



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“TOCOLISIS A BASE DE NIFEDIPINO EN
COMPARACIÓN CON ORCIPRENALINA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:

ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. SÁNCHEZ VALLE DIEGO ARMANDO

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“TOCOLISIS A BASE DE NIFEDIPINO EN
COMPARACIÓN CON ORCIPRENALINA”**

TESIS

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

PRESENTA:

DR. SÁNCHEZ VALLE DIEGO ARMANDO

Dra. Elba Vázquez Pizaña

Jefe de la División de Enseñanza
Investigación HIES

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director General del HIES

Dr. Felipe Méndez Velarde

Profesor titular del Curso Universitario

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Adalberto Rafael Rojo Quiñonez
Profesor Adjunto

ASESOR DE TESIS

Dr. Daniel Figueroa Soto
Ginecología y Obstetricia

AGRADECIMIENTOS

Primero que a nadie debo de agradecer a Dios que me ha permitido alcanzar una meta más en mi formación como médico, que me ha dado la sabiduría para lograr cada una de las metas que esto implica y vencer cada uno de los obstáculos que se presentaron en el camino.

A mi esposa Estefanía, que es la persona más importante y que ha pasado a mi lado gran parte de este camino lleno momentos difíciles, pero también de alegrías y de triunfos, gracias mi amor por toda tu paciencia y tu apoyo.

A mis padres María Teresa y Mario Marcos porque ellos son las personas que desde siempre me han apoyado y sobre todo que me educaron para que fuera la persona que ahora soy, además jamás han dejado de creer en mí.

A mi hermano Marcos y su familia que siempre están ahí presentes y que son un gran ejemplo de superación y perseverancia.

A las instituciones que me dieron la oportunidad de formarme como médico, hablo del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora y del Hospital del Niño y la Mujer de Ciudad Obregón, agradezco la oportunidad que me dieron.

A mi asesor de Tesis el Dr. Daniel Figueroa Soto, Médico Adscrito HIMES, por apoyarme y brindarme sus conocimientos en forma desinteresada en esta labor medica

Agradezco Igual a mis otros maestros por todos los conocimientos que me brindaron y las experiencias que me permitieron vivir en forma desinteresada.

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Resumen.....	8
3. Planteamiento del problema.....	9
4. Marco teórico.....	10
5. Objetivos.....	35
a. General.....	35
b. Especifico.....	35
6. Hipótesis.....	36
7. Justificación.....	37
8. Material y Método.....	38
a. Variable independiente.....	40
b. Variable dependiente.....	40
9. Resultados.....	42
10. Discusión	47
11. Conclusiones.....	49
12. Anexos.....	50
13. Bibliografía.....	56

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define el parto pretérmino (PP) como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación. Esta condición complica de 10 a 12% de los embarazos y es causa del 80% de la morbilidad y mortalidad fetal. A pesar de que una gran proporción de los partos pretérmino son debido a una indicación materno-fetal, el 45% se desarrollan espontáneamente.^{1,2}

Sabemos que la contractilidad de la fibra muscular lisa está condicionada a que exista una adecuada interacción entre las fibras Actina y Miosina de la célula muscular; el evento que desencadena este fenómeno biológico es la fosforilación de las cadenas ligeras de Miosina por la enzima Miosina cinasa que es activada por la Calmodulina (péptido que actúa en presencia del ión calcio); la concentración de calcio debe elevarse dentro de la célula para permitir la contracción.¹⁴

Al tener el conocimiento preciso del mecanismo de contracción de la fibra de músculo liso y disponiendo de medicamentos que actúan a diversos niveles para evitarla, la tocólisis es actualmente la única alternativa terapéutica para intentar mitigar la amenaza del parto pretérmino.

Los agentes uteroinhibidores son la piedra angular para el manejo del parto pretérmino. El objetivo principal de los uteroinhibidores es retrasar el nacimiento de dos a siete días, lo cual permite administrar un esquema completo de maduración pulmonar, esto con la finalidad de disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematurez.

No debe usarse uteroinhibidores por un periodo prolongado debido a que aumenta el riesgo materno-fetal sin ofrecer un beneficio claro. Se recomienda no dar terapia entre la semana 34 y 36 de gestación, ya que se ha demostrado que el beneficio del efecto de los esteroides es mínimo y, por lo general, el pronóstico neonatal es bueno. Los uteroinhibidores utilizados con mayor frecuencia para éste tipo de tratamiento son algunos beta adrenérgicos y el nifedipino.

No se recomienda combinar más de dos medicamentos tocolíticos ya que no ha sido demostrada su eficacia y seguridad; contrario a esto, existen estudios donde se ha visto que incrementan la morbilidad materna.

Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento, utilizado para prevenir la recurrencia del trabajo de parto prematuro después de un ciclo inicial de tratamiento exitoso, no mejora los resultados perinatales ni prolonga de forma efectiva el embarazo.¹⁸

RESUMEN

Título: Tocolisis a base de nifedipino en comparación con orciprenalina

Introducción: La OMS define el parto pretérmino como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación. Esta condición complica de 10 a 12% de los embarazos y es causa del 80% de la morbilidad y mortalidad fetal. Los agentes uteroinhibidores son la base para el manejo del parto pretérmino, permiten administrar un esquema completo de maduración pulmonar.

Objetivos: Comparar los resultados de las pacientes que cursaron con amenaza de parto pretérmino y que fueron tratadas con orciprenalina o con nifedipino entre las semanas 28 y 34 de embarazo.

Material y métodos: Se realiza estudio retrospectivo, comparativo y descriptivo. Se incluyeron en este estudio 64 paciente con el diagnostico de amenaza de parto pretérmino en el periodo comprendido del 1 marzo de 2011 a 29 febrero de 2012. Las pacientes fueron seleccionadas en base a los criterios de embarazo mayor de 28 y menor de 32 semanas, que presentaran condiciones favorables para la tocolisis, tratados a base de orciprenalina o de nifedipino en el servicio de urgencias HIMES

Resultados: De las 64 pacientes estudiadas, 41 se asignaron al grupo A (Nifedipino) y 23 al grupo B (orciprenalina).La remisión del cuadro de amenaza de parto pretérmino en el grupo A fue en general de 69.8% y en el grupo B de un 30.1% con **P: 0.003**. En cuanto a test de Gruber, en el grupo A el 95% se encontró con una puntuación de 1-4 y en el grupo B en un 87.5%. Existe antecedente de amenaza de parto pretérmino en 16 casos 25%, remitiendo el 75% con el manejo implementado con **p=0.04**. El 25 % finaliza el embarazo antes de la semana 37 de gestación. De las pacientes con antecedentes de APP, en 9 casos 14.1% correspondieron al grupo A y en el grupo B con 7 casos 10.9%. La finalización del embarazo en los grupo(A y B) se presento entre las semanas 37 y 41 de gestación, en el grupo A entre las semanas 28-34 en 4 casos un 9.8 % y en el grupo B en 7 casos 30.4 %, con una **P de 0.036**. El embarazo a término se presentó en el grupo A en 35 casos 85.3 % y en el grupo B en 14 casos el 60.9%, con una **P de 0.002**.

PALABRAS CLAVE: amenaza de parto pretérmino, nifedipino, orciprenalina, tocolisis,

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en México el parto pretérmino es una de las complicaciones obstétricas más importantes, con una incidencia de 12% pero que en las zonas más pobres llega hasta el 40%⁴, dicha complicación se ha convertido, por la alta comorbilidad a la que se asocia y el efecto en el entorno social, económico y político que causa.

Es de nuestro interés el saber si nifedipino es mejor que orciprenalina como tocolíticos, para esto en este estudio se analizara si existe alguna diferencia con la utilización de estos dos esquemas, para su estudio se analizaron algunas variables como: antecedente de amenaza de parto pre término, las condiciones obstétricas, tabaquismo, índice de líquido amniótico, esto en las pacientes que ingresaron al servicio de ginecología y obstetricia con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. De lo anterior surgen las siguientes preguntas:

¿Cuál de los dos medicamentos tocolíticos es mejor para mitigar la amenaza de parto pre término?

¿El antecedente de amenaza de parto pre término es el factor de riesgo más importante para una nueva presentación?

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

El parto pre término se define como aquel que ocurre antes de la semana 37 y después de la semana 20 de gestación, con un peso del producto mayor de 500 grs.^{2, 4}

El parto pre término representa no solo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial por su elevada mortalidad neonatal, tanto inmediata como a largo plazo, manifestada sobre todo por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre de la familia y de la sociedad. Los gastos que se requieren de forma global para atender las consecuencias del parto pre término son de gran trascendencia tanto para las familias, la sociedad, las instituciones y los gobiernos.⁴

Su etiología es compleja y multifactorial, en la que pueden intervenir de forma simultánea factores inflamatorios, isquémicos, inmunológicos, mecánicos y hormonales.

La amenaza de parto pre término (APP) es el proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando este fracasa, puede conducir a un parto pre término. La hospitalización por APP supone gran parte de los costes asociados al cuidado prenatal y es uno de los principales motivos de ingreso de una gestante antes del Parto. Por tanto, la APP sería el último escalón en la prevención de la prematuridad.

El parto prematuro es resultado de un trabajo de parto espontáneo en casi 50% de los casos, ocurre después de la rotura prematura de membranas en 30%, y es iatrogénico en el 20% restante.^{9,10}

El principal factor de riesgo de parto pretérmino en multíparas es el antecedente de un parto pretérmino con un riesgo relativo del 2.62 un CI del 95% 1.99 a 3.44, y que el riesgo de parto pretérmino aumenta conforme disminuye la edad gestacional en el parto pretérmino previo.¹³

FACTORES DE RIESGO		
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de parto pretérmino. • Raza no blanca. • Edad materna <r de 18 o > de 40 años. • RPM. • Gestación múltiple. • Historia materna de 1 o más abortos espontáneos en segundo trimestre. • Sangrado de primer o segundo trimestre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cigarrillo. • Drogas adictivas o psicofármacos. • Alcohol. • Falta de control prenatal. • Actividad física excesiva. • Estrés materno. • Desnutrición. 	<ul style="list-style-type: none"> • Miomas. • Septos uterinos. • Útero bicorne. • Incompetencia cervical.
<ul style="list-style-type: none"> • Corioamnionitis. • Vaginosis bacteriana. • Bacteriuria asintomática. • Pielonefritis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte fetal. • RCIU. • Anomalías congénitas. • Polihidramnios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Placentación anormal. • Presencia de DIU retenido.

