



# UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COMPARACION EN LA EFICACIA DEL ATOSIBAN VS NIFEDIPINO EN EL  
TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL  
**REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

SANDRA CRISEIDA ACEVEDO MENDOZA

ASESOR DE TESIS

DR. ALFONSO ALEJANDRO VAZQUEZ LOPEZ

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2016



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.

## **RESUMEN**

**INTRODUCCION.** La definición de parto pretermino según la OMS es aquel que ocurre después de la semana 20 y antes de las 37 semanas. La amenaza de parto pretermino se define como las contracciones que ocurren a esta edad gestacional y que se acompañan de cambios cervicales (de contracciones uterinas con una frecuencia de 1 en 10 minutos, de 30 segundos de duración con borramiento del cuello del 50% y una dilatación igual o menor a 3 cms). En la actualidad, el parto pretérmino (PP) es un problema prominente a nivel mundial. Sin embargo, esto no es problema reciente; de acuerdo a la OMS en el año 2005 se registraron 12.9 millones de partos prematuros, lo que representa el 9.6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Aproximadamente 11 millones (85%) de ellos se concentraron en África y Asia, mientras que en Europa y América del Norte (excluido México) se registraron 0.5 millones en cada caso, y en América Latina y el Caribe, 0.9 millones. Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11.9% y 10.6% de todos los nacimientos, respectivamente), y las más bajas en Europa (6.2%).

## **OBJETIVO**

Comparar la eficacia en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino entre el atosiban y el Nifedipino en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.

## **MATERIAL Y METODOS**

Este es un estudio comparativo, longitudinal, prospectivo del 1 de Abril de 2015 al 31 de mayo de 2016, el rango de edad fue de 18 a 45 años. Se incluyeron a todas las pacientes que acudieron al servicio de urgencias y fueron hospitalizadas en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza con embarazo de 24 a 34 semanas, fueron valoradas de acuerdo a los criterios e índice tocolítico de Lowenberg. Formándose así dos grupos: el A con 20 pacientes tratadas con atosiban y 20 pacientes tratadas con nifedipino. Se comparó el tiempo entre el inicio del tratamiento médico y la disminución de la sintomatología, la necesidad de administración de tocolítico alternativo, efectos materno-fetales, tiempo de hospitalización.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 20 pacientes en tratamiento con atosiban y 20 con tratamiento con nifedipino obteniendo una eficacia similar entre ambos medicamentos, con diferencia en los días de estancia intrahospitalaria en el primer grupo con 3.15 días y de 2.7 días en pacientes tratadas con nifedipino.

## **CONCLUSIONES**

La eficacia es similar en la terapéutica con atosiban y nifedipino, por lo que sugerimos tomar en cuenta el factor económico para determinar el fármaco de elección en nuestra institución.

# ÍNDICE

RESUMEN .....	1
CAPITULO I ANTECEDENTES	3
1.1 Introducción.....	3
1.2 Generalidades.....	3-5
1.3 Fisiopatología .....	5
1.4 Factores de riesgo de parto pretermino .....	5
1.5 Diagnostico .....	6
1.6 Evaluación de la utilidad del índice de Lowemberg y Gruber.....	6-7
1.7 Tratamiento.....	7-9
1.7.1 Atosiban ; generalidades, dosis, vida media, via de eliminación, efectos adversos.....	9-11
1.7.2 Nifedipino ; generalidades, dosis, vida media, vía de eliminación, efectos adversos.....	11-13
1.8 Estudios comparativos entre Atosiban y Nifedipino.....	13
CAPITULO II. DEFINICION DEL PROBLEMA	13
2.1 Planteamiento del problema.....	13
2.2 Justificación .....	14
2.3 Hipótesis .....	14
2.4 Objetivos .....	14
2. 4.1 Objetivo General .....	14
2. 4.2 Objetivos específicos .....	14
CAPITULO III MATERIAL Y METODOS	15
3.1 Tamaño de la muestra .....	15
3.2 Criterios de inclusión .....	15
3.3 Criterios de exclusión .....	15
CAPITULO IV: RESULTADOS	16-18
CAPITULO V: CONCLUSIONES	19
REFERENCIAS	20

## **CAPITULO I: ANTECEDENTES**

### **1.1 INTRODUCCION**

La definición de parto pretermino según la OMS es aquel que ocurre después de la semana 20 y antes de las 37 semanas. La amenaza de parto pretermino se define como las contracciones que ocurren a esta edad gestacional y que se acompañan de cambios cervicales.

En la actualidad, el parto pretérmino (PP) es un problema prominente a nivel mundial. Sin embargo, esto no es problema reciente; de acuerdo a la OMS en el año 2005 se registraron 12.9 millones de partos prematuros, lo que representa el 9.6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Aproximadamente 11 millones (85%) de ellos se concentraron en África y Asia, mientras que en Europa y América del Norte (excluido México) se registraron 0.5 millones en cada caso, y en América Latina y el Caribe, 0.9 millones. Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11.9% y 10.6% de todos los nacimientos, respectivamente), y las más bajas en Europa (6.2%). A partir de estos datos que permiten visualizar el problema global han surgido diversas opciones terapéuticas, siendo al día de hoy controvertido el uso de algunos de estos medicamentos, entre ellos el atosiban y Nifedipino, que actualmente se encuentra prohibido por la FDA y es de uso regular en Europa, y es marcado en México como una opción de tratamiento de acuerdo a las guías de práctica clínica para diagnóstico y manejo del parto pretérmino.

### **1.2 GENERALIDADES**

El parto pretérmino representa no sólo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad 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 las familias y de la sociedad, además esta entidad patológica genera consecuencias económicas, familiares, sociales, institucionales y gubernamentales, registrando alrededor de la tercera parte de la atención obstétrica en nuestro país.

Los nacimientos prematuros en números: señalan que 15 millones de nacimientos prematuros suceden cada año y continúan en aumento; 1.1 millones de niños mueren por complicaciones relativas a la misma condición, el rango de tasas de nacimientos prematuros en 184 países del mundo es 5 %-18 %, más del 80 % de estos nacimientos ocurren entre las 32-37 semanas de gestación y la mayoría de estos niños pueden sobrevivir con atención esencial, más del 75 % sus muertes pueden ser prevenidas sin cuidado intensivo, por lo que alcanzarían a sobrevivir sin una atención costosa, con tratamientos simples, comprobados y económicos, todo esto si las medidas preventivas estuvieran disponibles en todo el mundo.

