

11217

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**TITULO:**

**USO DE ORCIPRENALINA EN LA INHIBICIÓN DEL  
TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO.  
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA PRESENTA:**

**DRA. ARACELI CASTRO BAUTISTA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. VICTOR HUGO PULIDO OLIVARES**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. ROBERTO JOSÉ RISCO CORTÉS**

**MÉXICO, D.F.**

**SEPTIEMBRE 2004**



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.

# AUTORIZACIÓN DE TESIS



---

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

---

DR. ROBERTO JOSÉ RISCO CORTÉS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

A handwritten signature in blue ink is written over an official stamp. The stamp contains the text: 'SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN', 'DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO', 'FACULTAD DE MEDICINA', and 'U.N.A.M.'.

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

---

DR. VICTOR HUGO PULIDO OLIVARES  
DIRECTOR DE TESIS

NÚMERO DE REGISTRO: HJM-1001/04.08.04

## **CONTENIDO.**

Índice.....	1
Marco teórico.....	2
Planteamiento del problema.....	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos.....	16
Material y métodos.....	17
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	31
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	35

## MARCO TEÓRICO.

### Definición.

Se define como parto pretérmino al nacimiento que ocurre después de las 20 semanas de gestación y antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días, con producto viable. (29)

El parto pretérmino es responsable del 75% de la mortalidad neonatal en recién nacidos sin malformaciones congénitas y del 50% de los niños con secuelas neurológicas. A pesar de los programas de prevención, su incidencia ha permanecido constante en las últimas décadas, siendo aproximadamente el 10%. (1, 2)

### Fisiología de las contracciones uterinas.

El estado de contracción uterina está dividido en tres fases. **Fase 0:** la musculatura uterina está en estado de quietud. Las contracciones uterinas están inhibidas por la progesterona, relaxina, péptido relacionado a la paratiroides, óxido nítrico y hormona liberadora de corticotropina. La gonadotropina coriónica humana juega un papel importante en mantener la quietud uterina en el tercer trimestre. Después de la sexta semana de embarazo la placenta es el mejor sitio de producción de progesterona. La progesterona suprime la expresión de los genes asociados a la contracción.

Las fibras contráctiles están hechas de canales proteicos de actina y miosina, cubierto por una membrana. En la membrana celular hay canales de calcio y potasio y varios receptores: de oxitocina, prostaglandinas, adrenoceptores beta-2 y otros.

Durante una contracción la actina se une a la miosina y forma actina-miosina. Los iones de calcio, dentro de las células de músculo liso se unen con la calmodulina y activa la cinasa de las cadenas ligeras de miosina. La estimulación de un receptor provoca el incremento de calcio intracelular e incrementa la contractilidad. Cuando la concentración de calcio disminuye, el músculo se relaja. Los receptores de oxitocina y prostaglandinas son estimuladores de las contracciones uterinas; los receptores beta-2 y los receptores de prostaglandinas ep2 son inhibitorias. Las prostaglandinas median los cambios cervicales y estimulan las contracciones uterinas facilitando la entrada de calcio al citoplasma, vía canales de calcio. La hormona liberadora de corticotropina estimula la producción de prostaglandinas, puede inhibir y estimular las contracciones uterinas, de esta manera en el momento del trabajo de parto puede producir relajación del segmento uterino y estimular la actividad del fondo uterino. Los receptores de oxitocina se incrementan dramáticamente durante el embarazo correspondiendo a un

incremento en la sensibilidad a la oxitocina siendo producida en el hipotálamo materno y fetal, en el miometrio y la decidua.

**Fase 1:** Antes del término, la influencia de la progesterona en el miometrio declina y el miometrio es activado, principalmente por estrógenos. Hay un incremento en la expresión de conexina-43, y receptores miometriales para prostaciclina, oxitocina y enzima ciclooxigenasa, los cuales también contribuyen a la actividad miometrial.

El trabajo de parto pretérmino espontáneo puede reflejar una ruptura en los mecanismos normales responsables de mantener la quietud uterina y puede ser resultado de un incremento en la concentración de los receptores de oxitocina. Tres mecanismos centrales son los principales para regular las contracciones uterinas : 1) estiramiento del útero; 2) activación del eje adrenal hipotálamo-hipofisiario en el feto, en respuesta al flujo sanguíneo útero-placentario comprometido e hipoxia; y 3) reacción inflamatoria en la interfase coriodecidual, resultante de hemorragia, trauma e infección. Esto puede causar producción aumentada de prostaglandinas y citoquinas.

**Fase 2:** Clínicamente, representa al primer estadio del trabajo de parto, el cual empieza con contracciones uterinas y termina con la dilatación completa del cuello uterino. Durante este estadio, el útero es estimulado por la oxitocina, prostaglandinas y hormona liberadora de corticotropina. (3)

### **Epidemiología y etiología del trabajo de parto pretérmino.**

La incidencia parece haber aumentado en los últimos años. Aproximadamente alrededor del 5 al 10% de todos los nacimientos son pretérmino

Aproximadamente el 50% de los nacimientos por parto pretérmino son de causa idiopática. Los dos factores de riesgo más relacionados para el nacimiento por parto pretérmino idiopático son bajo nivel socioeconómico y parto pretérmino previo. Existen estudios que apoyan el tabaquismo y el consumo de cafeína a más de 400 miligramos por día incrementan tres veces el riesgo de parto pretérmino.

Existen otros factores de riesgo etiológicos para el parto pretérmino, como son: anemia, anomalías de la anatomía uterina, insuficiencia cervical, uso de drogas, anomalías fetales, iatrogénicas, infecciones, bajo peso materno, gestación múltiple, placenta previa, polihidramnios, ruptura prematura de membranas, entre otros. (3)

Las infecciones del tracto urinario y las del estreptococo del grupo b del cervix pueden inducir trabajo de parto pretérmino. La infección intrauterina es frecuentemente crónica y asintomática hasta la ruptura de membranas ó el trabajo de parto, sin fiebre, dolor abdominal, leucocitosis, taquicardia fetal. La bacteria más común en la infección del líquido intraamniótico de las mujeres con trabajo de parto pretérmino son *ureaplasma urealitycum*, *fusobacteruim sp* y *micoplasma hominis*; *gardnerella vaginalis* y organismos anaerobios. La infección cervical por *chlamydia trachomatis*, en el segundo trimestre incrementa el riesgo de parto pretérmino en un 60%.