RPM: rotura prematura de membranas

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollo de amenaza de parto pretermino.⁶

El estado que precede al parto prematuro es la amenaza de trabajo de parto prematuro, que a nivel mundial representa el diagnóstico que más a menudo conduce a hospitalización durante el embarazo antes de la semana 37 de gestación . El estudio Pregnancy, Infection, and Nutrition (PIN), diseñado para establecer los 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%, 1.0-2.3) y de vaginosis bacteriana (RM: 1.8; IC 95%, 1.3-2.6) se relacionaron significativamente con admisión por amenaza de parto prematuro en cualquier momento del embarazo. Además, en la incidencia de parto prematuro influyen factores socioeconómicos, entre los que destaca la frecuencia significativamente mayor en embarazadas jóvenes (sobre todo menores de 17 años de edad), de bajo nivel socioeconómico, solteras o sin apoyo social y fumadoras.¹³

Estudio EUROPOP	
FACTORES	RM IC 95%
• Antecedente de parto prematuro o aborto en el segundo trimestre	3.42, 2.26-5.15
• Madres con bajos ingresos familiares.	1.54, 1.01-2.37
• Edad materna de 35 años o mayor.	1.45, 1.01-2.07
• Primíparas o multigrávidas con antecedente de aborto en el primer trimestre.	1.43, 1.09-1.86
• Madres que interrumpieron sus estudios académicos antes de los 15 años de edad.	1.42, 1.07-1.89

Tabla 2. Factores de riesgo relacionados con el parto prematuro (estudio EUROPOP)¹³

ETIOLOGIA:

El trabajo de parto pretérmino tiene una causa multifactorial, y es el final del camino de una serie de alteraciones fetales o maternas, generando así una serie de eventos fisiopatológicos que llevan a un aumento de citoquinas proinflamatorias principalmente en el líquido amniótico.¹⁴

Debido a que el sistema endocrino y el sistema inmune se regulan mutuamente, parece ser que la CRH es un mecanismo de regulación de liberación de citoquinas y viceversa. Otros autores mencionan la existencia de una vía general común que implica la inversión de la razón estrógenos: progesterona, que causa cambios clave requeridos antes del parto a término y pretérmino aunque están poco caracterizados en seres humanos ya que el proceso no se puede investigar directamente. Los cambios incluyen la preparación del miometrio para la contractilidad coordinada del trabajo de parto y maduración cervicouterina por el proceso de modificación de la sustancia fundamental y colagenolisis.¹⁶ En el miometrio el gen de la conexina 43 y otros productos genéticos se activa para impulsar la formación de enlaces de compuerta entre las membranas celulares de miles de millones de células musculares lisas en el miometrio, estos son indispensables para permitir la contractilidad coordinada del trabajo de parto.¹⁴

Entre los mecanismos patógenos que explican la RPM y el TPP son el estrés fetal y materno, las infecciones ascendentes en vías genitales y la hemorragia decidual.^{1,2}

CITOCINAS DESENCADENANTES DE APP	
CLASE	
PROINFLAMATORIAS	IL-1
	TNF- ALFA
QUIMIOQUINAS	IL-8
	MIP-1 ALFA
IMNUNOMODULADORAS	IL-6
	FACTOR INHIBIDOR DE LEUCEMIA
	ONCOSTATIN M
	IL-11
ANTIINFLAMATORIAS	IL-10
	FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR BETA
	IL-4

TABLA 3. Citocinas que intervienen en la amenaza de parto pretermino¹⁴

Después de la injuria tisular se produce una serie de citoquinas que van a mediar toda la reacción inflamatoria. Dentro de las más importantes podemos mencionar la interleucina 1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNTa) que actúan como elementos de respuesta no específicos estimulando la producción de prostaglandinas, incluyendo en este grupo las quimioquinas o citoquinas quimio atrayentes como la IL8 y la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1a), las cuales actúan para establecer la activación celular inmunológica. Con este proceso ya iniciado, se producen citoquinas inmunomoduladoras como la IL6, IL11, oncostatin

M y el factor inhibidor de la leucemia, que pueden acelerar la maduración de células T y B, median la respuesta de fase aguda, y aumentan la producción de prostaglandinas y quimioquinas.

La resolución de la inflamación está mediada por citoquinas antiinflamatorias como IL4, IL10 y factor de crecimiento transformador beta. La IL10 está encargada de la inhibición de los promotores de las citoquinas proinflamatorias; mientras el factor de crecimiento transformador beta está relacionado con el restablecimiento normal de la arquitectura tisular.

El punto crítico en la asociación entre reacción inflamatoria y el trabajo de parto pretérmino es en la producción de metabolitos de ácido araquidónico en respuesta a las citoquinas, debido a que se produce prostaglandina E2 que es un potente uterotónico y que puede terminar en la producción de los cambios necesarios para el parto pretérmino.

Las citoquinas inflamatorias aumentan también la expresión de proteasas, que degradan la matriz colágena (colagenasas) y estimulan la producción de IL- 8 en amnios, corion, decidua y cervix uterino, con reclutamiento de polimorfonucleares y liberación de elastasas; produciendo cambios en el cuello, separación del corion de la decidua y RPM.¹³

El estrés en la gestante y el feto libera hormonas suprarrenales e hipotalámicas, que intensifican la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) de placenta, decidua, amnios y corion. Múltiples estudios han encontrado una relación de esta elevación de CRH y la producción de prostaglandinas, actuando como

efector parácrino. Igualmente, se ha visto una correlación entre la producción de IL1 y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.^{11,12,14,15}

La disminución de flujo sanguíneo al útero produce isquemia uteroplacentaria, que lleva a lesión de los tejidos por peróxidos lípidos y radicales libres de oxígeno, que producen endotelina, prostanoïdes y proteasas; o estrés fetal y aumento de la CRH. La hemorragia decidual puede actuar en la vía de la insuficiencia placentaria y/o en la del estrés fetal por la hipoxemia. El incremento de proteasas y prostanoïdes, por cualquiera de estos factores, antes de tiempo, origina el trabajo de parto pretérmino.¹¹

La IL-6 en títulos superiores a 250 pg/ml S: 50%, E: 85%, VPP: 47.2%, VPN: 86.4% sin embargo, se ha visto que una gran cantidad de citocinas se elevan en líquido amniótico principalmente en relación con infección intrauterina que incluirían IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, y el factor estimulante de granulocitos y macrófagos. Aparentemente la IL-6 es la más importante como predictor, en segundo lugar encontraríamos TNF. Se ha visto que algunos cambios fenotípicos de granulocitos y monocitos están asociados con la aparición de parto pretérmino con membranas íntegras, principalmente a nivel de CD11b, CD15, CD66B. Las proteasas incrementan 8 veces su actividad en pacientes con trabajo de parto pretérmino.¹⁶

CUADRO CLINICO

La sintomatología de la APP suele ser imprecisa, pudiendo la gestante referir molestias abdominales de tipo menstrual, dolor lumbar continuo, contracciones uterinas o hemorragia escasa. No existe ningún patrón de dinámica uterina

específico de la APP, pero las contracciones han de ser persistentes en el tiempo y regulares, para diferenciarlas de las contracciones que de forma habitual aparecen en el transcurso de la gestación.^{4,6}

DIAGNOSTICO DEL VERDADERO TRABAJO PREMATURO DE PARTO

La APP es una de las principales causas de hospitalización prenatal, aunque solo un porcentaje pequeño de las mujeres con una APP tienen un parto pretérmino. Por ello es necesario distinguir entre aquellas gestantes que presentan dinámica uterina asociada a modificaciones cervicales y que tienen, por tanto, un alto riesgo de terminar en un parto pretérmino, de las que presentan un falso trabajo prematuro de parto.

Tradicionalmente el diagnóstico de la APP se basa en la presencia de contracciones uterinas y modificaciones cervicales. Definimos contracciones uterinas como aquellas que son persistentes (al menos 4 en 20-30 minutos u 8 en una hora) y se consideran modificaciones cervicales, la presencia de un borramiento $\geq 80\%$ o una dilatación cervical ≥ 2 cm.^{9,10}

El problema del examen digital para valorar los cambios cervicales es que tiene una gran variabilidad interobservador y un bajo poder predictivo, lo que conlleva un sobrediagnostico de las APP y el inicio de tratamientos en gestantes que en realidad tienen pocas probabilidades de tener un parto pretérmino, con el consiguiente riesgo por la medicación empleada, por el incremento de hospitalizaciones innecesarias e incluso por la restricción de la actividad física que conllevan estas actuaciones.

Como complemento a la valoración del cérvix mediante tacto vaginal y para aumentar su sensibilidad diagnóstica, disponemos de marcadores del parto pretérmino como son la longitud cervical medida por ecografía transvaginal y el test de la fibronectina (fFN). Aunque es conocido el alto valor predictivo negativo de la combinación del test de fFN negativo y una longitud cervical >25 mm, en la actualidad no está clara la rentabilidad (coste/efectividad) del uso de una sola, o de las dos en combinación

A. LONGITUD CERVICAL

la verdadera APP que ha tenido una amplia difusión en los últimos años. Se ha podido observar la relación entre la longitud cervical y el riesgo de parto pretérmino, así como entre este y la edad gestacional a la que se observa este acortamiento cervical.

En la actualidad se considera que la medición transvaginal del cérvix en una gestante con sospecha clínica de APP es una prueba que debe formar parte de la exploración básica de la misma. Tiene una capacidad pronóstica que permite definir que mujeres son de alto riesgo y además va a ser de ayuda para evitar intervenciones innecesarias (NE: IIb-B). Es una prueba que proporciona datos objetivos sobre la longitud del cérvix y nos permite, además, seguir la evolución del cuello a lo largo del tiempo. Un cérvix con una longitud >30 mm es un “cérvix largo” que descarta la posibilidad de parto pretérmino (alto valor predictivo negativo, salvo que las contracciones uterinas se deban a otras causas como un posible desprendimiento

premature de placenta normalmente inserta), mientras que el parto pretérmino es más probable que ocurra cuando la longitud cervical es inferior a 15 o 20 mm.

Habitualmente, la longitud cervical se comporta como un marcador independiente del riesgo de parto pretérmino y en la actualidad se considera que la longitud funcional del cérvix es la prueba individual que mejor predice el riesgo de parto pretérmino y que todos los demás test añaden poco al valor predictivo de esta prueba. Sin embargo, en la revisión bibliográfica se puede observar que no existe un punto de corte único y universal, existiendo referencias a valores <15 mm, <20 mm, <25 mm y <30 mm, según la sensibilidad y especificidad que se desee alcanzar. En 2010, Sotiriadi publicó un meta análisis sobre el valor de la medición del cérvix en pacientes con APP. Incluye estudios prospectivos de cohorte y estudios de casos controles en gestaciones únicas y membranas intactas (aunque incluye series con <20% de rotura prematura de membranas y embarazos múltiples). También se incluyeron estudios que emplearon tocolíticos y corticoides profilácticos.¹²

CERVIX		PARTO <48	PARTO	PARTO <32	PARTO <34
		HORAS	< 7 DIAS	SEMANAS	SEMANAS
< 15 mm	S	71.1(59.5-80.9)	59.9(52.7-66.8)	63.0(44.2-78.5)	46.2(34.8-57.8)
	E	86.6(84.6-88.5)	90.5(89.0-91.9)	91.7(86.4-95.1)	93.7(90.7-96.0)
	LR+		5.71(3.77-8.75)		4.31(2.73-6.82)
	LR-		0.51(0.33-0.88)		0.63(0.38-1.04)
<20 mm	S	86.8(71.9-95.6)	75.4(66.6-82.9)		49.4(37.9-60.9)
	E	72.2(69.1-75.2)	79.6(77.1-81.9)		93.1(89.7-95.7)
	LR+		3.74(2.77-5.05)		6.04(0.85-43.1)

<25 mm	LR-		0.33(0.15-0.73)		0.63(0.31-1.28)
	S	88.0(68.8-97.5)	78.3(67.9-86.6)		64.3(53.1-74.4)
	E	58.9(54.1-63.6)	70.8(67.4-74.0)		68.4(64.6-71.9)
	LR+		2.77(2.15-3.59)		2.22(1.43-3.44)
<30 mm	LR-		0.33(0.22-0,50)		0.54(0.41-0.72)
	S	88.2(65.7-96.7)	93.8(79.9-98.3)		
	E	40.0(35.1-45.0)	41.9(36.9-47.0)		
	LR+				
	LR-				

S: sensibilidad, E especificidad, LR LR+: cociente de probabilidad positivo (likelihood ratio), LR-: cociente de probabilidad negativo (likelihood ratio).