La prematuridad extrema, considerada menos de 32 semanas de gestación o recién nacidos de muy bajo peso (menores de 1 500 g) comprenden alrededor del 1 % al 2 % de los nacidos vivos. En EUA son el 1.93 % de los nacimientos y en Europa se describen tasas tan bajas como 0.04 % en Luxemburgo y altas de 1.22 % en Reino Unido y España. La Organización Mundial de la Salud realizó un estudio para determinar las tasas de prematuridad a nivel mundial para evaluar la incidencia de este problema de salud pública. El resultado indicó que en el año 2005 se registraron 12,9 millones de partos prematuros, lo que representa el 9,6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Aproximadamente 11 millones (85%) de ellos se concentraron en África y Asia, mientras que en Europa y América del Norte (excluido México) se registraron 0,5 millones en cada caso, y en América Latina y el Caribe, 0,9 millones. Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11,9% y 10,6% de todos los nacimientos, respectivamente), y las más bajas en Europa (6,2%).

En el año 2003, Miranda del Olmo y cols. publicaron un estudio con datos procedentes del Hospital General de México, en donde se registraron un total de 57,431 recién nacidos, de los cuales 2,400 (4.1%) fueron prematuros, 1,052 (43.8%) mujeres y 1,348 (56.2%) hombres. De los 2,400 nacimientos prematuros, 1,621 pacientes fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, lo cual correspondió al 67.5% de los nacimientos prematuros y al 2.8% del total de nacimientos. La mayoría de los prematuros (28.8%) se encontraron el grupo de 30 a 32 semanas de gestación. La principal causa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue la enfermedad de membrana hialina con 644 casos (26.8%), seguida de neumonía con 495 casos (20.6%) y asfixia con 221 casos (9.2%). Los recién nacidos prematuros que se reportan representan sólo entre 3 y 4% de todos los nacimientos. Estos valores son un poco menores a los reportados en un estudio realizado en el Hospital Regional No1 de Querétaro, en donde se describe una incidencia de parto prematuro del 7% posterior a la atención de 8910 pacientes con embarazo.

La “Guía de Práctica Clínica: diagnóstico y manejo del parto pretérmino”, define al parto pretérmino como aquel que tiene lugar a partir de la semana 20.1 y la 36.6 semanas de gestación o con un peso igual o mayor de 500 gr y que respira o manifiesta signos de vida; mientras el colegio de especialistas de ginecología y obstetricia de México subdivide al parto pretérmino en 3 subtipos: parto pretérmino (33-36 semanas de gestación), pretérmino moderado (29-32 semanas) y pretérmino extremo (28 semanas o menos).

La Amenaza de Parto Pretérmino (APP) se puede definir como a la presencia de contracciones uterinas después de la semana 20 y antes de la semana 37 de gestación cumplida, con membranas intactas, más una actividad uterina documentada consistente en contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, de 30 segundos de duración, con borramiento del cérvix  $\leq 50\%$  y una dilatación  $\leq$  a 2 cm. Así mismo no la debemos confundir con el Trabajo de Parto Pretérmino (TPP), que se define como: Dinámica uterina igual o mayor a la descrita para la definición de APP, pero con modificaciones cervicales como: borramiento del cérvix  $> 50\%$  y una dilatación  $\geq 4$  cm, o un borramiento de 80% con dilatación  $\geq 2$  cm. Aproximadamente el 75 % de los PP son espontáneos, el otro porcentaje es debido a parto indicado por complicaciones médicas, maternas o fetales.

A pesar del aspecto multifactorial de las causas del parto pretérmino, se han identificado varios factores de riesgo que de alguna forma u otra se han asociado sin resultados estadísticos contundentes; alguno de los datos que tenemos a disponibilidad en nuestro país indican que aproximadamente 20% de los nacimientos pretérmino son indicados por razones maternas o fetales (RCIU, preeclampsia, placenta previa, registros cardiotocográficos anormales, etc.). De la restante asociación con nacimientos pretérmino, el 30% resultan de la ruptura prematura de membranas (RPM), del 20 al 25% son el resultado de infecciones intraamnióticas y el otro 25 a 30% son las formas espontáneas o sin causa aparente.

### **1.3 FISIOPATOLOGIA**

Experiencias clínicas y experimentales ligan a la mayoría de los partos pretérmino a cuatro procesos patológicos distintos:

a) Activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal materno o fetal. b) Inflamación decidual y amniocoriónica. c) Hemorragia decidual. d) Distensión uterina patológica (embarazos múltiples y polihidramnios).

Aunque estos procesos ocurren a menudo, simultáneamente cada uno tiene una característica única bioquímica y biofísica con manifestaciones variables temporales y distintos perfiles epidemiológicos.

Sin considerar el evento disparador, estos procesos convergen en una vía biológica final. La activación coriodecidual y de células cervicales promueve la liberación de otros mediadores terminales, incluidas las proteasas degradadoras de la matriz extracelular como la colagenasa. La activación de la unión coriodecidual y la aparición de prostinoides promueve la liberación de mediadores, los principales son el factor liberador de corticotropina y la interleucina 6 que por retroalimentación positiva perpetúan esta activación hasta que el proceso se vuelve irreversible y produce contracciones uterinas y modificaciones cervicales. Las infecciones están dadas por la gran actividad de la fosfolipasa A2 presente en los gérmenes, la cual induce la producción de prostaglandinas responsables de la contractilidad uterina y de las modificaciones cervicales, por lo que se requiere investigar el tipo de agente para dar un tratamiento adecuado.