El uso de cocaína y heroína está asociado con trabajo de parto pretérmino y restricción en el crecimiento intrauterino.

Aproximadamente el 85% de las mujeres con un nacimiento pretérmino entre las 20 y 36 semanas de gestación tendrán un nacimiento a término en el siguiente embarazo. Después de dos nacimientos pretérmino, aproximadamente el 70% tendrán un nacimiento pretérmino en el siguiente embarazo. (3)

### **Examen clínico y diagnóstico de trabajo de parto pretérmino.**

El trabajo de parto pretérmino es un diagnóstico clínico que comprende contracciones uterinas regulares, con dilatación ó borramiento cervical. Las contracciones de Braxton-Hicks dolorosas pueden ser diagnosticadas como trabajo de parto pretérmino. Las falsas contracciones no tienen efecto en el cuello uterino. Deben ser realizados una especuloscopia y examen digital para valorar la consistencia del cuello uterino. (2)

### **Marcadores bioquímicos de infección.**

El incremento en la concentración de interleucina-6 en el cuello uterino puede indicar la invasión microbiana del amnios y riesgo de trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas. Entre las pacientes con síntomas de trabajo de parto pretérmino, la fibronectina fetal cervico-vaginal parece ser el más efectivo predictor de trabajo de parto pretérmino. La concentración baja de glucosa en el líquido amniótico es un buen marcador para infección intrauterina. (3)

### **Valoración de la longitud cervical.**

En años recientes ha habido un surgimiento del uso de ultrasonografía cervical aunado al examen digital cervical. En una revisión de 35 estudios que usaron la longitud cervical como predictor del trabajo de parto pretérmino encontraron una sensibilidad del 68% al 100% y una especificidad del 44% al 79%.

En un estudio prospectivo de 316 mujeres entre las 18-28 semanas de gestación se encontró una relación estrecha entre el acortamiento del cervix y el trabajo de parto pretérmino. La longitud cervical <15-20 mm a las 23-24 semanas de gestación se reportó asociado al trabajo de parto pretérmino.

La ultrasonografía transvaginal cervical de rutina entre las 18 a las 22 semanas de gestación puede auxiliar a identificar pacientes con riesgo de trabajo de parto pretérmino. Sin embargo, hasta la fecha no ha habido estudios aleatorizados prospectivos en la población en general. (4, 5)

## **AGENTES TERAPÉUTICOS EN EL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO.**

Las opciones de tratamiento efectivas en el trabajo de parto pretérmino continúan siendo preocupación del obstetra, a causa de que los nacimientos pretérmino tienen consecuencias significativas perinatales. La meta de la tocólisis es el cese de las contracciones uterinas en pacientes con trabajo de parto pretérmino con el fin de prolongar el desarrollo intrauterino y prevenir el nacimiento pretérmino y la subsecuente morbi-mortalidad perinatal asociada con el nacimiento pretérmino. Ningún tratamiento ha mostrado reducir la frecuencia de nacimientos prematuros con significancia clínica. Sin embargo, existen evidencias de que algunos agentes tocolíticos prolongan el nacimiento por días, los suficientes para permitir la administración de esteroides y trasladar a la madre a un tercer nivel de atención. (8)

## **INDICACIONES PARA TOCÓLISIS EN PARTO PRETÉRMINO.**

1. Permitir el traslado de la madre con contracciones uterinas en embarazo pretérmino a un hospital de tercer nivel de atención.
2. Inhibir el nacimiento por más de 48 horas para permitir el efecto máximo de los corticoesteroides para favorecer la madurez pulmonar fetal. (8)

## **ASPECTOS DEL TRATAMIENTO.**

El tratamiento tocolítico comprende varios aspectos, desde medidas generales, hidratación y empleo de agentes farmacológicos tales como tocolíticos, antibióticos y corticoesteroides, tal como se describe a continuación.

## **A) REPOSO.**

Algunos estudios reportan que el reposo en cama así como la disminución en el estrés reduce el riesgo de trabajo de parto pretérmino. Sin embargo, otros estudios reportan que no existe evidencia de que el reposo en cama debe ser un componente estándar para la prevención del parto pretérmino. (3)

## **B) HIDRATACIÓN.**

Un manejo inicial común del trabajo de parto pretérmino es la hidratación materna. Esto está basado en la evidencia fisiológica de que la hipovolemia puede estar asociada con un incremento en la actividad uterina. Cuatro estudios han examinado el rol de la hidratación comparado con el reposo en cama o la tocólisis. No hay evidencia de que la hidratación sea un factor independiente efectivo; sin embargo, el tiempo es siempre una variable no controlada. Los investigadores no descartan que la hidratación no tiene riesgos, especialmente con administración de tocolíticos después de hidratación intravenosa puede dar lugar a que la paciente incremente el riesgo de edema pulmonar. (22)

## **C) AGENTES TOCOLÍTICOS.**

### **I. BETAMIMÉTICOS.**

Existen dos tipos de receptores de betamiméticos que han sido descritos. Los receptores beta-1 que se encuentran en corazón, intestino delgado, tejido adiposo; mientras que los receptores beta-2 predominan en el músculo liso de vasos sanguíneos, útero, bronquiolos y diafragma. La estimulación de los receptores beta-2 también causa la estimulación de la producción de glucógeno y secreción de insulina de las células de los islotes pancreáticos.

Los agonistas beta-2 actúan en los receptores del útero incrementando el monofosfato de adenosina cíclico en el músculo liso los cuales disminuyen la liberación de calcio y fosforilan la miosina en los canales ligeros, inhibiendo de esta manera la contracción del músculo.

Los beta-miméticos son estructuras relacionadas a la epinefrina y norepinefrina e incluyen a la ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoxuprina, metaproterenol, nilidrina, orciprenalina y salbutamol. Es importante enfatizar que los receptores beta -2 específicos lo son de manera relativa. De tal manera que los agentes específicos beta-2 también tienen efecto en los receptores beta-1, lo cual se debe considerar en sus efectos colaterales.

Después de la introducción de agonistas no selectivos beta-adrenérgicos, tales como isoxuprina, en los años sesentas, llegaron a establecerse como agentes tocolíticos. Los agonistas beta-2 selectivos tales como ritodrina, fueron introducidos en la práctica médica en los años ochentas y pronto llegaron a ser la primera línea de elección en la terapia tocolítica.