Tabla 4. Valoración de la longitud cervical por ultrasonido transvaginal

Para garantizar un buen valor predictivo de la longitud cervical, su medida debe realizarse de forma adecuada.

Se recomienda realizarla de la siguiente manera:

- Vaciamiento previo de la vejiga urinaria.
- Introducir la sonda vaginal hasta el fondo de saco vaginal anterior, evitando una excesiva presión. La ecogenicidad de ambos labios cervicales debe ser similar.
- Obtener una imagen medio-sagital del cérvix, identificándose el canal cervical y la mucosa endocervical, el área triangular del orificio cervical externo y la muesca con forma de V del orificio cervical interno.

- Aumentar la imagen para que el cérvix ocupe al menos el 75% de la imagen.
- Medir la distancia del canal sin incluir el embudo. La presión fúndica puede ser de utilidad para revelar el orificio cervical interno o provocar tunelización.
- Obtener tres medidas y registrar la menor de ellas.

En casos de APP con rotura prematura de membranas, la medición transvaginal del cuello también ha demostrado ser de utilidad para predecir el tiempo de latencia hasta el parto. Su utilización se considera segura, aunque su valor predictivo en este contexto, es incierto.

B. MARCADORES BIOQUIMICOS

La fibronectina es una glucoproteína multifuncional identificada en el plasma y en la matriz extracelular de varios tejidos normales y también se encuentra en algunos tumores malignos, además de tejido fetal, placenta y fluido amniótico. Dicha proteína está presente en el tejido fetal durante todo el embarazo y se encuentra localizada en la matriz extracelular, vellosidades coriales y en la decidua basal. En las membranas fetales está distribuida de forma difusa, pero la mayor concentración se observa en la interfase entre la decidua y el corion, cuya función es mantener unidas las membranas fetales con la decidua durante el embarazo. Bajo ciertas condiciones es normal encontrar fibronectina oncofetal en cérvix y tercio superior de la vagina: antes de la semana 22 de gestación y después de la semana 37 de gestación.^{12, 15}

Por lo tanto, la presencia de esta glucoproteína en cérvix o vagina entre la semana 24 y 37 se asocia con aumento en el riesgo de amenaza de parto pretérmino.

La muestra se toma del fondo de saco vaginal, evitando manipulaciones previas o el empleo de sustancias intravaginales que puedan alterar el resultado de la prueba.

También la sangre o el semen pueden alterar el resultado. Si se emplea la fibronectina en mujeres con cérvix acortados, la toma de la muestra debe realizarse siempre antes de realizar la ecografía transvaginal, es eficaz como marcador de parto pretérmino a corto plazo (7 días) y en mujeres con clínica de APP, presenta una sensibilidad y especificidad del 76,1% y 81,9%, y un cociente de probabilidad (LR) positivo y negativo de 4,20 y 0,29 respectivamente. La principal utilidad del test de la fibronectina, al igual que la de la medición cervical, radica en su alto valor predictivo negativo; su capacidad pronóstica aumenta en poblaciones con alta prevalencia de prematuridad. Por este motivo se viene empleando en poblaciones seleccionadas como las que presentan un cérvix acortado y puede ser de utilidad para la toma de decisiones clínicas como el uso de tocolíticos, el empleo de corticoides o el seguimiento de estas pacientes.^{10,12,15}

También es de utilidad en los embarazos múltiples donde presenta una sensibilidad y especificidad del 85% y 78%, y un cociente de probabilidad (LR) positivo y negativo de 3,9 y 0,20 respectivamente

En definitiva, tanto la fibronectina fetal como la valoración ecográfica del cérvix son pruebas adicionales de gran utilidad sobre todo para descartar el diagnóstico de APP, dado su alto valor predictivo negativo.^{12,15}

VALORACION CLINICA

A. Alto riesgo

Se considerarán pacientes de alto riesgo cuando estén presentes UNO O MÁS de los siguientes criterios:

- Criterios clínicos: Bishop \geq 5
- Parto pretérmino anterior (espontáneo) antes de la semana 34
- Gestación múltiple
- Portadora de cerclaje cervical en gestación actual
- Criterios ecográficos:
 - longitud cervical $<$ 25 mm antes de las 28.0 semanas
 - Longitud cervical $<$ 20 mm entre las 28.0 y 31.6 semanas
 - Longitud cervical $<$ 15 mm a las 32 semanas o más

B. Bajo riesgo

Se considerarán pacientes de bajo riesgo cuando no esté presente NINGUNO de los criterios citados anteriormente.

En ausencia de dinámica uterina regular, es necesario valorar estos parámetros con precaución, dado que pueden no relacionarse con el parto pretérmino. En este caso, se tendría que hacer un seguimiento (en 1 – 2 semanas) de la situación clínica. Estos hallazgos, en ausencia de clínica, no son candidatos de tratamiento tocolítico ya que pueden representar el extremo de la normalidad. Como medida de precaución, podría recomendarse restringir la actividad laboral y el estilo de vida parcialmente hasta evaluar la evolución clínica.^{3,4}

Pacientes que presentan amenaza de parto pretérmino, deben de ser valorados con la aplicación de test de Gruber Baumarten para valorar las condiciones obstétricas y poder así establecer un pronóstico para la evolución clínica de la paciente^{9,11}

TEST DE GRUBER BAUMGARTEN				
Parámetro	0	1	2	3
Longitud cervical	2.5-3.0	2	1	0.5
Dilatación	<1	2-3	4-5	>6
RPM	No			Si
Posición	posterior	Intermedio		anterior
Consistencia	Firme	reblandecido		blando
Altura	Libre	Abocado		encajado
Frecuencia de contracción	<1	1-2	3	4
intensidad	+	++	+++	++++

CRITERIOS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO DE LA APP^{11,18}

Los criterios para iniciar el tratamiento en caso de APP pueden variar en cada centro, dependiendo de los recursos y de los cuidados neonatales disponibles, pero en general pueden aceptarse los siguientes:

- A. **Diagnóstico de verdadera APP.** Para ello, es necesaria la presencia de dinámica uterina y la evidencia de modificaciones cervicales. En ocasiones, algunas pacientes que presentan dinámica uterina sintomática pero con escasas

modificaciones cervicales, pueden requerir un periodo de observación y nueva evaluación posterior para valorar si progresa la dilatación o el acortamiento cervical. En caso de duda diagnóstica, tanto la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal, como la realización del test de la fibronectina nos pueden ayudar para determinar que pacientes precisan o no tocolisis. Como hemos visto, tanto una longitud cervical >25 mm como un test de fibronectina negativo tienen un alto valor predictivo negativo, con lo que podemos evitar la realización de tratamientos innecesarios.

B. Edad gestacional. Dado que el principal objetivo de la tocolisis es prolongar la gestación lo necesario para completar una tanda de maduración con corticoides o el traslado a un centro con adecuados cuidados neonatales, los tocolíticos deben ser usados desde la semana 24 a la 34 de gestación. En casos muy seleccionados puede considerarse su uso en la semana 23.

C. Ausencia de complicaciones maternas y/o fetales que desaconsejen prolongar la gestación.

D. Ausencia de contraindicaciones para el uso de fármacos tocolíticos.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA TOCOLISIS	
INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de amenaza de parto pretérmino • Edad gestacional entre 24 y 34 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte fetal in útero • Evidencia de compromiso fetal • RCIU • Corioamnioitits

<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de contraindicaciones para la inhibición del trabajo pretérmino • Ausencia de contraindicación específica de agentes tocolíticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia severa o eclampsia • Hemorragia severa materna • Insuficiencia placentaria
--	---

Tabla 5. Indicaciones y contraindicaciones para la utilización de tocolíticos.

TRATAMIENTO

A. HIDRATACIÓN

Un frecuente tratamiento inicial del trabajo de parto pretérmino es el que asegura la hidratación materna y se basa en pruebas fisiológicas de que la hipovolemia puede vincularse con aumento de la actividad uterina. Sin embargo, no hay pruebas de que la hidratación sea eficaz como factor independiente, y siempre se debe tener en cuenta que la hidratación no es inocua, en especial con la utilización de sustancias tocolíticas que puede suponer riesgo de edema pulmonar para la paciente.^{4,8,11}

B. TOCOLITICOS

1. Agonistas b-adrenérgicos

Mecanismo de acción

Se ligan a los receptores b-2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y hacen que aumente el nivel de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la

contracción muscular. Los betamiméticos tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina e incluyen orciprenalina, ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, metaproterenol, nilidrina, orciprenalina y salbutamol.^{10,17}

Metabolismo

Se excretan sin alteraciones por la orina o después de haber sido conjugadas en el hígado hasta dar formas inactivas.¹⁷

Eficacia

Puede disminuir casi hasta la mitad el riesgo de parto en 48 horas.

Efectos adversos¹⁸

Maternos

- Los más comunes: taquicardia, flutter auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias e isquemia.
- Alteraciones metabólicas: retención de sodio, intolerancia a la glucosa, hipokalemia.
- La principal complicación mortal es el edema pulmonar, en el 5%; mayor riesgo en pacientes con gestaciones múltiples, anemias, cardiopatías e infecciones. En estas últimas su incidencia puede llegar a ser del 20%.
- Taquifilaxis cuando se administra en goteo continuo por 24 horas.

Fetales

- Arritmias, isquemia de miocardio, hidropesía fetal, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia , hipocalcemia, e hiperinsulinismo. Los más comunes son hipoglicemia e íleo adinámico, incremento en riesgo de hemorragia intraventricular con algunos tipos de betamiméticos.¹⁸

Contraindicaciones¹⁸

- Cardiopatía.
- Diabetes mal controlada: riesgo de hiperglicemia y cetoacidosis.
- Preeclampsia-eclampsia severa.
- Hipertiroidismo.
- Hemorragia preparto.