### **1.4 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo identificados en la literatura son: Parto pretérmino previo, Aborto habitual, Anormalidades uterinas, Incompetencia cervical, Ruptura prematura de membranas, gemelos, embarazo múltiple (triples) (50 y 90% posibilidad de PP, respectivamente), ruptura prematura de membranas, polihidramnios, hemorragia anteparto, cirugía intraabdominal, infección del tracto urinario, infección materna severa, trauma físico-emocional siendo el primero el factor más importante

### **1.5 DIAGNOSTICO.**

El diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino se establece considerando los siguientes criterios: dinámica uterina rítmica con una frecuencia de una cada 10 min, de 30 seg de

duración palpatoria que se mantiene durante un lapso de 60 min, acompañada de borramiento de 50% y/o dilatación cervical  $\leq 3$  cm, y que curse entre las 22 y 36 semanas de gestación, se refuerza el diagnóstico con cervicometría mediante ecografía vaginal y el test de fibronectina fetal, ya que durante la implantación del saco la fibronectina aparece en las secreciones cervicovaginales, su presencia es frecuente hasta la semana 20, y en 10% hasta la semana 24; posterior a ello, su presencia puede indicar despegamiento de las membranas fetales desde la decidua, por lo que se sugiere en diferentes estudios como marcador bioquímico predictor del parto pretérmino. Cuando la fibronectina fetal es negativa y la longitud cervical  $> 30$  mm la paciente puede ser manejada en forma extra-hospitalaria y continuar el embarazo más allá de las 34 semanas en 83%, caso contrario, la prueba positiva predice la posibilidad de nacimientos pretérmino con una sensibilidad de 61%. Se consideran los niveles de fibronectina  $> 50$  ng/ mL como los más adecuados en la predicción del parto pretérmino.

### 1.6 UTILIDAD DE LA EVALUACION DEL INDICE DE LOWEMBERG E INDICE DE GRUBER BAUMGARTEN

CRITERIOS DE GRUBER BAUMGARTEN Este Índice tocolítico se establece al ingresar la paciente con amenaza de parto pre término y se determina la calificación en relación a la Actividad uterina, ruptura prematura de membranas, sangrado transvaginal y características del cérvix.

CALIFICACIÓN	0	1	2	3
Longitud del cérvix en cm	2.5-3	2	1	0.3
Dilatación del orificio interno del cérvix	<1.5	2-3	4-5	>6
Dilatación del orificio externo del cérvix	<1.5	2-3	4-5	>6
Posición del cérvix	Posterior	Intermedio	-	Central
Consistencia del cérvix	Duro	Reblandecido	-	Blando
Altura de la presentación	Libre	Abocada	-	Encajada
Frecuencia de contracciones en 10 mm	< 1	1-2	3	4
Intensidad de las contracciones	+	++	+++	++++



NOTA: la calificación es de 0 a 24 puntos. Si la calificación es menor de 10 las condiciones de éxito de la útero – inhibición son de 80 – 85%. Con la valoración de Gruber se determina los siguientes grados para medir el manejo terapéutico:

Grado I: 1-4, manejo primordial reposo con y sin útero-inhibición oral.

Grado II: 5-10, útero-inhibición parenteral.

Grado III:> 10 o con RPM, ningún tratamiento es útil para llegar a término el embarazo y solo queda mejorar las condiciones de madurez pulmonar fetal y evitar la hipoxia.

INDICE DE LOWEMBERG se utiliza para valorar el pronóstico de la uteroinhibición de acuerdo a las características de dilatación, actividad uterina, altura de la presentación, borramiento y expulsión de tapón mucoso.

### Indice tocolítico de Lowenberg

	0	1	2
ALTURA DE LA PRESENTACION	LIBRE	ABOCADO	ENCAJADO
BORRAMIENTO	FORMADO	CORTO	BORRADO
CONTRACCIONES	NO	< 1 EN 10'	> 1 EN 10'
DILATACION	CERRADO	< 2 CM	> 2 CM
EXPULSION DE TAPON MUCOSO	NEGATIVO	EXPULSION SIN SANGRE	EXPULSION CON SANGRE

### 1.7 TRATAMIENTO

Las medidas generales incluye reposo en cama y la hidratación, uso de esteroides, uso de antibióticos y uso de tocolíticos: El uso de esteroides debe hacerse siempre que se presente el PP y debe darse el esquema completo con el objeto de reducir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria y facilitar el manejo en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Se debe dar únicamente un ciclo, ya que se ha visto que esquemas múltiples no ofrecen beneficio y pueden tener efectos secundarios en el neonato. El esquema debe administrarse entre las semanas 24-34, los esteroides que han demostrado beneficio y que no existen estudios que demuestren diferencia entre ambos en su efecto protector son: Betametasona 2 dosis de 12 mg cada 24 h IM(1,8,9) y Dexametasona a dosis de 6 mg cada 12 h (4 dosis) IM.

El uso de antibióticos como medida de rutina es controvertido ; si el PP se asocia con RPM, sí está indicado; de no ser así, el uso de antibiótico está sujeto a: biometría hemática alterada, la presencia de cultivos positivos (vaginal, urinario).

Por último, el uso de tocolíticos: Se han descrito diversos medicamentos enfocados a la inhibición de la actividad uterina para reducir la mortalidad perinatal y la morbilidad asociada a la prematuridad severa. Para determinar cuál es el mejor tocolítico se deben conocer los beneficios, efectos 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, con la finalidad de disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido, así como la oportunidad para trasladar a la paciente a un centro que cuente con Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

El objetivo secundario de estos agentes es disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematuridad. Se recomienda no dar terapia con uteroinhibidores 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.

Existe una gran variedad de agentes uteroinhibidores, dentro de los de uso actual se incluyen, los beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, donadores de óxido nítrico, antagonistas de receptores de oxitocina y sulfato de magnesio. El tratamiento con uteroinhibidores a corto plazo se utiliza para inhibir o retrasar el parto prematuro. No deben usarse por un periodo prolongado debido a que aumenta el riesgo materno-fetal sin ofrecer un beneficio claro. 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. En un metaanálisis, Guyetvai y colaboradores demostraron que los uteroinhibidores disminuyen el riesgo de parto dentro de las primeras 24 horas (OR = 0.47), 48 horas (OR = 0.57) y siete días (OR = 0.6), en los tres casos con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). secundarios, su costo de aplicación, la factibilidad de uso y disponibilidad.

No está clara una primera línea de agentes tocolíticos para manejar el PP, las circunstancias clínicas, la preferencia y experiencia del médico dictarán el tratamiento, sin embargo de acuerdo al COMEGO se sugiere por tener menores efectos colaterales maternos y fetales: los inhibidores de los receptores de oxitocina (Atosiban) y los bloqueadores de los canales de calcio (Nifedipino); aunque también los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (Indometacina se recomienda no utilizarlos después de la semana 32 de gestación ni más de 48 horas). Sin embargo, no se descarta la opción de beta agonistas.

Indicaciones para uso de tocolíticos: Diagnóstico de parto pretérmino , edad gestacional semanas < 35 semanas. Ausencia de contraindicación específica o generales de agentes uteroinhibidores.