Como es sabido, los agonistas beta-adrenérgicos ó betamiméticos interactúan con los receptores beta que se encuentran en las paredes de las células musculares lisas. Esa interacción es para inhibir la capacidad de contracción de músculo liso. Aunque el propósito es estimular a los receptores beta-2 (predominantemente en el útero, vasos sanguíneos, diafragma y bronquiolos), los receptores beta-1 localizados en corazón, intestino delgado y tejido adiposo también son afectados. Existen muchos agonistas de los receptores beta, la ritodrina y la terbutalina son los más comúnmente utilizados. La ritodrina está actualmente aprobada por la administración de alimentos y drogas (FDA), para su administración intravenosa y se otorga hasta alcanzar la tocólisis y mantenerla durante 12 horas.

Un meta-análisis de 890 pacientes de 16 series de estudios controlados aleatorizados encontraron que los agonistas beta-adrenérgicos fueron capaces de retrasar el nacimiento pretérmino por más de 48 horas, pero que este retraso no fue suficiente para demostrar una reducción en la mortalidad o morbilidad perinatal. El uso de los agonistas beta-adrenérgicos como terapia de mantenimiento han sido investigados en estudios placebo-control, pero esos estudios han fallado en mostrar alguna significancia con respecto al retraso del nacimiento pretérmino o la mejora en el peso al nacimiento. (8)

### **Dosis y vía de administración.**

La ritodrina actúa rápidamente. Los niveles séricos alcanzan rápidamente el 75% del máximo en 20 minutos. La taquifilaxis puede ocurrir con la exposición prolongada, además de que el miometrio puede permanecer en reposo prolongado con la administración pulsátil de bajas dosis. La terbutalina puede ser usada de manera oral, intravenosa y subcutánea. El uso de la vía intravenosa puede elevar el riesgo de que provoque edema pulmonar, la vía oral es inefectiva. La dosis más común es 0.25 miligramos subcutáneo cada 20 minutos a 3 horas, detener las dosis si la frecuencia cardiaca llega a los 120 latidos por minuto. La eficacia de la terbutalina intravenosa aún no es establecida. (8 )

La terapia aguda se refiere al uso de agentes tocolíticos durante un período corto (alrededor de 24 horas) con el propósito de retrasar el nacimiento por 24 a 36 horas. La terapia a largo plazo se refiere al uso de terapia tocolítica por un período extenso (después de una administración aguda exitosa) con el propósito de

retrasar el nacimiento tanto como sea posible (hasta las 37 semanas de gestación idealmente). Existen estudios que reportan la falta de evidencias acerca de que la terapia tocolítica a largo plazo tenga algún valor en prolongar el embarazo, reducir el riesgo de trabajo de parto pretérmino recurrente ó mejorar los resultados fetales. (8)

### **Contraindicaciones.**

Los agonistas beta-adrenérgicos deben ser usados con gran cautela. Algunas de sus contraindicaciones más frecuentes son: arritmias cardíacas, tirotoxicosis mal controlada, en diabetes mellitus mal controlada. (7)

### **Efectos adversos maternos.**

La amplia distribución de los receptores beta-adrenérgicos en muchos órganos y sistemas crean un potencial para activar y modificar una amplia variedad de funciones. Los agonistas beta-adrenérgicos comúnmente causan efectos colaterales constitucionales tales como temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, así como efectos colaterales cardiovasculares y metabólicos.

**Efectos metabólicos:** los agonistas beta-adrenérgicos causan acidosis mediante el incremento de ácidos grasos libres. En suma, la glucosa en sangre se eleva, por lo que el efecto neto es la hiperglucemia con la posibilidad de hipoglucemia neonatal reactiva.

**Efectos cardiovasculares:** los más serios son el edema pulmonar, isquemia miocárdica y falla cardíaca. Los riesgos de edema pulmonar son exacerbados por el uso concomitante de corticoesteroides y administración excesiva de líquidos. La presión sanguínea y el pulso se incrementa con el uso de terbutalina. Los niveles sanguíneos de glucosa se incrementan en un 40% y el tratamiento puede producir lipólisis y acidosis metabólica severa en pacientes diabéticas. El potasio sérico puede caer rápidamente y puede causar taquicardia fetal e hidrops fetal. La hipoglucemia y la hiperinsulinemia pueden ser encontrados en los recién nacidos.

La incidencia del edema pulmonar provocado por los agonistas beta-adrenérgicos es difícil de cuantificar, pero es aproximadamente de 1:400 mujeres. El edema pulmonar es raro en mujeres no embarazadas que reciben altas dosis de agonistas beta-adrenérgicos para el tratamiento de asma, lo que sugiere que hay ciertas adaptaciones maternas, las cuales predisponen a las pacientes embarazadas al edema pulmonar. El embarazo se acompaña de adaptaciones fisiológicas, las cuales provocan cambios en las presiones hidrostática y coloidsmótica en el índice de filtración capilar, lo que se traduce en incremento del volumen sanguíneo materno del 40% hacia la semana 12<sup>a</sup> de gestación. Los beta-agonistas incrementan un riesgo adicional al inducir la retención de líquidos,

de esta manera, junto con la sobrecarga iatrogénica de líquidos puede implicar un balance positivo de líquidos. La hipocalcemia causada por los beta-agonistas puede llevar a arritmias y efectos adversos de la función cardíaca. La infección feto-materna con un incremento en la permeabilidad tisular puede agravar el riesgo de edema pulmonar.

