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC6. Unique structural requirement for the antigenic specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem* 1988; 263: 331422

13. Closset E, Dufour P, Coeugnet C, Subtil D, Valat AS, Puech F. Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(11):808-13.
14. Management of Preterm Labor. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 18. AHRQ Publication No. 01-E020, October 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
- 15.- Guilles F. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin : A meta analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:153.
- 16-Assessment of risk factors for preterm birth. ACOG practice bulletin. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 709.
- 17.- Iams JD , Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Unit Network. *N Eng. J Med* 1996; 334:567-72
- 18.-Rozenberg P, Gillet A, Ville Y. Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women : review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:302-11.
- 19.- Berkman N, Thorp M, Kathleen L, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor : A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:164- 59.
- 20.- King JF et al; calcium channel blockers for inhibiting preterm labour In : the Cochrane Library, Issue 4, 2002
21. – Al –Omari WR, Al – Shammaa HB ; Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Sep-Oct; 128(1-2):129-34
- 22.- Kashanian M, Akbarian AR; Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Oct; 91(1):10-4.
- 23.- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F; Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta – analysis with an indirect comparison of randomized trials. *BJOG.* 2003 Dec;110(12):1045-9.

CRONOGRAMA

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
ELABORACION DE PROTOCOLO	x											X
CAPTACION DE INFORMACION	x	x	x				x	x	X	x	x	x
ANALISIS DE RESULTADOS				X								
ENTREGA DEL INFORME FINAL POR ESCRITO					x							
ENVIO A PUBLICACION												

XIV ANEXOS:

HOJA DE ALEATORIZACION

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130
131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
161	162	163	164	165	166	167	168	169	170
171	172	173	174	175	176	177	178	179	180
181	182	183	184	185	186	187	188	189	190
191	192	193	194	195	196	197	198	199	200

Carta de Consentimiento Informado

Nombre del proyecto de Investigación

Yo, _____

(nombre del participante)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyos objetivos, procedimientos, beneficios y riesgos me han sido explicados.

Entiendo que el proyecto de investigación servirá

_____entiendo
que esto es importante debido a que

Los procedimientos de la investigación consistirán en:

Se me ha explicado que _____ (no) implica riesgo para la salud _____

Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mi y que la atención médica que se me de no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese o que surja durante el desarrollo de la investigación. El doctor (a)

_____ se
ofreció a responder cualquier duda al respecto en _____ con teléfono
_____ extensión _____ de las a las _____ horas. Además me ha
ofrecido confidencialidad con la información obtenida.

Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención medica que se me proporciona se vea afectada por este hecho. Estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo que firmo la presente la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, uno de mi confianza.

En base a la ley Federal de Transparencia y Acceso a la información Pública Gubernamental en sus artículos 1°, 2°, 4°, 5°, 6°, 10°, 18°, 19°, 20°, 21° y 22° fracción V, autorizo a las partes contratantes a utilizar la información obtenida de mi

participación en el estudio para su inclusión en los informes científicos correspondientes así como para presentarla en reuniones científicas o publicarla.

México, D. F, a _____ de _____ del 200_____

NOMBRE

FIRMA

Investigador

Participante, esposo/ padre/ apoderado legal

Testigo 1

Testigo 2

Retiro de consentimiento informado

Manifiesto mi voluntad de interrumpir mi participación en el estudio y por este medio retiro mi consentimiento a continuar en él.

Nombre y firma del paciente

Testigo 1

Testigo 2