Contraindicaciones generales para el uso de tocolíticos son: preeclampsia severa, desprendimiento prematuro de placenta, amnioititis, malformación congénita y anomalías

cromosómicas letales; muerte fetal, dilatación cervical avanzada, evidencia de compromiso fetal (registros cardiotocográficos anormales) o insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento intrauterino severo.

### **1.7.1 ATOSIBAN ; generalidades, dosis, vida media, via de eliminación, efectos adversos**

De acuerdo a lo estipulado en su indicaciones para preescribir (IPP), atosiban está indicado para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia de 4 contracciones/30 minutos, dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 para las nulíparas) y borrado en 50%, con FCF normal, edad gestacional entre 24 y 33 SDG y mayores de 18 años.

Dosis y administración: El esquema que se ha utilizado para la administración de atosibán, se lleva a cabo en tres etapas sucesivas: Se administra en forma de bolo intravenoso de 6.75 mg en un minuto, seguido inmediatamente de 18 mg/h (300 µg/min) en infusión intravenosa por tres horas y, finalmente, 6 mg/h (100 µg/min) hasta por 45 horas. La dosis total no debe exceder 330 mg. La infusión se continuará por lo menos seis horas después del cese de las contracciones uterinas hasta un máximo de 12 horas. La vida media plasmática en la mujer embarazada es de 18 minutos.

Las propiedades farmacodinámicas indican que el medicamento es un péptido sintético ([Mpa1, D-Tyr (Et)<sub>2</sub>, Thr<sub>4</sub>, Orn<sub>8</sub>]-oxitocina) que es un antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina humana. En ratas y cobayas, se demostró que se une selectivamente a los receptores de la oxitocina y disminuye la frecuencia de las contracciones y el tono de la musculatura uterina, inhibiendo, como resultado las contracciones uterinas; también se ha demostrado la unión con los receptores de vasopresina y a través de este mecanismo, la inhibición del efecto de la vasopresina. Así, En el parto prematuro humano, antagoniza las contracciones uterinas e induce el estado de reposo uterino. El inicio de la relajación del útero tras la administración de atosiban es rápido. Las contracciones uterinas se reducen significativamente a los 10 minutos y se alcanza un estado de reposo uterino estable (4 contracciones/hora) durante 12 horas. Los estudios clínicos de fase III (estudios CAP-001) incluyen datos de 742 mujeres con diagnóstico de parto prematuro entre las 23 y 33 semanas de gestación, asignadas aleatoriamente al tratamiento con atosiban o un agonista β, valorando la eficacia de atosiban. El primer parámetro de valoración de la eficacia fue la proporción de mujeres en las que se logró impedir el parto y que no necesitaron una tocólisis alternativa durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento. Los datos demuestran que en el 59.6% (n= 201) y en el 47.7% (n = 163) de mujeres tratadas con atosiban y el agonista β (p = 0.0004) respectivamente, se impidió el parto y no necesitaron de una tocólisis alternativa en los 7 días siguientes al inicio del tratamiento. La mayoría de los tratamientos fallidos se produjeron por una mala tolerabilidad. Los tratamientos fallidos como consecuencia de la ineficacia fueron significativamente más frecuentes (p = 0.0003) en las mujeres tratadas con atosiban (n = 48, 14.2%) que con agonistas β (n = 20, 5.8%). En el estudio CAP-001 se observó que la probabilidad de impedir el parto sin necesitar

tocolíticos alternativos durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento en mujeres en edad gestacional de 24-28 semanas tratadas con atosiban y betamiméticos era similar. La edad gestacional media (DE) en el momento del parto fue igual en ambos grupos: 35.6 (3.9) y 35.3 (4.2) semanas con atosiban y el agonista  $\beta$ , respectivamente ( $p=0.37$ ). La admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fue similar en ambos grupos de tratamiento (aproximadamente un 30%), al igual que la duración de la estancia y el tratamiento de respiración asistida. El peso medio al nacer (DE) fue de 2.491 (813) g en el grupo de atosiban y de 2.461 (831) g en el de agonista  $\beta$  ( $p=0.58$ ). Parece ser que no existen diferencias aparentes respecto al efecto en la madre y en el feto entre los grupos tratados con atosiban o el agonista  $\beta$ , aunque los estudios clínicos no son lo suficientemente significativos para demostrar una posible diferencia. Las propiedades farmacocinéticas de atosiban en mujeres sanas no embarazadas que recibieron infusiones de 10 a 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  durante 12 horas, mostraron concentraciones plasmáticas en estado de reposo aumentaron de forma proporcional a la dosis. Se observó que el aclaramiento, el volumen de distribución y la vida media eran independientes de la dosis. En mujeres con parto prematuro, tratadas con atosiban por infusión (300  $\mu\text{g}/\text{min}$ , durante 6 a 12 horas), las concentraciones plasmáticas en estado de reposo se alcanzaron en una hora a partir del comienzo de la infusión (media  $442 \pm 73$  ng/ml, rango 298 a 533 ng/ml). Una vez finalizada la infusión, la concentración plasmática disminuyó rápidamente con una vida media inicial ( $T_a$ ) y terminal ( $T_{\beta}$ ) de  $0.21 \pm 0.01$  y  $1.7 \pm 0.3$  horas, respectivamente, el valor medio del aclaramiento fue de  $41.8 \pm 8.2$  l/h. El valor medio del volumen de distribución fue de  $18.3 \pm 6.81$ . La unión de atosiban a las proteínas plasmáticas fue del 46 al 48% en mujeres embarazadas y no registro unión a los eritrocitos.

Atosiban atraviesa la barrera placentaria. Después de una infusión de 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  en mujeres sanas embarazadas a término, el cociente de concentración fetal/materna de fue de 0.12. Se identificaron dos metabolitos en el plasma y la orina humana. La proporción entre las concentraciones plasmáticas del metabolito principal M1 (des-(orn8, Gly-NH2 9)-[Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4]-oxitocina) y de atosiban en plasma fue de 1.4 y 2.8 en la segunda hora y al final de la infusión, respectivamente. No se conoce si el M1 se acumula en los tejidos.