2. Sulfato de magnesio

Mecanismo de acción

Aún no se conoce con exactitud. Se ha visto que concentraciones elevadas de magnesio afectan la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y disminuyen la sensibilidad a esta en la placa motora terminal. Además, se ha sugerido una competición antagonista con el calcio, disminuyendo las concentraciones intracelulares del calcio necesarias para la interacción actina-miosina.^{10,24}

Metabolismo

Excretado por el riñón.

Eficacia

Elliot mostró que el sulfato evitaba el parto durante 24 horas en 78%, 48 horas en 76%, 72 horas en 70%, y más de siete días en 51% de las mujeres con membranas íntegras, y se evidenció que es más eficaz en pacientes con menor dilatación.²⁴

Indicaciones

- Como alternativa tocolítica y en los casos en los que los b-miméticos están contraindicados.

- Disminuyen la incidencia de parálisis cerebral y hemorragia interventricular.
- Se ha visto mayor supervivencia con su uso en RN menores de 1.000 g.²⁴

Efectos adversos

- Hiperemia facial, sensación de calor, cefalea, visión borrosa, náuseas, nistagmos, letargia, hipotermia, retención urinaria, impactación fecal, edema pulmonar (0 - 2%), hipocalcemia que puede llevar a convulsiones.
- Niveles terapéuticos: 5-8 mEq/L.
- Disminución de reflejos osteotendinosos: 9-13 mEq/L.
- Depresión respiratoria: ³ 14 mEq/L.
- En recién nacidos: hipotonía y somnolencia, depresión respiratoria y motora con concentraciones en cordón umbilical entre 4 y 11 mEq/L. Después de 7 días de uso, desmineralización de huesos largos en 50% de los RN, que revierte en los primeros meses.¹⁷

Contraindicaciones

- Absoluta: miastenia gravis
- Relativas: disminución de la función renal, antecedente de isquemia de miocardio, empleo concomitante de antagonistas del calcio.

Efectos secundarios²⁴

Maternos

- Rubor, letargo, cefalea, debilidad muscular, diplopía, sequedad de boca, náusea, emesis, disnea y edema pulmonar.
- Pérdida de reflejo rotuliano con cifras séricas de 8 a 12 mEq/L.
- Dificultad respiratoria de 15 a 17 mEq/L.

- Paro cardiaco de 30 a 35 mEq/L.

Fetales

- Letargo e hipotonía.
- Depresión respiratoria.
- Desmineralización en 50% de lactantes cuyas madres se trataron con magnesio durante siete días.

Presentación

Ampollas de 1 g en 10 cc.

Tocolisis

- Bolo inicial de 4 a 6 g administrado en 20 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 1 a 3 g/h (dosis máxima 4 a 5 g/h).
- Se continúa administración intravenosa durante 24 horas.¹⁷

Control

- Control de líquidos administrados y eliminados. Infusión máxima 125 cc/h.
- Vigilancia cuidadosa de la auscultación pulmonar y de los reflejos osteotendinosos.
- Monitorización de niveles de calcio y magnesio, donde esté disponible.¹⁷

3. Bloqueadores de los canales de calcio

Mecanismo de acción

Inhiben el ingreso del ion a través de la membrana de la célula muscular y disminuyen la resistencia vascular uterina. El calcio intracelular disminuido también causa decremento de la actividad miometrial. No se recomienda su uso concomitante con sulfato de magnesio.^{5,9,18,21}

Metabolismo

Excreción en un 70-80% renal.²¹

Eficacia

Tiene una eficacia de 48 horas del 77.9% al 88.46% según varios estudios. Después de una semana el 62.1%.

Indicaciones

Retarda el parto 2 días.

Efectos adversos⁵

Maternos

- Vasodilatación e hiperemia facial, cefalea o náuseas, hepatotoxicidad, bloqueo neuromuscular cuando se utiliza concomitantemente con sulfato de magnesio.
- Hipotensión transitoria asociada a aumento de frecuencia cardiaca.
- En animales se ha comprobado acidemia e hipoxemia fetal después de la administración de nicardipina, probablemente debido a disminución del flujo uterino.

Neonatales

- No grandes diferencias en el riego sanguíneo.

Presentación

Cápsulas por 10 y 30 mg.

Tocolisis

- 30 mg V.O. inicial seguidos de 20 mg V.O. a los 90 minutos o 10 mg S.L. cada 20 minutos (4 dosis), seguidos por 10 a 20 mg cada 4 a 12 horas.²¹

4. Inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas

Mecanismo de acción

Actúa como los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, responsable de la formación de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico.^{6,7,18,23}

Metabolismo

Hepático, 10% se excreta sin cambios en la orina.

Indicaciones

Antes de semana 32, para reducir la posibilidad de cierre prematuro del ductus arteriovenoso, y en casos de polihidramnios.²³

Efectos adversos²³

Maternos

- Náuseas leves y epigastralgia.
- Prolongación del tiempo de hemorragia con tratamientos por más de 48 horas.
- Alteración en la función renal.
- Edema pulmonar.
- Exacerbaciones de hipertensión en preeclampsia al parecer por inhibición de la prostaciclina.

Fetales

- Puede inducir alteración en la función de neutrófilos y plaquetas, y alteración en la hemodinamia de arterias mesentéricas, cerebrales y renales, produciendo sepsis, hemorragia intracraneal, alteración renal y enterocolitis, se relaciona, además, con hiperbilirrubinemia neonatal.

- Se relaciona con constricción ductal, en aproximadamente 50% de los casos después de semana 32 y en 5 a 10% antes de semana 32, después de 48 horas de tratamiento. Posterior al cierre prematuro del ductus, que se resuelve con la suspensión de la droga, se ha observado mayor incidencia de ductus arterioso persistente, por disminución de la capacidad del ductus para contraerse de manera activa en respuesta al oxígeno que respira el neonato.
- Produce oligoamnios al aumentar la respiración y deglución fetal y por disminución en la producción de orina fetal, por estimulación de la ADH.

Contraindicaciones

- HTA mal controlada.
- Nefropatía.
- Úlcera activa.
- Sangrado o alteraciones de la coagulación.
- Hepatopatías.
- Asma inducida por ASA.
- Fetales: RCIU, corioamnionitis, oligoamnios, cardiopatías dependientes del ductus y transfusión fetofetal.¹⁸

Presentación

Cápsulas por 25 y 50 mg, Retard por 75 mg, supositorios por 100 mg e inyectable 25 mg /ml.

Tocolisis

- 100 mg por vía rectal o 50 mg vía oral, que pueden repetirse en 1 hora si no hay disminución en la frecuencia de las contracciones.

- 25 a 50 mg cada 4 horas por 2 a 3 días.^{6,7,18}

Control

- A las 48 horas de iniciado realizar ecografía para descartar oligoamnios; posteriormente control semanal.
- Si se usa por más de 3 días debe hacerse ecocardiografía doppler para valoración ductal; posteriormente control semanal.
- Si se encuentra constricción ductal u oligoamnios se interrumpirá o disminuirá la dosis del fármaco.

OBJETIVOS

GENERAL:

Comparar los resultados de las pacientes que cursaron con amenaza de parto pretérmino y que fueron tratadas con orciprenalina o con nifedipino entre las semanas 28 y 34 de embarazo, atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo comprendido del 01 marzo de 2011 al 29 febrero de 2012.

ESPECIFICOS:

1. Conocer las condiciones obstétricas, con la aplicación de test de Gruber
2. Valorar la edad gestacional
3. Conocer el tocolítico utilizado
4. Valorar si existe remisión del cuadro posterior a la aplicación de medicamento
5. Valorar la edad gestacional de finalización del embarazo

HIPÓTESIS

- El resultado de la tocolisis es mejor a base de Nifedipino en comparación con Orciprenalina por vía oral en las pacientes con amenaza de parto pretérmino.

JUSTIFICACIÓN:

Se realiza este estudio con la finalidad de valorar la efectividad entre dos tipos de tocolíticos, el manejo a base orciprenalina en comparación con nifedipino por vía oral, se realiza el presente estudio pues es muy importante conocer el comportamiento en nuestra unidad de las pacientes que presentan la complicación obstétrica de amenaza de parto pretérmino, es de suma importancia el buen manejo de dicho cuadro por la repercusión en la morbilidad y mortalidad que se presentan en el recién nacido pretérmino, el trastorno que conlleva tanto afectación en ámbito social, funcional, emocional y económico en el entorno general del recién nacido pretérmino y la comunidad en la que se encuentra.

Su frecuencia varía entre 5 y 12% en las regiones desarrolladas del mundo llegando a ser de hasta un 17.2% en estos países, pero puede ser de hasta 40% en las regiones más pobres. Tiene muchas causas y el principal factor de riesgo es el antecedente de parto prematuro, No obstante que varias características maternas se relacionan con el padecimiento, en muchos casos sus causas no son claras.

No se cuenta al momento en la unidad antes mencionada con cifras que hablen al respecto, tomando en cuenta el fácil acceso que se puede tener a ambos medicamentos y lo económico que resulta su adquisición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza estudio retrospectivo, comparativo y descriptivo.

Se incluyeron en este estudio todas las paciente que acuden al servicio de urgencias con el diagnostico de amenaza de parto pretérmino en el periodo comprendido del 1 marzo de 2011 a 29 febrero de 2012.

Las pacientes que se incluyeron en este estudio fueron seleccionadas en base a los criterios de embarazo mayor de 28 y menor de 32 semanas de gestación, que presentaran condiciones favorables para la tocolisis, además de ser tratados a base de orciprenalina o de nifedipino.

En el servicio de urgencias del HIMES , se selecciona a las paciente tomando en cuenta la edad gestacional y la actividad uterina, la primera se obtiene a través de la regla de Naegele en base a la fecha de ultima menstruación, si no se cuenta con fecha de ultima regla confiable se valora en base a ultrasonido obstétrico que la paciente presente, y la segunda se valora en forma directa con la búsqueda de contracciones uterinas, posteriormente se valora el test de Gruber que presente la paciente, en base al cual se seleccionan las pacientes que son candidatas a la terapéutica con tocolítico dependiendo de las condiciones obstétricas.

Toda paciente que ingresa con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino en manejada como tratamiento de inicio a base de hidratación paraenteral a base de cristaloides y posteriormente se valora la utilización de tocolítico.

Si la paciente se encuentra con amenaza de parto pretérmino se decide internamiento de la paciente y se realiza el siguiente manejo

- Se ingresa al servicio de urgencias y se inicia hidratación para enteral
- Se valora test de gruber
- Solicita estudios de laboratorio
- Se solicita urocultivo
- se valora edad gestación por ultrasonido obstétrico
- se inicia manejo tocolítico si cumple con condiciones óptimas para la aplicación del mismo.