La hiperglicemia con un valor máximo a las 8 horas posterior a la infusión ha sido observada en la terapia con betamiméticos. Los agonistas beta estimulan el páncreas materno para la secreción de glucagon, con lo cual resulta un incremento en la gluconeogénesis y glucogenólisis, con un incremento de insulina plasmática. La cetoacidosis puede ocurrir, especialmente en pacientes insulino-dependientes y en diabetes gestacional no diagnosticada. (22, 27)

### **Efectos adversos fetales.**

La transferencia placentaria ocurre rápidamente después de la administración y puede inducir la respuesta beta-adrenérgica en el feto. Durante la infusión de ritodrina, el promedio de incremento de la frecuencia cardíaca fetal fue de 0 a 9 por minuto. La hipoglucemia neonatal con homeostasis de glucosa alterada ha sido asociada con los beta-adrenérgicos. Esto es relacionado probablemente al hiperinsulinismo inducido por la estimulación del páncreas fetal. La hiperbilirrubinemia e hipocalcemia neonatal han sido reportadas. Los efectos adversos metabólicos se presentan con más frecuencia cuando el neonato nace inmediato al tratamiento materno. La administración de agonistas beta-adrenérgicos ha sido relacionada al incremento de hemorragia intraventricular cuando fueron comparados con sulfato de magnesio y no tratamiento. La tocólisis con betamiméticos ha sido asociada con la disminución de enfermedad de membrana hialina. Esto puede ser relacionado con un incremento en la liberación de surfactante, más que en su producción, antes del nacimiento. (8)

Merkatz y colaboradores demostraron disminución en la frecuencia de muerte neonatal (5% versus 13%;  $p < 0.05$ ) y síndrome de dificultad respiratoria neonatal (11% versus 20%;  $p < 0.05$ ) en pacientes tratadas con ritodrina comparado con controles. Similares datos se encontraron con respecto a la morbilidad causada por síndrome de dificultad respiratoria persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, infección, hipotensión e hipoglucemia también fueron reportados. (8)

## **II. ANTAGONISTAS DE LAS PROSTAGLANDINAS.**

Los antagonistas de las prostaglandinas (ejemplo: indometacina) actúan inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa y son particularmente útiles para prevenir las contracciones asociadas con polihidramnios. Se asocia a cierre prematuro del conducto arterioso fetal; cuando el fármaco se usa antes de las 32 semanas de gestación, el riesgo es menor. El uso de antagonistas de las prostaglandinas antes de las 30 semanas de gestación está asociado con un incremento en el riesgo de enterocolitis necrotizante, hemorragia cerebral y falla renal. Sin embargo, un reciente estudio de casos y controles sugiere que la tocólisis con indometacina no está asociada con un aumento en el riesgo de hemorragia intraventricular. La indometacina es útil como segunda opción en embarazos menores de 32 semanas de gestación. (12)

## **III. SULFATO DE MAGNESIO.**

El sulfato de magnesio fue introducido como una posible alternativa para el manejo del trabajo de parto pretérmino. Ejerce sus efecto tocolítico a través de un mecanismo de acción aún no específico, mediante la competencia con el calcio para entrar a las células miometriales a través de los canales de calcio. Debido a esto, su efectos pueden ocurrir también en otros sitios, el sulfato de magnesio está asociado con un amplio rango de efectos colaterales.

Los efectos colaterales menos serios pero más comunes son el rubor, náusea, sensación de opresión torácica y letargia, los cuales son directamente relacionados con los niveles aumentados de magnesio sérico.

Los efectos colaterales maternos están principalmente relacionados con los sistemas cardiovascular y respiratorio y varios casos de edema pulmonar han sido reportados. La tocólisis prolongada puede resultar en bloqueo neuromuscular, particularmente si el sulfato de magnesio es administrado junto con la nifedipina.

Efectos adversos fetales se han reportado en el uso de sulfato de magnesio, tales como: disminución en la frecuencia cardiaca fetal y disminución en la variabilidad, particularmente cuando los niveles de magnesio sérico exceden los 6 miliequivalentes por litro. En el período neonatal, la depresión respiratoria e hipotonía neonatal han sido reportados. (13)

#### **IV. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO.**

Los bloqueadores de los canales de calcio actúan primariamente mediante el bloqueo del flujo transmembrana de iones de calcio a través de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio más usados son la nifedipina y nicardipina. Estos tienen mínimos efectos colaterales y pueden ser menos efectivos que los beta-agonistas, de acuerdo a una revisión de Cochrane, deberían ser considerados como un agente tocolítico de primera elección. Los bloqueadores de los canales de calcio pueden ser administrados oralmente a una dosis de 20-30 miligramos cada 4 horas. (14)

#### **V. ANTAGONISTAS DE LA OXITOCINA.**

##### **Mecanismo de acción.**

Atosiban, se trata de un antagonista específico del receptor de oxitocina que ya está siendo utilizado en Europa y Canadá, pero que no cuenta con la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos en Estados Unidos. En Enero de 2000, la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) autorizó el atosiban para el uso en la práctica clínica. En los últimos años se han realizado varios estudios clínicos destinados a evaluar su efectividad y seguridad.

El atosiban es un inhibidor competitivo que actúa uniéndose a los receptores de oxitocina en el miometrio y en la decidua impidiendo la acción de la hormona sobre las células blanco. Al unirse la oxitocina a su receptor en el miometrio activa a la fosfolipasa C, produciendo aumento del inositol trifosfato y de calcio libre intracelular lo que finalmente conduce a la contracción uterina. En la decidua la unión de la oxitocina al receptor produce liberación de prostaglandinas, principalmente prostaglandina-f 2-alfa, la que determina un aumento en el número de uniones en hendidura (gap junctions) en el miometrio adyacente y en la sensibilidad a oxitocina. De este modo la unión competitiva de atosiban al receptor de oxitocina impedirá la acción uterotónica de oxitocina sobre el miometrio y reducirá la liberación de prostaglandinas por la decidua. (15,25)

##### **Farmacocinética.**

Perfil farmacocinético: las concentraciones máximas se alcanzan al cabo de una hora a partir del comienzo de la infusión de 300 microgramos por minuto. El cese de las contracciones uterinas se produce dentro de las 2 horas de inicio de la

infusión. Una vez finalizada la infusión, la concentración plasmática disminuye rápidamente con una semivida inicial de 0.21 horas y final de 1.7 horas.