De acuerdo a su IPP, atosiban no se debe emplear en las siguientes situaciones:

- Edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas. – Ruptura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación. – Retraso del crecimiento intrauterino y frecuencia cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato. – Eclampsia y preeclampsia grave que exija el parto. – Muerte intrauterina del feto. – Sospecha de infección intrauterina. – Placenta previa. – Abruption placenta (desprendimiento prematuro de la placenta). – Cualquier otra condición de la madre o del feto por las que la continuación del embarazo sea peligrosa. – Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante la administración de atosiban y en caso de persistencia de las contracciones uterinas se debe considerar la monitorización de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca fetal. atosiban, como antagonista de la oxitocina, puede facilitar teóricamente el relajamiento uterino y la hemorragia posparto, por lo que se debe controlar la pérdida de sangre después del

parto, sin embargo, durante los estudios clínicos no se observó contracciones uterinas inadecuadas después del parto. No existen datos disponibles con relación a la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Durante los estudios clínicos, se observaron posibles efectos indeseables en la madre con el uso de Atosiban. Estos efectos indeseables fueron, en general, de intensidad leve. En total, el 48% de las pacientes presentaron efectos indeseables.

Durante los estudios clínicos no se observaron efectos indeseables específicos en el recién nacido. Los efectos adversos en los recién nacidos estuvieron dentro de un rango de variación normal y su incidencia fue similar a la observada en los tratados con placebo o con betamiméticos.

Efectos indeseables en las madres:

- Muy frecuentes: Náuseas.
- Frecuentes: Trastornos del sistema nervioso central periférico: cefalea, vértigo; trastornos generales, rubor, vomito, taquicardia, hipotensión,, dolor en el sitio de aplicación, hiperglucemia.
- Poco frecuentes: trastornos generales, fiebre, insomnio, prurito, erupción.
- Raros: hemorragia, atonía uterina, anafilaxia.

### **1.7.2 NIFEDIPINO; generalidades, dosis, vida media, vía de eliminación, efectos adversos**

Los calcio antagonistas tienen en cuenta la función del calcio en la fisiología de la actividad uterina por medio de su acción en la formación de actina y miosina, se puede inferir con facilidad que su bloqueo inhibe la actividad contráctil.

Se ha demostrado que impide la entrada de calcio extracelular a través de la membrana celular mediante la corriente de ingreso lento de calcio al potencial de acción. Hay 2 vías: a) la potencial sensible, que se activa por despolarización (dependiente del voltaje) y b) la operadora de receptores. La primera es considerada más efectiva para lograr el proceso de relajación muscular.

Los fármacos de este grupo son: nifedipino, verapamilo, prenilamina y diltiazem. Dos metaanálisis realizados en los que se compararon el nifedipino y el ritrodine, presentaron similares resultados en cuanto a la prolongación de la gestación por más de 48 horas, y la prevención de la mortalidad neonatal, la dificultad respiratoria en los recién nacidos y los ingresos en las unidades de neonatología. Los estudios concluyeron que son tocolíticos de primera línea. Su comparación con el sulfato de magnesio muestra una reacción terapéutica más rápida y con menos efectos adversos en la madre; además, no se requiere monitorización. Su empleo oral lleva concentraciones plasmáticas máximas en 15-90 minutos, con un promedio de 30 minutos, una vida media de 2-3 horas y efecto superior a las 6 horas; su disponibilidad después de su ingestión es de 60-68 %; se elimina por el riñón en 70 % y por las heces fecales en 30 %, con una media de eliminación de 2,5 horas.

Algunos estudios en animales preñadas sugieren que estos fármacos disminuyen el flujo sanguíneo uterino y la oxigenación fetal; más recientemente se ha documentado el paso del

nifedipino por la placenta y se han hallado concentraciones de este en el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y del feto; además, se ha notificado hipotensión aguda asociada a sufrimiento y muerte fetales. Cuando se utilicen estos fármacos, se recomienda el seguimiento con ecografía Doppler.

En estos momentos se cuestiona la calidad de los estudios que le atribuyen tanta seguridad a los bloqueadores del calcio, aunque recomiendan su uso con cautela. Mientras que algunas agencias de medicamentos americanas y europeas no aprueban su aplicación en el parto pretérmino, otras contraindican su uso como tocolítics en el embarazo. El Colegio Royal de Obstetricia y Ginecología (RCOG) responsabiliza a quien lo prescribe.

De estos medicamentos, nifedipino es una de las opciones más utilizadas en nuestro medio. Este fármaco, bloquean el flujo transmembrana de los iones de calcio a través de los canales de calcio tipo L. Este tipo de canales se encuentran en el músculo liso vascular (arteriolar y venoso), músculo liso no vascular (bronquios, tracto gastrointestinal, útero y tracto urinario) y otros tejidos. El nifedipino es el antagonista de calcio más comúnmente utilizado, pero aún no están aprobados por la FDA, para su empleo en la APP.

El nifedipino comenzará a absorberse en el esófago, como sustancia activa se absorbe en 90% posterior a su ingesta, la biodisponibilidad sistémica después de la administración oral es de 45-56%, debido a un efecto de primer paso. Las concentraciones plasmáticas y séricas máximas se alcanzan después de 30-60 minutos de la administración y corresponden a 65- 100 µg/l, además de unirse a proteínas plasmáticas en 95%.<sup>14</sup>

El nifedipino se excreta como metabolitos por vía renal principalmente y sólo del 5 al 15% es eliminado por la bilis en las heces. La vida media de eliminación terminal es de 1.7-3.4 horas.

DOSIS . Existen tres esquemas: Iniciar con 10 mg por vía sublingual cada 20 minutos no más de cuatro dosis, seguido de 20 mg por vía oral (VO) cada cuatro a ocho horas o bien una dosis inicial de 30 mg VO y continuar con 10 a 20 mg cada cuatro a seis horas. También se puede administrar 10 mg por vía sublingual con 20 mg por vía oral. Se debe utilizar máximo 120 mg/día. Actúa en 20 minutos, su pico máximo se alcanza en 30 a 60 min y su vida media es de dos a tres horas. Debe administrarse una carga de 500 mL previa a su administración con la finalidad de evitar hipotensión.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con defectos de la conducción cardiaca, con enfermedad hepática e hipotensión (< 90/50 mm Hg). No debe usarse en combinación con sulfato de magnesio, ya que se han reportado casos en los que produce hipocalcemia, bloqueo neuromuscular y toxicidad cardiaca, incluyendo muerte materna.

Efectos adversos fetales y/o neonatales: Los bloqueadores de calcio pueden cruzar la placenta, aun así no existe evidencia de que el uso de nifedipino afecte al feto y no se ha demostrado que tenga efectos teratogénicos.