Dependiendo del medicamento tocolítico que se utilizó se determinan 2 grupos:

Grupo A: tratados con nifedipino

Grupo B: tratados con orciprenalina

El objetivo del internamiento de las pacientes con amenaza de parto pretérmino fue remitir dicho cuadro a base de tratamiento tocolítico, además de valorar la edad gestacional y mejorar las condiciones del embarazo en base a la especificación de la misma, buscar los factores de riesgo que presentan las pacientes para desarrollar dicha complicación en la población estudiada, en caso de que se presentara la finalización del embarazo valorar a las semanas en que se presentó.

Se observaron pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, en el periodo comprendido entre el 01 marzo de 2011 y 29 de febrero de 2012.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad Gestacional 28-34 semanas

- Tocolítico empleado nifedipino u orciprenalina
- Atención en el servicio de urgencias HIMES
- Gruber favorable para tocolisis

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes diabéticas conocidas
- Malformaciones fetales
- Restricción en el crecimiento intrauterino
- Corioamnioitls
- Preeclampsia severa
- No remisión a pesar de tratamiento

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Abandono de tratamiento
- Pacientes que pierden el tratamiento
- Pacientes que presentan durante su tratamiento RPM**
- Defunción materna
- Óbito

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Pacientes embarazadas
- Amenaza de parto pretérmino

VARIABLES DEPENDIENTES

- Edad gestacional
- Índice de Gruber
- Antecedentes de APP

- Tabaquismo
- Número de productos
- Índice de líquido amniótico

RESULTADOS

De un total de 77 paciente con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino en el estudio se incluyeron 64 casos 83.2% y se excluyeron a 13 por no cumplir con criterios de inclusión 16.8%.

De las 64 pacientes estudiadas, 41 se asignaron al grupo A (Nifedipino) y 23 al grupo B (orciprenalina).

Las edades de las pacientes se encuentran entre los 14 y los 42 años con un promedio de 23.7 años, con semanas de gestación que van de 28 a las 34 semanas con un promedio de 31.2 semanas, además de una edad de terminación que va de la semana 29 a la 41 que en promedio se presentó a las 36.2 semanas

CUADRO 1. Características de la población

EDAD	SEMANAS GESTACIÓN	EDAD DE TERMINACIÓN
14 a 42 años	28 - 34 sem	29-41 sem
Promedio	Promedio	Promedio
23.7 años	31,2 semanas	36.2

La edad de presentación de la amenaza de parto pretérmino en la población estudiada fue, en el grupo A y dividido en 2 grupos, entre las semanas 28 y 31 de gestación se presentaron 16 pacientes 25% en el mismo grupo pero entre las semanas 32 y 34 de gestación e presento un total de 24 pacientes 37.5%. En el grupo

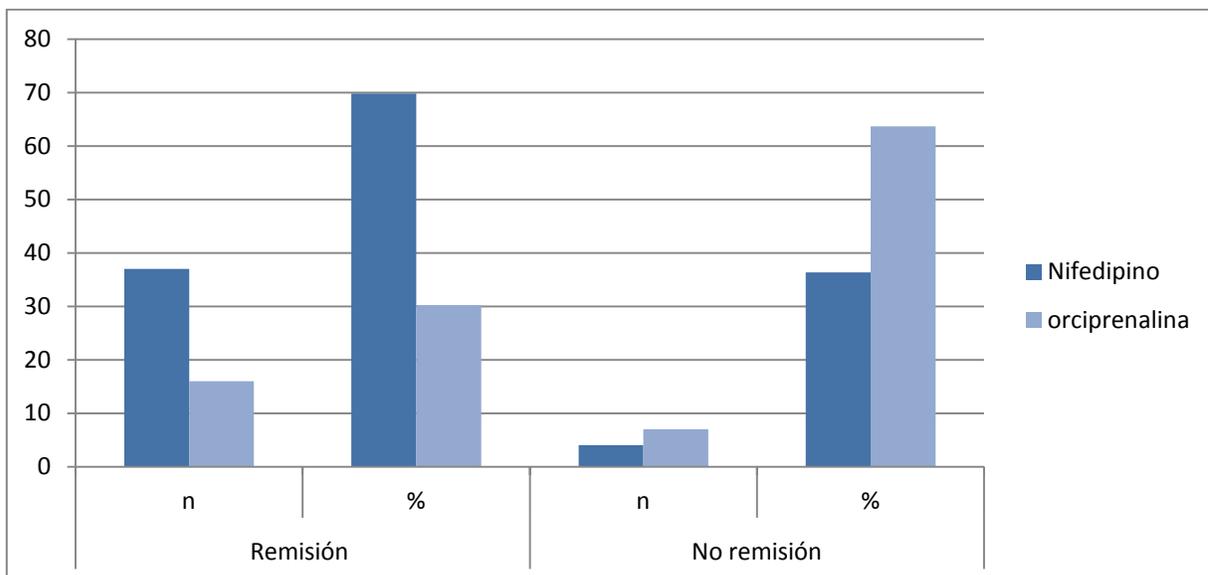
B, no existen diferencias entre las semanas 28 y 31 y las semanas 32 a 34 se presentan en 12 casos 18.8 %

En cuanto al tipo de medicamento que recibieron la pacientes, la remisión del cuadro de amenaza de parto pretérmino en el grupo A fue en general de 69.81% y en el grupo B de un 30.19% con una **P: 0.003**, por consiguiente los pacientes que no remitieron en el grupo A fue de un 36.36%, lo que se apreció en el grupo B fue de 63.6%, en cuanto a test de Gruber Baumgarten como factor pronostico en el grupo A el 95% se encontró con una puntuación de 1-4, y el restante 5% presento una puntuación de 5-10 en la escala comentada, en el grupo B se reportó un 87.5% en la puntuación 1-4 y en un 12,5 % con puntuación de Gruber de 5-10.

Respecto a dicha valoración se observa que la gran mayoría de las pacientes presentan un Test de Gruber de 2, de las cuales el 79.31% remite su cuadro clínico y un 20.7 % no logra mantener el embarazo **P: 0.001**

CUADRO 2. Respuesta a medicamentos

	Remisión		P	No remisión		P
	n	%		n	%	
Nifedipino	37	69.81	0.003	4	36.36	0.365
Orciprenalina	16	30.19		7	63.64	



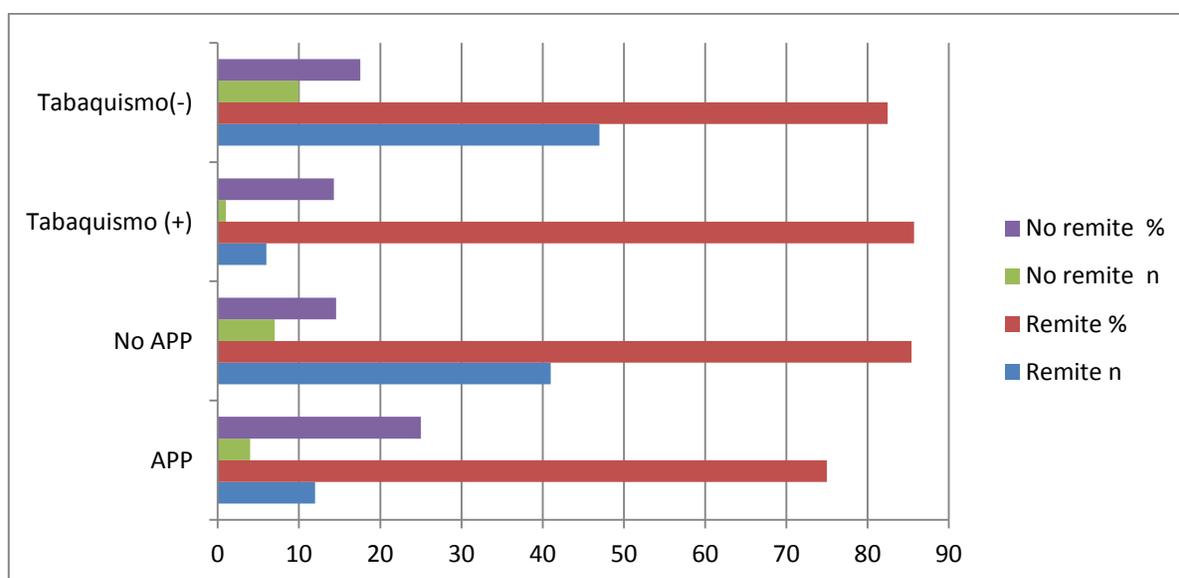
Como los múltiples factores de riesgo estudiados tenemos que el más importante comentado por la literatura es el antecedente de amenaza de parto pretérmino. En nuestro estudio independientemente del grupo al que corresponda se encontró que en las pacientes con el antecedente de amenaza de parto en anteriores embarazos en 16 casos 25% y de estas el 75% remite el cuadro con el manejo implementado con una **P=0.04** y el 25 % finaliza el embarazo antes de la semana 37 de gestación.

De las pacientes con antecedentes de APP, un total de 9 casos 14.06%, correspondieron al grupo A y en el grupo B un total de 7 casos 10.9%. Las pacientes sin antecedentes de amenaza de parto pretérmino que se incluyeron en el grupo A fue de 32 casos 50% y el grupo B de 16 casos 25%.

El segundo factor de riesgo estudiado es el tabaquismo se presentó en 6 casos 9.3%, de las cuales el 85.7% remite con el tratamiento implementado. De las paciente sin hábito tabáquico remite en 47 casos 82.46% con una **P de 0.001**.

Cuadro 3. Antecedentes de riesgo para APP

	Remite			No remite		
	n	%	P	N	%	P
APP	12	75	0.045	4	25	0.045
No APP	41	85.42	0.001	7	14.58	0.001
Tabaquismo (+)	6	85.71	0.058	1	14.29	0.058
Tabaquismo(-)	47	82.46	0.001	10	17.54	0.001

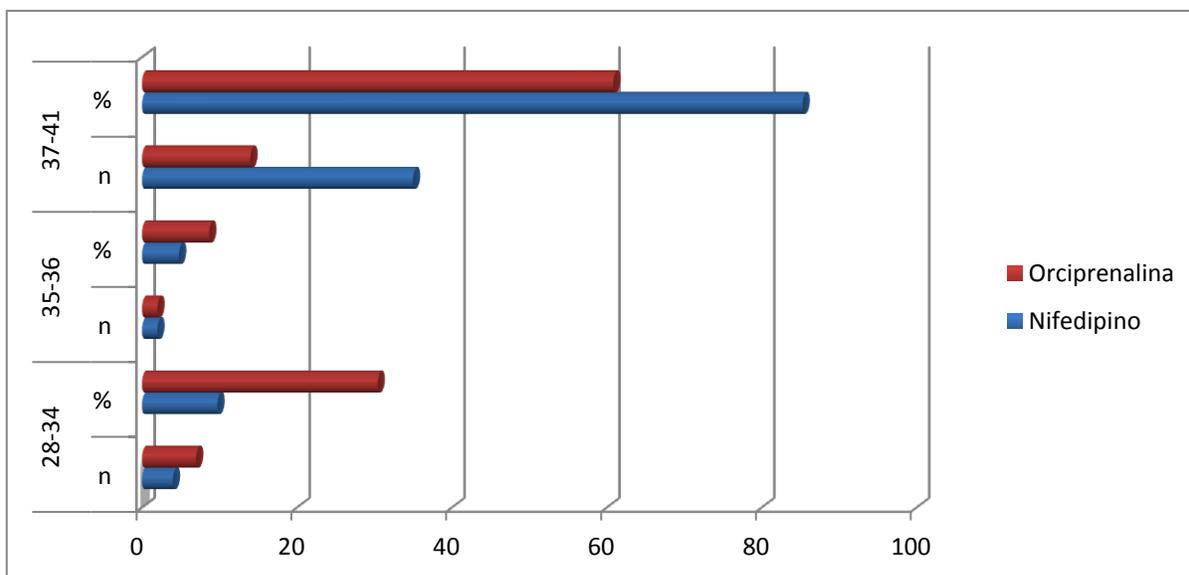


La finalización del embarazo se presentó en cada uno de los grupo(A y B) en la mayoría de los casos entre las semanas 37 y 41 de gestación, en el grupo A el fin del embarazo se presentó en entre las semanas 28-34 en 4 casos un 9.75 % y en el mismo periodo en el grupo B en 7 casos 30.4% con una **P de 0.036**. Entre las semanas 35 y 36 se presentaron 4.8 %en el grupo A, en el grupo B se presentó en el mismo periodo en 8.7% de los casos con una **P de 1.0**, el fin del embarazo a término

se presentó en el grupo A en 35 casos 85.3 y en el grupo B en 14 casos el 60.9% con una **P de 0.002**.