El primer estudio randomizado en humanos demostró una disminución significativa en la frecuencia de las contracciones comparado con los controles que recibieron placebo, no hubo diferencias en la presión arterial ni frecuencia cardíaca materna durante la infusión. (15, 18)

### **Dosis y administración.**

Se administra por una vía intravenosa en tres etapas sucesivas: un bolo inicial de 6.75 miligramos (0.9 mililitros) seguida de una infusión de 3 horas a 300 microgramos por minuto y posteriormente se reduce la velocidad de administración a 100 microgramos por minuto durante un máximo de 48 horas. La dosis máxima por ciclo es de 330 miligramos. (18)

### **Efectos colaterales maternos.**

Una ventaja potencial del atosiban es su escasez de efectos adversos. El atosiban carece de actividad cardiovascular, pulmonar, ó del sistema nervioso central significativa. La infusión del atosiban por 12 horas ha sido bien tolerada. En una investigación realizada, 4 de 62 pacientes reportaron efectos colaterales como náusea, vómito, cefalea , dolor torácico. La suspensión del tratamiento por efectos adversos no fue requerida por ningún paciente. No se notó algún efecto antidiurético clínicamente observable. (19, 20)

### **Efectos colaterales fetales.**

La transferencia placentaria mínima del atosiban ha sido demostrada. Existen pocos datos que examinan resultados neonatales, así pues, no tiene efecto en los gases del cordón umbilical y no se observan efectos antidiuréticos en el recién nacido. (20)

Se han realizado estudios de diseño prospectivo, doble ciego y aleatorizado, cuyos datos reportados se resumen de la manera siguiente:

- Cuando el atosiban fue comparado con placebo se evidenció que la droga no fue capaz de disminuir el número de partos ocurridos antes de las 37 semanas de gestación, tal como antes había sucedido para otras drogas tocolíticas.

- Al comparar el atosiban con el placebo hubo mayor mortalidad perinatal en el grupo de atosiban, principalmente en los embarazos de menor edad gestacional, cuya proporción fue significativamente mayor en el grupo de estudio.
- Usado como terapia de mantenimiento el atosiban prolongó el tiempo a la primera recurrencia comparado con el placebo, pero no mejoraron los resultados perinatales ni la necesidad de un nuevo tratamiento tocolítico endovenoso. (21, 22)
- Con base en lo anterior, aún existen controversias respecto a el empleo de atosiban como agente tocolítico, ya que algunos estudios reportan elevada efectividad en la inhibición del parto pretérmino, sin embargo otros estudios lo cuestionan debido a sus efectos adversos fetales que han sido reportados.

## **D) CORTICOESTEROIDES.**

La prolongación ó extensión del trabajo de parto pretérmino mejora el pronóstico fetal. Hay una reducción significativa en el síndrome de dificultad respiratoria , hemorragia cerebral en el neonato, cuando el nacimiento es entre las 24 y 34 semanas de gestación después de la administración de corticoesteroides sistémico, apreciándose el mayor beneficio cuando se administran entre las semanas 24 y 28 de embarazo. El esquema de administración de los esteroides es variables, aunque los más comunes son: 1) 12 miligramos de betametasona cada 24 horas en dos dosis vía intramuscular ó intravenosa, ó bien, 2) 6 miligramos de dexametasona cada 6 horas por cuatro dosis. Mediante la administración de betametasona ó dexametasona a la madre, la actividad fetal y la variabilidad latido-latido se reduce, en forma transitoria.

En un meta-análisis se observó que el efecto benéfico de los corticoesteroides empieza dentro de las 24 horas después de la administración de la última dosis hasta 7 días. La base de datos de Cochrane apoya el uso de dos dosis de corticoesteroides para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria, pero no así para las dosis repetidas. Las dosis semanales de repetición de corticoesteroides prenatales no reducen la morbilidad neonatal comparada con un esquema único de tratamiento. Un tratamiento único con dos dosis separadas cada 24 horas tiene un efecto clínico cuando se da antes de las 30 semanas de gestación, pero no aparenta tener efectos benéficos adicionales con su administración repetida. (6,7,9)

## **Contraindicaciones para tocólisis y corticoesteroides.**

Las contraindicaciones para el uso de esteroides son enfermedades cardíacas, tuberculosis activa, úlceras gástricas, corioamnioítis y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. La hidratación excesiva y el uso simultáneo de agonistas beta-adrenérgicos puede causar edema pulmonar en mujeres embarazadas. Cuando se sospecha infección fetal, también está contraindicada la tocólisis. El sangrado es una contraindicación relativa de tocólisis, ya que puede realizarse en pacientes con placenta previa. (8)

Cerca del 30% de los pacientes con contracciones prematuras, las contracciones uterinas cesan espontáneamente sin tratamiento.

## **E) INFECCIONES Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.**

La vaginosis bacteriana es una condición polimicrobiana con una reducción de la cuenta de lactobacilos protectores e incremento de bacterias tales como micoplasma hominis, mobiluncos sp, gardnerella vaginalis y anaerobios. La vaginosis bacteriana es un importante factor de riesgo de nacimiento pretérmino. El tratamiento con eritromicina, la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico o placebo en mujeres con infección clínica no reduce el riesgo de la prevalencia de nacimiento pretérmino. (26)

La bacteriuria asintomática puede llevar a pielonefritis y nacimiento pretérmino, por lo que debe ser tratada. Un análisis por Villar y colaboradores de 18 revisiones sistemáticas concluyeron que el tratamiento de bacteriuria asintomática disminuyeron la incidencia de parto pretérmino y bajo peso al nacimiento.

En suma, los antibióticos de amplio espectro en el trabajo de parto pretérmino no debe prescribirse rutinariamente sin evidencia de infección clínica. En el trabajo de parto pretérmino, se debe tomar cultivo microbiológico de cérvix y orina y se deben de indicar antibióticos cuando los cultivos son positivos. La bacteriuria asintomática y pielonefritis se deben tratar con antibióticos. (25)

## **RIESGOS Y LIMITACIONES.**

Existen efectos adversos potenciales asociados con cada uno de los agentes tocolíticos, de tal manera que su monitorización es esencial. A continuación se

presenta una compilación de los efectos colaterales de los diversos agentes tocolíticos. (8)

Calcio antagonistas (sulfato de magnesio, nifedipino)	Agonistas beta adrenérgicos (ritodrina, terbutalina, orciprenalina)	Inhibidores de las prostaglandinas (indometacina)
Edema pulmonar	Edema pulmonar	Falla renal (materna o fetal)
Dolor torácico	Dolor torácico	Hepatitis
Isquemia del miocardio	Isquemia del miocardio	Sangrado tubo digestivo
Hipotensión	Hipotensión	Náusea, vómito
Taquicardia	Arritmias	Dispepsia
Depresión respiratoria	Insuficiencia cardiaca	Depresión
Rubor	Hipocalcemia	Enterocolitis necrotizante
Náusea, vómito	Hiperglicemia	Hemorragia intraventricular
Letargia	Polipnea	Displasia broncopulmonar
Cefalea	Náusea, vómito	Dificultad respiratoria
Parálisis muscular profunda	Fiebre	
Bloqueo neuromuscular	Muerte fetal o materna	
Disminución densidad ósea	Taquicardia fetal	
Muerte	Hiperinsulinemia fetal	