Efectos maternos: Una de las ventajas de la nifedipina es que es bien tolerada por la paciente; los efectos colaterales que provoca son leves y transitorios, siendo los más comunes rubor, cefalea, náusea y mareo. Las pacientes presentan hipotensión leve transitoria 10 minutos después de la administración sublingual de nifedipino y luego de 20 minutos si se administra

por vía oral. Se han reportado algunos casos serios de pacientes que presentaron isquemia miocárdica y hepatitis.

### **1.8 ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ATOSIBAN Y NIFEDIPINO**

Vliet E. y cols. publicaron un artículo con opinión de expertos en farmacoterapia, sugiriendo para la tocolisis inicial el uso de atosiban o nifedipino por 48 horas. Sin embargo refieren no tener datos que indiquen beneficios en el efecto tocolítico para el proceso neonatal, indicando valdría la pena estudiar la relación entre los medicamentos tocolíticos y la progesterona como adyuvante en el proceso de tocolisis.

Salim R. y cols realizaron un estudio con el objetivo de comparar la eficacia y tolerancia de nifedipino y atosiban en mujeres con amenaza de parto pretérmino. Los pacientes incluidos fueron aquellas mujeres con edad gestacional entre 24 y 33.6 SDG entre enero de 2008 y diciembre del 2011, asignando a cada paciente de forma aleatoria a un tratamiento de los ya mencionados. El tratamiento se llevó a cabo por 48 horas; si el medicamento indicado no mostraba efecto satisfactorio después de una hora o más, se indicaba realizar cambio por el fármaco del grupo contrario (diseño cruzado). Los resultados mostraron 75 mujeres en el grupo nifedipino y 70 en el grupo de atosiban. Los datos sociodemográficos fueron similares en ambos grupo. 48 mujeres con tratamiento a base de atosiban y 39 de nifedipino registraron tocolisis adecuada sin necesitar medicamento adyuvante ( $p=.03$ ). Posterior a 7 días de su ingreso al estudio 55 mujeres del grupo de atosiban y 67 del grupo nifedipino tuvieron efecto tocolítico con o sin presencia del medicamento adyuvante ( $p=0.02$ ). La conclusión de este trabajo indica que atosiban mostró más eficacia en las primeras 48 horas, mientras que nifedipino es más eficaz para realizar tocolisis por mayor cantidad de días.

## **CAPITULO II DEFINICION DEL PROBLEMA**

### **2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La amenaza del parto pretérmino es una patología frecuente que representa un alto costo en la salud publica al no contar con un protocolo de tratamiento establecido. Lo cual hace imperar una comparación de 2 medicamentos en este protocolo con el fin de obtener el menor costo y dando lugar al mejor tratamiento en la paciente.

## **2.2 JUSTIFICACION**

El PP representa no sólo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta con el 75% de la mortalidad perinatal a nivel internacional y produce una elevada morbilidad neonatal, tanto inmediata como a largo plazo. Los gastos que se requieren en forma global para atender las consecuencias del PP, son de gran trascendencia tanto para las familias, como para la sociedad, las instituciones y los gobiernos.

A pesar del aspecto multifactorial de las causas del PP, se han identificado varios factores de riesgo que de alguna forma u otra se han asociado al PP sin resultados estadísticos contundentes; por otra parte, una vez que el paciente llega a recibir atención por presentar APP, el médico tratante dispone de diversas opciones terapéuticas para manejar, por lo cual, el establecer la opción más eficaz y segura en nuestra población permitirá brindar una atención de mayor calidad terapéutica y disminuir la probabilidad de presencia de PP, siendo estas dos últimas aseveraciones la razón principal por lo cual se realizará este estudio, sin olvidar el costo generado a partir de la elección del tratamiento, esto debido a que el nifedipino lo podemos encontrar con un precio genérico desde 20 pesos, mientras el atosiban genérico, en presentación monodosis genera un costo de 270 pesos para aplicación parenteral y de 800 pesos en presentación para dilución intravenosa.

## **2.3 HIPOTESIS**

El nifedipino es un medicamento con mayor efectividad que el atosiban.

## **2.4 OBJETIVOS.**

**2.4.1** General. Determinar la eficacia tocolítica de Atosiban y Nifedipino en pacientes con amenaza de parto pretérmino

**2.4.2** Específicos.

1. Conocer las complicaciones materno-fetales del paciente con amenaza de parto pretérmino, tomando en cuenta las reacciones adversas maternas
2. Comparar la eficacia de Atosiban vs. Nifedipino en pacientes con amenaza de parto pretérmino.
3. Cuantificar los días de estancia intrahospitalaria de los dos diferentes grupos.
4. Valorar la necesidad de otro uteroinhibidor alternativo en el tratamiento de la amenaza de parto pretermino.



## **CAPITULO III MATERIAL Y MÉTODO.**

### **3.1 Tamaño de la muestra**

Se realizó un estudio observacional, de tipo caso - control, longitudinal, retrospectivo y analítico. El estudio se realizó en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, del 01 de abril 2015 al 31 de abril 2016. Posterior a la aprobación del protocolo de investigación, se solicitó la autorización al responsable del servicio de ginecología y obstetricia para la revisión de expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con criterios de inclusión .

**3.2 Criterios de inclusión:** ser pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino (24 a 34 semanas de gestación), con edad igual o mayor a 18 años y menor o igual a 45 años, índice tocolítico de lowemberg con tratamiento farmacológico a base de nifedipino o atosiban que no hayan recibido tratamiento medico previo.

**3.3 Criterios de exclusión :** los pacientes con diagnóstico de sufrimiento fetal al ingreso a hospitalización, con VIH o diagnóstico de inmunodeficiencia, alguna enfermedad crónico degenerativa o insuficiencia renal, con diagnostico de preeclampsia, eclampsia o síndrome de HELLP; los criterios de eliminación fueron para paciente que no haya concluido con el esquema completo con el medicamento tocolítico indicado de manera inicial, o con desarrollo de sufrimiento fetal durante la estancia de la paciente. La recolección de datos se realizó por un equipo de trabajo coordinado por el investigador principal, previa capacitación realizada por este último.

Se evaluó el tiempo entre la administración de medicamento y disminución de la sintomatología, la necesidad de utilización de tocolítico alternativo, días de hospitalización, reacciones adversas materna.