Cuadro 4. Terminación del embarazo

semanas tocolítico	28-34			35-36			37-41		
	n	%	P	n	%	P	n	%	P
Nifedipino	4	9.75	0.036	2	4.8	1.000	35	85.3	0.002
Orciprenalina	7	30.43		2	8.69		14	60.86	



DISCUSIÓN

La amenaza de parto pretérmino es una complicación que se presenta en 17 % de todos los embarazos y su prevalencia está asociada a complicaciones en el embarazo para la madre y el feto, esto por la prematurez asociada a la APP.^{1,2,4,6}

Estudios prospectivos han demostrado que el tratamiento efectivo de la amenaza de parto pretérmino puede reducir los efectos adversos perinatales, siendo el propósito del tratamiento evitar que se desencadene un trabajo de parto pretérmino y la finalización del embarazo antes de la semana 37.^{1,2,6}

El presente estudio tiene como propósito establecer si existen diferencias en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino cuando se utiliza nifedipino u orciprenalina, Aunque se trata de un universo pequeño de pacientes y una clara diferencia del número de integrantes del mismo, nos fue de utilidad para conocer los principales objetivos a la hora de establecer una terapéutica.

La literatura en tema de tocolisis es muy amplia y ha tomado auge el estudio de nifedipino. Agudelo et al⁽¹⁾ en el 2009 concluyen que ningún medicamento tocolítico es superior que nifedipino en las pacientes que presentan APP entre las semanas 28 y 34 de gestación. En dicha investigación encontraron que la edad materna media estudiada fue de 25 años y en nuestro estudio se encuentra una edad promedio de 23 años respectivamente, por lo que se encuentra en similitud a dicha investigación.

En estudios recientes encontraron una asociación entre la amenaza de parto pretérmino y el antecedente de cuadro similar en embarazos previos. Steve N et al.⁷ en su estudio encontró que las pacientes con antecedente de parto pretérmino en

embarazos anteriores tienen un riesgo incrementado de parto pretérmino, con un riesgo relativo del 2.62 un CI del 95% 1.99 a 3.44, y que el riesgo de parto pretérmino aumenta conforme disminuye la edad gestacional en el parto pretérmino previo.

El porcentaje de pacientes que requieren tratamiento farmacológico varía del 20 al 60% en varios estudios ^{14,15,17,19},. En todos los estudios revisados en los que se comparó Nifedipino con orciprenalina ^{6, 17, 19, 20, 21, 22, 24} no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad materna, numero de gestaciones , semanas de gestación y condición obstétrica . Acuña J. Et al ¹ estudiaron 320 mujeres y encontró que aquellas mujeres que fueron manejadas con nifedipino tuvieron una mejor respuesta que las tratadas con cualquier otro tocolítico, la dosis utilizada en estas pacientes fue de 10 mg sublingual cada 30 minutos por 3-4 dosis y con dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg vía oral cada 8 horas.

En nuestro estudio la dosis de nifedipino fue de 10 mg sublingual por 3 dosis y sostén de 10 mg vía oral cada 8 horas, la dosis de orciprenalina utilizada fue de 20 mg vía oral cada 8 horas, se encontró que las pacientes manejadas con nifedipino remitieron en un 69.81% y las que recibieron orciprenalina remitieron en un 30.19%

En cuanto a la edad de terminación del embarazo en la mayoría de los casos se presentó entre las semanas 37 y 41 de gestación, el fin del embarazo a término se presentó en el grupo A en el 85.3 %(n=35) y en el grupo B en el 60.86%(n=14) con una P de 0.002.Mancilla et al.¹¹ en 2011, realizo un estudio en donde la remisión fue con nifedipino de 78% y llego a embarazo de termino y el grupo manejado con otro tocolítico se presentó en un 71%, sin especificar el tipo de tratamiento utilizado.

CONCLUSIONES

- ∞ El antecedente de parto pretérmino sigue siendo el factor de riesgo más importante para presentar de nuevo amenaza de parto pretérmino en un posterior embarazo y se asocia con terminación del embarazo antes de la semana 37 de gestación.
- ∞ El tratamiento a base de nifedipino demostró mejores resultados que los pacientes manejados con orciprenalina
- ∞ La terapia con nifedipino es una terapia segura, efectiva, de bajo costo y de fácil uso en pacientes con amenaza de parto pretérmino.
- ∞ Actualmente no existen suficientes estudios que demuestren la veracidad de dicha terapéutica y en nuestra institución aún contamos con un número limitado de pacientes para poder establecer un protocolo de tratamiento y seguimiento por lo que deberá de darse un seguimiento a dicho estudio.

ANEXOS

nu.	Nombre	Expedien	eda	gest	para	aborto	cesarea	ant app	unic	ila	tab	edad	grube	medicament	remision	fin embaraz
1	Martinez Sanchez Mirka	GY101966	19	2	0	1	0	2	1	1	2	2	3	1	1	3
2	Lopez Mendoza Yesenia	GY104550	18	1	0	0	0	2	1	1	1	1	4	1	1	3
3	Robles Jimenez Aide	GY104972	17	1	0	0	0	2	2	1	2	2	4	1	1	3
4	Anderson Jimenez Cristina	GY107152	41	3	0	2	0	2	1	1	2	2	4	1	1	2
5	Badilla Nolazco Fernanda	GY103414	23	1	0	0	0	2	2	1	2	2	5	1	1	3
6	Rincon Muro Tania	GY103708	20	2	0	0	1	2	1	1	2	1	3	1	1	3
7	Urias espinoza Dolores	GY104903	32	4	2	1	0	2	1	1	2	1	2	2	1	3
8	Miranda Ibarra Tania	GY104125	19	1	0	0	0	2	1	1	2	1	3	1	2	1
9	Cordova Murrieta Mayra	GY101647	21	2	0	0	1	2	1	1	2	1	1	2	2	1
10	Lozoya Ramirez Rebeca	GY107458	25	3	0	0	2	2	1	1	2	1	3	1	1	3
11	Lopreto Lovi Ana	GY105760	27	5	2	0	2	1	1	1	2	1	2	2	1	3
12	Cazarez Martinez Sofia	GY102722	16	1	0	0	0	2	1	1	2	1	4	1	1	3
13	Vida Ilujo Maria	GY100827	38	4	0	0	3	2	1	1	1	1	2	1	1	3
14	Rosiles Olayo Victoria	GY100230	19	2	0	1	0	2	1	2	2	1	2	2	1	3
15	Gomez Beltran Manula	GY100306	29	6	5	0	0	1	1	1	2	1	5	2	1	3
16	Nava Gamez Fatima	GY104005	21	2	0	0	1	2	1	1	2	1	2	2	1	3
17	Leon Gaxiola Danitza	GY102606	18	1	0	0	0	2	1	1	2	1	2	1	1	3
18	Leyva Parra Diana	GY100955	20	2	0	0	1	1	1	1	2	1	3	1	1	3
19	Rendon Bijorquez Berenice	GY101534	22	2	1	0	0	2	1	1	2	1	5	2	1	3
20	Rodriguez Varela Marisela	GY101582	19	1	0	0	0	2	1	1	2	1	2	1	1	3
21	Martinez CruzJazmin	GY101675	21	2	1	0	0	2	1	1	1	1	4	1	1	3
22	Romero Salas Josefina	GY101734	26	5	3	1	0	2	1	1	2	1	4	1	1	2
23	Quijada Mascareñas Ana	GY101669	31	3	1	1	0	2	1	1	2	2	2	2	2	1
24	Ruiz Lopez Edna	GY109054	24	2	0	0	0	1	2	1	1	2	1	2	1	3
25	Romero Encinas Maria	GY108807	25	6	4	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2	1
26	Romero Astorga Irma	GY99108	33	9	8	0	0	1	1	1	1	2	4	2	1	3
27	Valdez Acuña Diana	GY106544	16	2	0	0	1	2	1	1	2	2	4	1	1	3
28	Tanoni Esparza Maria	GY95085	20	3	0	0	2	2	1	1	2	1	5	2	1	2
29	Bernal Acuña Silvia	GY109133	31	3	0	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	1
30	Subias Bojorquez Cecilia	GI83411	18	2	1	0	0	2	1	1	2	2	2	1	1	3
31	Rochin Alvarez Silvia	GY91181	26	4	0	0	3	1	1	1	1	2	3	1	1	3
32	Bracamonte Ruiz Sayra	GY105394	26	3	1	0	1	2	1	1	2	2	2	2	1	3
33	Rodriguez Rios Erika	GY105725	20	1	0	0	0	1	1	1	2	1	2	2	2	1
34	Olivas Soto Lucia	GY108463	19	4	3	0	0	2	1	1	2	2	4	2	1	3
35	Vargas Valenzuela Nallely	GY67332	18	2	0	1	0	2	1	1	2	1	3	1	1	3
36	Silva Jara Ana	GI58105	26	4	0	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	3
37	Leon Soto Nohemi	GI60325	42	4	1	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	3
38	Flores Zavala Joselyn	GY79620	20	3	0	0	0	2	2	1	1	2	1	2	1	2
39	Ruiz Ortega Maria	GY64978	23	5	0	1	3	1	1	1	2	1	3	2	1	3
40	Duarte Guzman Martha	GY78112	20	2	1	0	0	2	1	1	2	1	2	1	1	3
41	Medrano Moreno Sanyar	GY74682	22	4	0	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	3
42	Mizrai Grijalva Maria	GY72641	18	1	0	0	0	2	1	1	2	1	2	1	1	3
43	Garcia Cano Silvia	GY82605	19	2	0	1	0	2	2	1	2	1	3	1	1	3
44	Alatorre vega Deldina	GY99117	19	2	1	0	0	2	1	1	2	2	2	1	1	3
45	Tomson Molina Iveth	GY99030	21	1	0	0	0	2	1	1	2	1	3	1	1	3
47	Quijada Mascareñas Ana	GY101669	31	3	1	1	0	2	1	1	2	2	2	2	1	3
48	Alvarez Martinez Lucia	GY99655	30	4	3	0	0	1	1	1	2	2	6	2	2	1
49	Lopez Camacho Rosana	GY98230	18	1	0	0	0	2	1	1	2	2	3	1	1	3
50	Rosas Ramos Kria	GY75782	28	4	1	2	0	2	1	1	2	1	4	2	1	3
51	Rivera Aguilar Yubel	GI50020	26	4	1	0	2	1	1	1	2	1	2	1	1	3
52	Altamirano Urquijo Silvia	GI38486	24	4	2	1	0	1	1	1	2	2	2	1	1	3
53	Grajeda galindo Anahi	GI60297	22	2	1	0	0	2	1	1	2	1	2	2	2	1
54	Reyna Cumplido Maria	GY64303	27	4	3	0	0	2	1	1	2	1	2	1	1	3
55	Peralta Villaseñor Dolores	GI31726	33	4	0	2	1	1	1	1	2	1	4	1	2	1
56	Rivas Gonzalez Karla	GY69410	17	1	0	0	0	2	1	1	2	1	2	1	1	3
57	Leon Villela Oyuki	GY106018	19	1	0	0	0	2	1	1	2	1	2	1	2	1
58	Romero Encinas Maria	GY108807	25	6	4	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	3
59	Manzares Lopez Luz	GY105749	35	5	2	0	2	1	1	1	2	2	2	1	1	3
60	Duarte Estrella Sophia	GY104597	19	2	1	0	0	2	1	1	2	1	2	2	1	3
61	Galvez Solano Evangelina	GI75908	33	5	0	1	3	2	1	1	2	1	3	1	1	3
62	Moreno Gutierrez Marta	GI37732	27	3	0	0	1	2	1	1	2	2	4	1	1	3
63	Ruiz Zazueta karina	GI37515	27	4	3	0	0	2	1	1	2	1	3	1	1	3
64	Iñigo Chomina Alicia	GI40273	29	2	0	0	1	2	1	1	2	1	7	1	2	1
65	Martinez Lopez Luisa	220629	14	1	0	0	0	2	1	1	2	2	3	1	1	3