Se ha propuesto que la combinación de agentes tocolíticos puede ser más efectiva que uno solo en el tratamiento. Esto tiende a disminuir las dosis de un agente o disminuir el tiempo de tratamiento por lo cual se minimizan los efectos colaterales. (18)

No hay una terapia ideal. Mientras una paciente está siendo evaluada, frecuentemente son hidratadas y en reposo en cama. Estos factores por sí solos pueden disminuir la incidencia de trabajo de parto pretérmino, independientemente de la terapia tocolítica administrada (18).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En el Hospital Juárez de México el nacimiento pretérmino tiene una prevalencia del 7.6%, donde el trabajo de parto pretérmino contribuye con una frecuencia aproximada del 30%, al igual que la ruptura prematura de membranas con producto pretérmino, con una mortalidad perinatal general elevada que oscila alrededor del 30% del total de nacimientos pretérmino, con mayor repercusión en los embarazos menores de 28 semanas de gestación, la cual presenta un 100% de muertes, en embarazos entre 28-34 semanas del 47% y en embarazos mayores de 34 semanas un 9%.

Por lo anterior, se deben conocer las causas de éxito ó fracaso de nuestros protocolos de inhibición del trabajo de parto pretérmino, así como sus repercusiones perinatales con el fin de proponer las acciones necesarias institucionales para detener la elevada mortalidad perinatal reportada.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer la experiencia con el uso de la orciprenalina como inhibidor de la contractilidad uterina, en pacientes con embarazo pretérmino en trabajo de parto en fase de latencia ó activa, para determinar el éxito ó fracaso, en relación a la edad gestacional y al índice de tocólisis, así como su repercusión en la salud materno-fetal.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Determinar la prevalencia del parto pretérmino y su relación con los grupos de edad gestacional.
2. Determinar los factores de riesgo y las principales causas identificables asociadas al parto pretérmino del grupo sujeto a estudio.
3. Determinar el porcentaje de pacientes que fueron sujetas a protocolo de uteroinhibición y que utilizaron orciprenalina.
4. Determinar el índice de tocólisis (probabilidad de éxito) en relación a la edad gestacional .
5. Determinar la relación que existe entre el índice tocolítico establecido y el resultado final del embarazo.
6. Determinar los efectos colaterales y secundarios al uso de los betamiméticos en la madre y en el feto.
7. Determinar las principales causas de morbi-mortalidad materno-fetales.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **VARIABLES CUANTITATIVAS.**

- A) Edad materna.
- B) Edad gestacional.
- C) Tiempo de latencia.
- D) Índice de Gruber-Baumgarten.
- E) Peso del recién nacido.
- F) Apgar.
- G) Capurro
- H) Número de embarazos.

### **VARIABLES CUALITATIVAS.**

- A) Fase del trabajo de parto.
- B) Evento adverso.
- C) Enfermedad asociada.
- D) Vía de resolución del embarazo.
- E) Uso de esteroide

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se analizaron 125 expedientes clínicos con diagnóstico de ingreso de trabajo de parto pretérmino, de los cuales solo 43 expedientes clínicos se ingresaron al estudio, en el periodo comprendido entre el 1º de Enero de 2003 al 30 de Junio de 2004, en el servicio de Obstetricia del Hospital Juárez de México.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Observacional, retrospectivo y clínico.

#### **I. LISTA DE TÉRMINOS.**

- Embarazo pretérmino: edad de la gestación entre las 24 y 36 semanas con producto viable.
- Embarazo de término: edad de la gestación entre las 37 y 42 semanas.

- **Período neonatal:** se emplea en función del recién nacido y comprende desde el nacimiento hasta 28 días después del mismo. Comprende dos etapas: el período neonatal inmediato que se refiere a la primera semana posnatal y el período neonatal tardío que incluye a las tres semanas siguientes.
- **Recién nacido prematuro viable:** neonato que tiene un peso al nacimiento de 1,000 a 2,500 gramos. Generalmente su edad gestacional es de 28 a 36 semanas.
- **Evento adverso:** efecto no deseado de un fármaco a su administración.
- **Trabajo de parto pretérmino:** la presencia de contracciones uterinas aumentada en frecuencia e intensidad que ocurre después de las 20 y antes de las 37 semanas de gestación ó menos de 259 días, con una frecuencia de 6 contracciones en una hora, que se presentan de manera regular y que permanezcan por mas de una hora.
- **Fase latente del trabajo de parto:** se inicia desde que la mujer embarazada percibe contracciones uterinas episódicas hasta que la dilatación del cervix uterino es de 2-3 centímetros.
- **Fase activa del trabajo de parto:** comienza cuando hay dilatación cervical de 3 centímetros, en presencia de contractilidad uterina regular, hasta llegar a dilatación de 10 centímetros y borramiento cervical completo.
- **Terapia tocolítica ó tocólisis:** se define como el uso de agentes farmacológicos para inhibir las contracciones uterinas en el trabajo de parto pretérmino.
- **Índice tocolítico:** nos permite determinar la probabilidad de uteroinhibición a 7 días con terapia a base de betamiméticos:
- **Tiempo de latencia:** se manejará con este término al período comprendido entre la fecha de ingreso y la fecha de resolución del embarazo en las pacientes comprendidas en el presente estudio.