## CAPITULO IV RESULTADOS

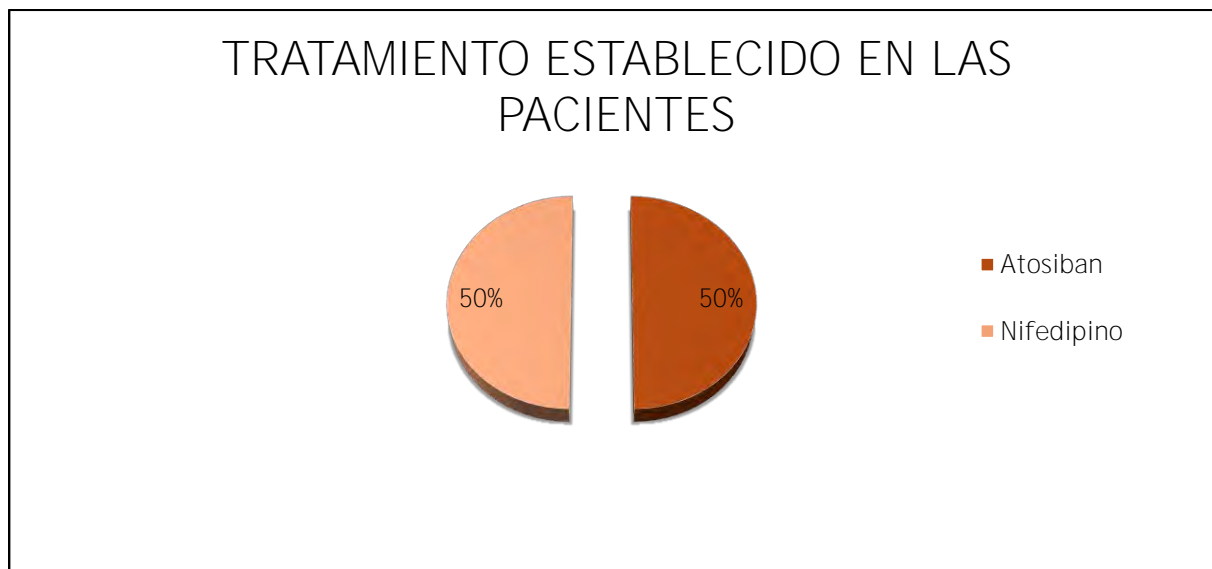
Se obtuvo un tamaño de muestra de 40 pacientes , las cuales recibieron como tratamiento atosiban (grupo "A") en 20 (50%) casos y Nifedipino (grupoB) en 20 (50%) casos con un promedio de edad promedio 30.7 años (\*/-7) años.

El grupo A tuvo un promedio de edad de 30.4 años y el grupo "B" 31.1 años, los días de estancia intrahospitalaria en el grupo "A" 3.15 días, mientras el grupo "B" fueron de 2.7 días, el numero de gestas en el grupo "A" fue de 2.25 embarazos y el grupo "B" fue de 2 embarazos.

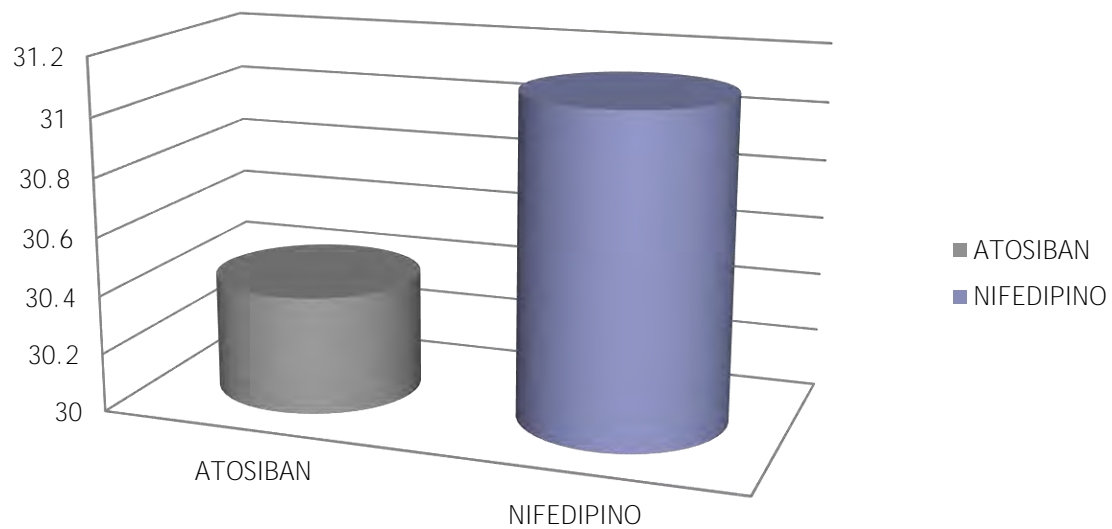
El control de la amenaza de parto pretérmino en el grupo "A" fue favorable en 11(55%) casos, mientras en el grupo "B" en18 (90%) pacientes; el diagnostico de alta mas frecuente en grupo "A" fue de amenaza de parto pretérmino remitida en (55%) de las pacientes , mientras que en el grupo "B" fue de (90%) de las pacientes.

Los efectos adversos maternos fueron presentados en grupo "A" de (0%); mientras que en grupo "B" fue de (5%) solo una paciente con hipotensión la cual remitió con administración de cristaloides; los casos que requirieron de tratamiento alternativo en grupo "A" fue (40%) entre los medicamentos mas utilizados fueron piperidolato, nifedipino progesterona y sulfato de magnesio ( 6 pacientes 1 medicamento, 1pacientes 2 medicamentos , 1 paciente 3 medicamentos); grupo "B" fue (20%) de las cuales 3 pacientes utilizaron piperidolato y una progesterona.