UNICO: 1:SI, 2:NO.

ILA: 1:NORMAL, 2:AUMENTADO.

EDAD: 1:28-32 SEMANAS, 2: 33-34 SEMANAS.

MEDICAMENTO: 1:NIFEDIPINO, 2:ORCIPRENALINA.

REMISION: 1: SI, 2: NO.

FIN EMBARAZO: 1:28-34 SEMANAS, 2: 35-36 SEMANAS, 3: 37-41 SEMANAS

OBSTETRICS

Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis

Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH; Roberto Romero, MD; Juan Pedro Kusanovic, MD

OBJECTIVE: To determine the efficacy and safety of nifedipine as a tocolytic agent in women with preterm labor.

STUDY DESIGN: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.

RESULTS: Twenty-six trials (2179 women) were included. Nifedipine was associated with a significant reduction in the risk of delivery within 7 days of initiation of treatment and before 34 weeks' gestation, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, neonatal jaundice, and admission to the neonatal intensive care unit when compared with β_2 -adrenergic-receptor agonists.

There was no difference between nifedipine and magnesium sulfate in tocolytic efficacy. Nifedipine was associated with significantly fewer maternal adverse events than β_2 -adrenergic-receptor agonists and magnesium sulfate. Maintenance nifedipine tocolysis was ineffective in prolonging gestation or improving neonatal outcomes when compared with placebo or no treatment.

CONCLUSION: Nifedipine is superior to β_2 -adrenergic-receptor agonists and magnesium sulfate for tocolysis in women with preterm labor.

Key words: calcium channel blocker, neonatal morbidity, pregnancy, premature birth, preterm birth, tocolysis, uterine contractility

Cite this article as: Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:134.e1-20.

The World Health Organization has estimated that 12.9 million births, or 9.6% of all births worldwide, were preterm in 2005.¹ In the United States,

From the Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, and Detroit, MI (all authors), and the Center for Molecular Medicine and Genetics (Dr Romero) and the Department of Obstetrics and Gynecology (Drs Romero and Kusanovic), Wayne State University, Detroit, MI.

Received July 11, 2010; revised Aug. 19, 2010; accepted Nov. 17, 2010.

Reprints not available from the authors.

This study was supported in part by the Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

0002-9378/10e

© 2011 Published by Mosby, Inc.

doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.038



For Editors' Commentary, see Table of Contents



See related editorial, page 95

★ EDITORS' CHOICE ★

the preterm birth rate has risen over the last 2 decades. In 2007, preterm births constituted 12.7% of live births, an increase of 20% since 1990, and 36% since the early 1980s.² Trends in most other developed countries are similar to those in the United States.^{3,4} Preterm birth is the leading cause of perinatal morbidity and mortality⁴ and one of the leading causes of infant mortality.² Despite the improvement in survival rates of preterm neonates, they are at increased risk of long-term neurodevelopmental disabilities and respiratory and gastrointestinal complications.⁵

Because uterine contractions are the most frequently recognized symptom and sign of preterm labor, inhibition of uterine contractility with tocolytic agents to prolong pregnancy and reduce neonatal complications continues to be the focus of treatment of preterm labor. Tocolytic agents are intended to arrest uterine contractions during an episode of preterm labor (acute tocolysis) or maintain uterine quiescence after an acute episode has abated (maintenance tocolysis).

Several agents have been used for the inhibition of uterine contractility, but it re-

mains unclear what the first-line tocolytic agent should be:⁶ (1) β_2 -adrenergic-receptor agonists reduce the rate of preterm delivery within 48 hours of initiation of treatment.⁷ Nevertheless, there is no evidence that this delay in the timing of birth by itself translates into improvements in neonatal outcomes, and maternal side effects are considerable;⁷ (2) magnesium sulfate has not been proven to be an effective tocolytic agent, and its use could be associated with an increased risk of fetal, neonatal, and infant mortality⁸; (3) there is insufficient evidence of whether prostaglandin synthesis inhibitors reduce the risk of preterm birth⁹; (4) the oxytocin receptor antagonist atosiban was found to increase the proportion of patients remaining undelivered and not requiring an alternate tocolytic at 7 days when compared with placebo, yet this was not associated with an improvement in neonatal outcome, which has been attributed to the complexities of study design and interpretation of trials of tocolysis that involve a rescue intervention¹⁰; atosiban, a selective oxytocin antagonist, has not been found to be more effective than placebo in delaying delivery for 48 hours¹¹; (5) there is currently insufficient evidence to support the use of nitric oxide donors as a tocolytic drug,¹² although recent studies suggest that this option requires further

The relaxant effect of nifedipine in human uterine smooth muscle and the BK_{Ca} channel

Audrey T. Moynihan, PhD; Terry J. Smith, PhD; John J. Morrison, MD, PhD

BACKGROUND AND OBJECTIVE

Spontaneous preterm labor and delivery account for approximately one-third of preterm births, the major contributing factor to perinatal mortality and morbidity in obstetric practice in the developed world. Addressing this problem requires both preventing the onset of preterm labor and treating the acute condition. Although tocolytic drugs are controversial, they are widely used and are seen by many to improve neonatal outcome. The choice of first-line tocolytic therapy to achieve this aim, however, is actively debated.

Nifedipine has been shown to postpone delivery for up to 3 days and is considered by some to be a safer and more effective treatment for preterm labor than are β -adrenergic agonists. The presumed cellular mechanism of action of nifedipine on pregnant uterine smooth muscle has been that nifedipine blocks L-type voltage-activated calcium channels. Other mechanisms of action for nifedipine have also been investigated.

Nifedipine has been shown to block capacitatively calcium entry in cultured human uterine smooth muscle cells. Ca-

OVERVIEW

This study suggests that the BK_{Ca} channel plays a role in the potent relaxant effect of nifedipine, formerly presumed to act through L-gated calcium channels alone.

pacitative calcium entry, also known as store-operated calcium entry, involves the inward transmembrane flux of calcium, which is dependent on the depletion of sarcoplasmic reticulum stores. This study showed that nifedipine blocked intracellular free calcium in the subplasmalemmal space—the space between the inner surface of the plasma membrane and the outer surface of the outermost sarcoplasmic reticulum (SR)—in a dose-dependent manner at physiologically relevant concentrations. From this study the investigators proposed that a possible mechanism of action for nifedipine block of capacitatively calcium entry involved nifedipine's modulating the opening of BK_{Ca} channels.

The aim of this study was to investigate the roles of tetraethylammonium (TEA), a universal potassium channel blocker, and iberiotoxin (IbTX), a specific BK_{Ca} channel blocker, on the effects of nifedipine in pregnant nonlaboring human myometrium to ascertain whether the inhibition of smooth muscle contraction by nifedipine was mediated by the BK_{Ca} channel.

MATERIALS AND METHODS

Biopsies of human myometrial tissue were obtained at elective cesarean section at 38–40 weeks' gestation.

Longitudinal myometrial strips measuring approximately 2×2×10 mm were dissected free of uterine decidua and serosa and mounted for isometric recording under 2 g of tension in organ baths, as previously described.

IbTX (100 nmol/L) or TEA (10 mmol/L) was added to the chamber and left for 20 minutes. At subsequent 20-minute intervals, nifedipine was added to the tissue bath in a cumulative manner at bath concentrations of 1 nmol/L, 10 nmol/L, 100 nmol/L, 1 μ mol/L, and 10 μ mol/L. Simultaneously, nifedipine alone was added to the tissue bath in a cumulative manner at bath concentrations of 1 nmol/L, 10 nmol/L, 100 nmol/L, 1 μ mol/L, and 10 μ mol/L to compare the effect of nifedipine alone to the effect of a) nifedipine in the presence of IbTX and b) in the presence of TEA.

RESULTS

TEA increases both the frequency and amplitude of both spontaneous and oxytocin-induced contractions significantly. We analyzed the effects of TEA on nifedipine-induced relaxation by looking at the effects of nifedipine on TEA-induced contractions, ie, does nifedipine induce relaxation of the myometrium after it has been stimulated with TEA? Nifedipine exerted a potent inhibitory effect on spontaneous contractions in human myometrium vs control measurements.