### INDICE TOCOLÍTICO DE GRUBER-BAUMGARTEN

FACTOR	0	1	2	3	4
ACTIVIDAD UTERINA	-	IRREGULAR	REGULAR	-	-
RUPTURA DE MEMBRANAS	-	-	ALTA O SOSPECHOSA	-	BAJA
HEMORRAGIA	-	ESCASA O MODERADA	SEVERA	-	-
DILATACIÓN CERVICAL	-	1	2	3	>4

PUNTAJE	PROBABILIDAD
1	100%
2	90%
3	84%
4	38%
5	11%
6	7%
7	NINGUNA

- II. Revisión del registro de pacientes en el servicio de Ginecología y Obstetricia en su Departamento de Urgencias, para obtener un listado de pacientes que ingresaron al servicio de Obstetricia con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino en cualquiera de sus fases, latente ó activa, de las 28 a las 36 semanas de gestación con producto viable, en el período comprendido entre el 1° de Enero de 2003 al 31 de Junio de 2004.
- III. Listado de pacientes a las cuales se les indicó y proporcionó esquema terapéutico para tocólisis con betamimético (orciprenalina).
- IV. Listado de pacientes que presentaron éxito en el tratamiento, ya sea en la fase de latencia ó activa, considerando como éxito haber prolongado el embarazo al menos 72 horas a partir de su hora de ingreso al servicio, tiempo en que se permitió otorgar esquema completo de inductores de madurez pulmonar y lograr su efecto máximo.
- V. Listado de pacientes que presentaron fracaso en el tratamiento, ya sea en fase de latencia ó activa, considerando como fracaso a aquellos casos en que se otorgó terapia tocolítica sin haber completado esquema de inductores de madurez pulmonar como consecuencia de progresión del trabajo de parto y la resolución del embarazo, ya sea por parto ó cesárea.
- VI. Registro de los factores de riesgo asociados tales como cervicovaginitis, infección de vías urinarias, a través de un diagnóstico clínico y/o de laboratorio.
- VII. Registro del tipo de resolución del embarazo así como las características del recién nacido al nacimiento y hasta 28 días de vida extrauterina.

- VIII. Base de datos y análisis estadístico en un programa computacional (SPSS) con una metodología estadística, variables numéricas por orden y frecuencia, variables no numéricas por orden y frecuencia.
- IX. Comparación entre los grupos de estudio, éxitos y fracasos, con estadísticas de probabilidad con chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y/o t de student.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- A. Paciente con embarazo de 28 a 36 semanas de gestación (según amenorrea y/o ultrasonido) con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino, ya sea en fase latente ó activa.
- B. Calificación para tocólisis otorgada.
- C. Cumplir con criterios para uteroinhibición, con contractilidad uterina corroborada por clínica y/o tococardiógrafo, así como las condiciones cervicales determinadas por clínica.
- D. Haber recibido terapia tocolítica con betamimético (orciprenalina), independientemente de su éxito ó fracaso al tratamiento.
- E. Haberse atendido su nacimiento dentro del Hospital Juárez de México (ya sea con fracaso ó éxito en su tratamiento).

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Todos aquellos casos con embarazo entre las 28 y las 36 semanas de gestación asociadas a:

- A) Ruptura prematura de membranas.
- B) Sufrimiento fetal agudo.
- C) Corioamnioítis.
- D) Complicaciones médicas maternas.
- E) Malformaciones congénitas.
- F) Embarazos resueltos con Ballard menor de 28 semanas.
- G) Embarazo gemelar.

## RESULTADOS.

Se realizó una búsqueda de expedientes clínicos los cuales se registraron en el archivo del Hospital Juárez de México con diagnóstico de ingreso de trabajo de parto pretérmino, del período comprendido entre el 1º de enero de 2003 al 30 de junio de 2004, recabándose 125 expedientes clínicos, de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión 43, los cuales se dividieron en dos grupos de estudio: grupo 1, los que presentaron éxito en el tratamiento tocolítico y, grupo 2, los que presentaron fracaso al mismo.

Los 43 casos seleccionados para el estudio se ingresaron al servicio de urgencias de Ginecología y Obstetricia, donde se les inició tratamiento con expansores de volumen plasmático, utilizando solución hartman con un bolo inicial de 500cc, posteriormente se enviaron a la unidad tocoquirúrgica donde se corroboró la contractilidad uterina mediante tococardiógrafo y/o clínica. Se emplearon 5 ampulas de orciprenalina en 500cc de solución glucosada al 5%, con dosis inicial de 5 microgramos/minuto, continuando a dosis respuesta hasta el cese de la contractilidad uterina o la progresión del trabajo de parto a pesar del tratamiento tocolítico con un mínimo de 6 horas.

A continuación se muestran las variables consideradas en el presente estudio, presentado su media, mediana y moda. (tabla 1)

VARIABLE	MEDIA	MEDIANA	MODA
EDAD (AÑOS)	25	25	19
TIEMPO DE LATENCIA(HORAS)	361	168	48
NÚMERO DE EMBARAZOS	2	2	2
EDAD GESTACIONAL POR AMENORREA	33	34	34
INDICE DE GRUBER-BAUMGARTEM	3	3	3

Tabla 1. Variables numéricas.

Las variables no numéricas se incluyen en la tabla 2, su frecuencia y porcentaje con respecto al total de casos.

<b>VARIABLE</b>	<b>ÉXITO (n=23)</b>	<b>FRACASO (n=20)</b>	<b>TOTAL (n=43)</b>	<b>SIGNIFICANCIA</b>
<b>TRABAJO DE PARTO EN FASE ACTIVA</b>	2 (8.70%)	10 (50%)	12 (27.90%)	p=0.005
<b>TRABAJO DE PARTO EN FASE LATENTE</b>	21 (91.30%)	10 (50%)	31 (72.10%)	p=0.005
<b>EVENTO ADVERSO</b>	15 (65.21%)	9 (45%)	24 (55.81%)	p=0.023
<b>INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS</b>	16 (69.56%)	10 (50%)	26 (60.46%)	p=0.261
<b>CERVICO-VAGINITIS</b>	4 (17.39%)	6 (26.08%)	10 (23.25%)	p=0.283
<b>RESOLUCIÓN POR CESAREA</b>	12 (52.17%)	8 (40%)	20 (46.51%)	p=0.220
<b>RESOLUCIÓN POR PARTO</b>	14 (60.86%)	9 (45%)	23 (53.49%)	p=0.702
<b>USO DE DEXAMETASONA</b>	19 (82.60%)	18 (90%)	37 (86.04%)	p=0.485
<b>ESQUEMA COMPLETO DE DEXAMETASONA</b>	19 (82.60%)	7 (35%)	26 (60.46%)	p=0.001

Tabla 2. Variables no numéricas.