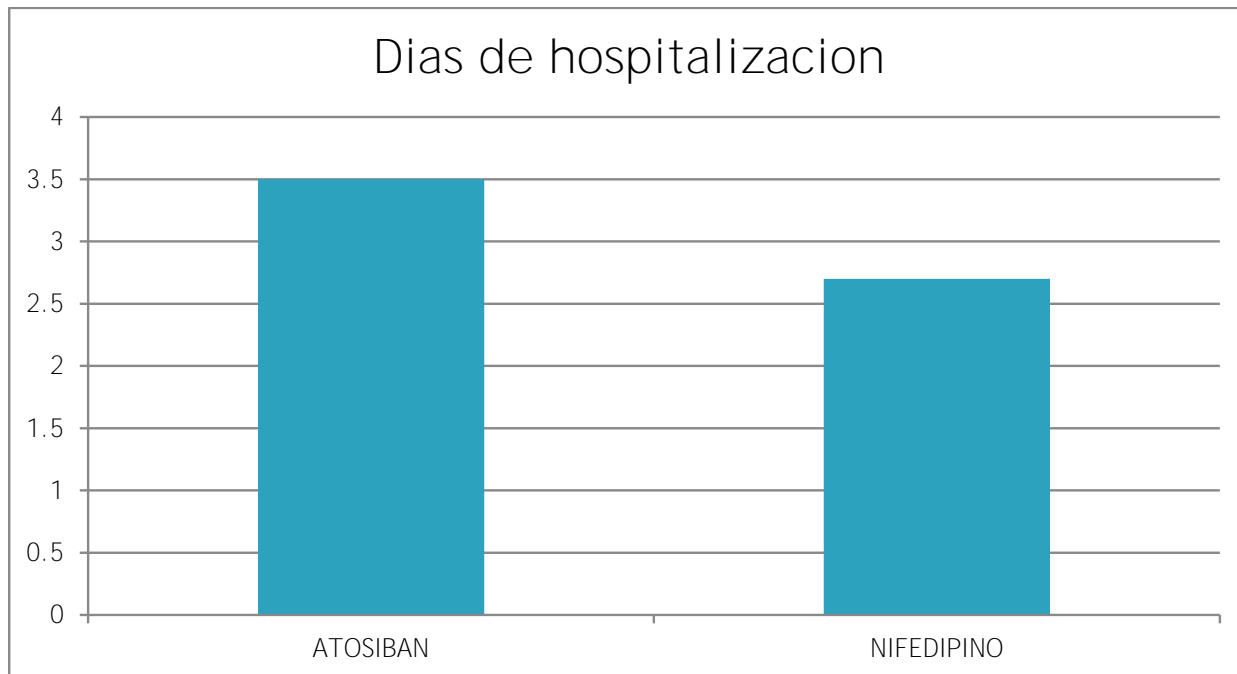
Las semanas de gestación de interrupción del embarazo en el grupo "A" con promedio de 34.6 , mientras que en el grupo "B" fueron 36.39; el peso neonatal en promedio en grupo "A" fue de 2640grs y en el grupo "B" es de 3044grs.



## EDAD PROMEDIO DE LAS PACIENTES



VARIABLE		ATOSIBAN	NIFEDIPINO
<b>Diagnóstico de egreso</b>	Puerperio posparto	0	0
	Puerperio quirúrgico	5	2
	Amenaza de parto pretérmino remitida	15	18
<b>Semanas de gestación de egreso</b>		34.6	36.4



VARIABLES	ATOSIBAN	NIFEDIPINO
Edad	30.4	31.1
Número de embarazos	2.25	2
Cesáreas	1.1	1
Parto	1.75	1.33
Aborto	1.25	1.14
Embarazo ectópico	0	1
Semanas de gestación a su ingreso hospitalario	30.095	32.3
Días de estancia intrahospitalaria	3.15	2.7

## **CAPITULO V CONCLUSIONES**

1. La eficacia entre atosiban y nifedipino es similar para el manejo de amenaza de parto pretérmino, sin embargo las pacientes tratadas con nifedipino solo en 2 casos ameritaron tratamiento alternativo, mientras que en el grupo de tratamiento con atosiban 8 pacientes ameritaron tratamiento alternativo.
2. Los efectos adversos maternos son similares en ambos medicamentos.
3. Los días de estancia intrahospitalaria fueron mayores en pacientes con tratamiento a base de atosiban y menores en tratamiento con nifedipino.
4. La elección de tocolítico para el manejo de la amenaza de parto pretérmino puede ser determinada a partir del costo y los beneficios del medicamento ya que ambos mostraron una eficacia terapéutica similar. Por lo tanto nosotros sugerimos nifedipino como opción de manejo para nuestras pacientes por el bajo costo, la disminución en los días de estancia intrahospitalaria así como la prolongación del embarazo en un promedio hasta las 36.39 semanas en promedio, valiendo la pena posteriormente realizar un estudio para investigar si este presenta efectos adversos a nivel fetal.

## REFERENCIAS.

1. **Guía de Práctica Clínica “Diagnostico y manejo del parto pretérmino”**. México: secretaria de salud; 2008 - 2009
2. Sáez V, Germain A, Carvajal J. Atosiban, perspectivas sobre el manejo etiológico del parto prematuro Rev Chil Obstet Ginecol 2002;67:249-255
3. Fanneite P. Parto pretérmino: reto, reacciones y paradigmas Rev Obstet Ginecol Venez 2012;72(4):217-220
4. Rodríguez L, González V. Relación de las citoquinas proinflamatorias con la corioamnionitis subclínica y el parto pretérmino Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2011; 37(4):562-576
5. Beck S. et al. Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2010; 88: 1-80
6. Miranda-del-olmo H. et al. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México Rev Med Hosp Gen Mex 2003;66: 22-26
7. Guillen J. et al. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino Rev Med IMSS 2005; 43: 339-342
8. Perez R, Lopez C, Rodríguez A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70:299-303
9. Ayala J. et al. Diagnóstico Y Manejo Del Parto Pretérmino. Guía de práctica clínica del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Última actualización abril 2010. Consultada el 02 de junio 2014. [http://www.comego.org.mx/GPC\\_TextoCompleto/5-Diagnostico%20y%20manejo%20del%20parto%20pretérmino.pdf](http://www.comego.org.mx/GPC_TextoCompleto/5-Diagnostico%20y%20manejo%20del%20parto%20pretérmino.pdf)
10. Carpio-Deheza G. et al. Estudio comparativo de la acción tocolítica y efectos adversos del **nifedipino versus ritodrina, en la amenaza de parto pretérmino, “Hospital materno infantil Germán Urquidi” Rev Méd-Cient “Luz Vida”**. 2011; 2: 21-26
11. Pacheco J. Parto pretérmino: tratamiento y las evidencias Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:24-32
12. Elsevier Inc. Md consult: Atosiban Drug Monograph [base de datos bibliográfica en línea] Md Consult 2014 <http://www.mdconsult.com/das/pharm/body/450796719-4/0/full/2334> [consulta 02 de junio 2014]