The effects of nifedipine are attenuated in the presence of TEA for both spontaneous and oxytocin-induced contractility. The inhibitory effect of nifedipine was attenuated by bath exposure of the strips to IbTX before nifedipine was added (Figure). Comparisons of the inhibitory effects of nifedipine on spontaneous and oxytocin-induced contractions of myometrial strips in the presence or absence of IbTX revealed significant differences between the effects of nifedipine alone and nifedipine + IbTX on myometrial contractility ($P < .05$). Post hoc analysis demonstrated that the uterorelaxant effect of nifedipine was significantly attenuated by IbTX (100 nmol/L) at bath nifedipine concentrations of 1 nmol/L ($P = .019$), 10 nmol/L

From the Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Science Institute, University College Hospital Galway (Drs Moynihan and Morrison), and the National Centre for Biomedical Engineering Science (Drs Smith and Morrison), National University of Ireland, Galway, Ireland, UK.

This work was supported by the Higher Education Authority of Ireland PTRL.

Cite this article as: Moynihan AT, Smith TJ, Morrison JJ. The relaxant effect of nifedipine in human uterine smooth muscle and the BK_{Ca} channel. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:237.e1–237.e8.

0002-9378/free

© 2008 Mosby, Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ajog.2007.08.074



Download the full-length article at www.AJOG.org

**GOBIERNO
FEDERAL**



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Manejo del Parto Pretérmino



GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica IMSS-063-08

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Title	Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial.
Authors	Roos C, Spaanderman ME, Schult E, Bloemenkamp KW, Bolte AG, Cornette J, Duvekot JJ, van Eyck J, Franssen MT, de Groot CJ, Kok JH, Kwee A, Merlén A, Nij Bijvank B, Opmeer BC, Oudijk MA, van Rampus MG, Papatzonis DN, Porath MM, Scheepers HC, Scherjon SA, Sollije KM, Vijgen SM, Willekes C, Mol BW, van der Post JA, Lotgering FK, APOSTEL-II Study Group
Source	JAMA : the journal of the American Medical Association
Date of publication	2013 Jan
Volume	309
Issue	1
Pages	41-7
Abstract	IMPORTANCE: In threatened preterm labor, maintenance tocolysis with nifedipine, after an initial course of tocolysis and corticosteroids for 48 hours, may improve perinatal outcome. OBJECTIVE: To determine whether maintenance tocolysis with nifedipine will reduce adverse perinatal outcomes due to premature birth. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: APOSTEL-II (Assessment of Perinatal Outcome with Sustained Tocolysis in Early Labor) is a double-blind, placebo-controlled trial performed in 11 perinatal units including all tertiary centers in The Netherlands. From June 2008 to February 2010, women with threatened preterm labor between 26 weeks (plus 0 days) and 32 weeks (plus 2 days) gestation, who had not delivered after 48 hours of tocolysis and a completed course of corticosteroids, were enrolled. Surviving infants were followed up until 6 months after birth (ended August 2010). INTERVENTION: Randomization assigned 406 women to maintenance tocolysis with nifedipine orally (80 mg/d; n = 201) or placebo (n = 205) for 12 days. Assigned treatment was masked from investigators, participants, clinicians, and research nurses. MAIN OUTCOME MEASURES: Primary outcome was a composite of adverse perinatal outcomes (perinatal death, chronic lung disease, neonatal sepsis, intraventricular hemorrhage >grade 2, periventricular leukomalacia >grade 1, or necrotizing enterocolitis). Analyses were completed on an intention-to-treat basis. RESULTS: Mean (SD) gestational age at randomization was 29.2 (1.7) weeks for both groups. Adverse perinatal outcome was not significantly different between groups: 11.9% (24/201; 95% CI, 7.5%-16.4%) for nifedipine vs 13.7% (28/205; 95% CI, 9.0%-18.4%) for placebo (relative risk, 0.87; 95% CI, 0.53-1.45). CONCLUSIONS AND RELEVANCE: In patients with threatened preterm labor, nifedipine-maintained tocolysis did not result in a statistically significant reduction in adverse perinatal outcomes when compared with placebo. Although the lower than anticipated rate of adverse perinatal outcomes in the control group indicates that a benefit of nifedipine cannot completely be excluded, its use for maintenance tocolysis does not appear beneficial at this time. TRIAL REGISTRATION: trialregister.nl Identifier: NTR1336.
Medical Subject Headings (MeSH)	Double-Blind Method; Drug Administration Schedule; Enterocolitis, Necrotizing [prevention & control]; Fetal Death; Infant, Newborn; *Infant, Newborn, Diseases [prevention & control]; Intracranial Hemorrhages [prevention & control]; Leukomalacia, Periventricular [prevention & control]; Lung Diseases [prevention & control]; *Nifedipine [administration & dosage]; *Obstetric Labor, Premature [prevention & control]; Sepsis [prevention & control]; *Tocolytic Agents [administration & dosage] Mesh check words: * Adult * Female * Humans * Infant * Pregnancy * Young Adult
Language	eng
Accession Number	PUBMED 23280223 DOI 10.1001/jama.2012.153817
Publication type	Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't
ID	CN-00840093
Available Links	PubMed



Perfil epidemiológico del parto prematuro

Luis Alberto Villanueva Egan,* Ada Karina Contreras Gutiérrez,** Mauricio Pichardo Cuevas,***
Jaqueline Rosales Lucio****

RESUMEN

El parto prematuro es la principal causa de mortalidad neonatal y morbilidad neurológica a corto y largo plazos. Este problema de salud tiene un costo económico y social considerable para las familias y los gobiernos. Su frecuencia varía entre 5 y 12% en las regiones desarrolladas del mundo, pero puede ser de hasta 40% en las regiones más pobres. Tiene muchas causas y el principal factor de riesgo es el antecedente de parto prematuro, además de la vaginosis bacteriana que se asocia con corioamnionitis. No obstante que varias características maternas se relacionan con el padecimiento, en muchos casos sus causas no son claras; sin embargo, la influencia de las enfermedades infecciosas, sobre todo las intrauterinas, es muy importante. El acceso a un control prenatal temprano y adecuado es particularmente relevante para muchas mujeres con alto riesgo de parto prematuro: madres jóvenes, pobres y sin apoyo social.

Palabras clave: parto prematuro, epidemiología, factores de riesgo, costos.

ABSTRACT

Preterm birth is the most important cause of neonatal mortality and birth-related short- and long-term neurological morbidity. This health problem has a meaningful social and economic cost for families and governments. Its frequency varies from 5 to 12% in world-developed regions and can be as high as 40% in poorest regions. Preterm birth is associated with many causes, and previous preterm birth is the most significant risk factor, with bacterial vaginosis, which is associated with chorioamnionitis. Although there are many maternal characteristics associated with this suffering, its etiology in most cases is not clear, and the role of infection, usually intrauterine infection, is important. Access to early and suitable prenatal care is a relevant issue for many women who have the highest risks of preterm birth: young, poor and unsupported mothers.

Key words: preterm birth, epidemiology, risk factors, costs.

RÉSUMÉ

L'accouchement est la cause principale de mortalité néonatale et de morbidité neurologique à court et à long termes. Ce problème de santé a un coût économique et social considérable pour les familles et les pays. Sa fréquence varie entre 5 et 12% dans les régions développées du monde, mais elle peut atteindre le 40% dans les régions les plus pauvres. Elle a beaucoup de causes et le facteur de risque principal est antécédent d'accouchement prématuré, outre la vaginose bactérienne qui est associée à chorioamnionite. Nonobstant plusieurs caractéristiques maternelles sont associées avec la souffrance, dans beaucoup de cas ses causes ne sont pas claires; toutefois, l'influence des maladies infectieuses, surtout les intra-utérines, est très importante. L'accès à un contrôle prénatal précoce et adéquat est particulièrement remarquable pour beaucoup de femmes avec un risque haut d'accouchement prématuré: jeunes mères, pauvres et sans appui social.

Mots-clés: accouchement prématuré, épidémiologie, facteurs de risque, coûts.

RESUMO

O parto prematuro é a principal causa de mortalidade neonatal e morbidade neurológica a curto e longo prazo. Este problema de saúde tem um custo econômico e social considerável para as famílias e os países. Sua frequência varia entre 5 e 12% nas regiões desenvolvidas do mundo, mas pode ser de até 40% nas regiões mais pobres. São muitas as causas e o principal fator de risco é antecedente de parto prematuro, ademais da vaginose bacteriana que se associa a corioamnionites. Entretanto, várias características maternas relacionam com o padecimento, em muitos casos suas causas não são claras; portanto a influência das enfermidades infecciosas, sobre tudo as intra-uterinas, é muito importante. O acesso a um controle pré-natal antecipado e adequado é particularmente relevante para muitas mulheres com alto risco de parto prematuro: mães jovens, pobres e sem apoio social.

Palavras-chave: Parto prematuro, epidemiologia, fatores de risco, custos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña J, Agudelo A, Aguilar N at cols. Ginecología y obstetricia basada en las nuevas evidencias, 2da edición.2009: 319-332.
2. Villanueva L, Gutiérrez A, Cuevas M, Perfil epidemiológico del parto prematuro, Ginecol Obstet Mex 2010:76-98
3. Serrano S, García M, Longitud cervical en la predicción de amenaza de parto, pretérmino Ginecol Obstet Mex 2011;79(1):24-30.
4. Franco P, Baltazar J,Torres M, diagnostico y manejo del parto pretérmino, México: Secretaria de salud:2008-2009.
5. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011;204:134-146
6. Pacheco J, parto pretérmino tratamiento y las evidencias Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:24-32.
7. Steve N. Caritis P MD, Metaanalysis and labor inhibition therapy, 10.1016/j.ajog.2010.11.041.
8. Martin J, Hamilton B, Sutton D, et al., for the Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2008. Natl .
9. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de Diabetes Gestacional, México: secretaria de salud 2009

10. Velasco M. Prevención y tratamiento del parto pretérmino: lo nuevo acerca el viejo problema. *Rev. Med IMSS* 2009;39(5):417-427.
11. Mancilla J. Ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. *Gac Med Mex* 2011;134(4):423-424.
12. Faron G, Bouvain M. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: metanalysis. *Obstet Gynecol* 2011;92(1):153-158.
13. Goldenberg R, Iams J. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 2010;88(2):223-238.
14. Lockwood C. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery: the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009:120-133
15. Peaceman A, Andrews W, Thorp M, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patient with symptoms: multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 177:13-18.
16. Bisits A, Madsen G, McLean M, Corticotropin-releasing hormone: a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000;178:862-866.
17. King J, Grant A, Keirse M, Chalmers I. Betamimetics in preterm labour: an overview of randomized clinical trials. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:211-222.
18. Ortiz R, Juárez P, Sánchez B y cols. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino *An Med (Mex)* 2010; 55 (2): 85-91

19. Ikegami M, Polk D, Jobe A. "Minimum interval from betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs". *Am J Obstet Gynecol* 2008: 174-193
20. Elimian A, Verma U, Canteiro J. "Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups". *Am J Obstet Gynecol* 2009: 174-188
21. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006:124-132
22. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD001060.
23. Ross C Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *the journal of the American Medical Association*. 2013;309:41-48.