En la tabla 3, 4 y 5, se presentan los todos los casos incluidos en el estudio, su relación entre semanas de gestación al inicio de la tocólisis, el índice tocolítico otorgado, el tiempo de tocólisis y el capurro otorgado.

En la gráfica 1, se presenta la distribución por semanas de gestación al inicio de la tocólisis, en donde la más alta incidencia la encontramos entre las 33 y 34 semanas de gestación.

<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>NUMERO DE CASOS</b>	<b>INDICE TOCOLITICO</b>	<b>TIEMPO DE TOCOLISIS</b>	<b>CAPURRO</b>
29	2	3-4	7-11 semanas	38,41
30	2	4-5	12horas- 2 semanas	32,34
31	6	2-4	12horas- 6 semanas	32-37
32	10	2-3	12horas- 8 semanas	31-39
33	8	2-4	24horas- 5 semanas	35-39
34	9	2-4	24horas- 4 semanas	33-39
35	5	2-5	24horas- 5 semanas	36-38
36	1	5	48 horas	36

Tabla 3. Relación entre índice tocolítico y tiempo de tocólisis. Correlación de Pearson chi cuadrada de 85.810, con un valor de  $p=0.255$ .

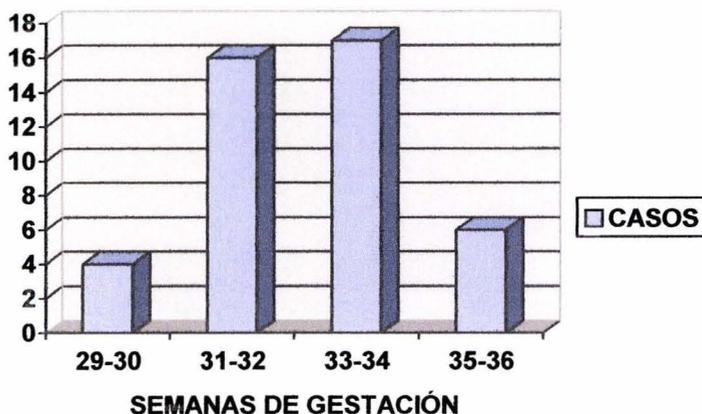
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>NUMERO DE CASOS</b>	<b>INDICE TOCOLÍTICO</b>	<b>TIEMPO DE LATENCIA</b>	<b>CAPURRO</b>
29	2	3-4	7-11	38, 41
30	1	4	1	34
31	3	2-3	3-6	36-37
32	4	2-5	1-8	35-39
33	5	2-4	1-6	35-38
34	3	2-5	1-3	35-39
35	5	3-5	1-4	36-38

Tabla 4. Relación entre índice tocolítico y tiempo de latencia en las pacientes que presentaron éxito en la útero-inhibición.

EDAD GESTACIONAL	NÚMERO DE CASOS	ÍNDICE Tocolítico	TIEMPO DE LATENCIA	CAPURRO
30	1	5	24	32
31	3	2-5	24-48	32-36
32	6	3-5	24-48	31-35
33	3	4-5	24-48	35
34	5	5	24-48	33-37
35	1	3	48	36
36	1	5	48	36

Tabla 5. Relación entre índice tocolítico y tiempo de latencia en las pacientes que presentaron éxito en la úteroinhibición.

GRAFICA 1. EDAD GESTACIONAL AL INICIO DE LA UTEROINHIBICION



Como criterio de éxito se consideró un tiempo de uteroinhibición de 72 horas, período en el que se logró completar el esquema de inductor de la madurez pulmonar y lograr su efecto máximo. De los 43 casos incluidos en el presente estudio, 23 casos cumplieron con el criterio de éxito, lo que representa el 53.48% del total de casos incluidos, mientras que los 20 casos restantes se consideraron como fracaso por presentar un tiempo de uteroinhibición menor a 72 horas, lo que representa el 46.52% del total de casos. (Gráfica 2.)

**GRAFICA 2. ÉXITO Y FRACASO EN LA UTEROINHIBICIÓN CON ORCIPRENALINA**



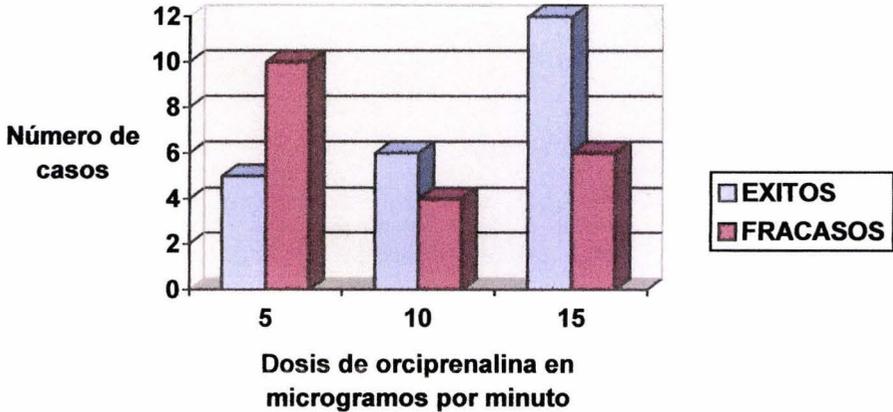
En todos los casos incluidos, se registraron los efectos adversos de la orciprenalina, tanto maternos como fetales. Estos efectos adversos se presentaron en un 55.81% del total de casos, considerándose únicamente los maternos, ya que no se registraron efectos adversos fetales en ninguno de los casos. Se incluyen taquicardia, temblor, ansiedad e hiperglicemia, presentándose más de un efecto en el 18.6% de los casos. En la tabla 6 se muestra la dosis utilizada de orciprenalina y sus efectos adversos correspondientes.

EFECTO ADVERSO	DOSIS ORCIPRENALINA EN MICROGRAMOS POR MINUTO			TOTAL
	5	10	15	
NINGUNO	6	2	1	9(20.93%)
TAQUICARDIA	4	4	6	14(32.55%)
ANSIEDAD	2	1	2	5(11.62%)
HIPERGLICEMIA	1	1	5	7(16.27%)
TEMBLOR	2	2	4	8(18.60%)
MAS DE UN EFECTO ADVERSO	1	2	5	8(18.60%)

Tabla-6. Efectos adversos de la orciprenalina. Pearson chi cuadrada =8.080, p=0.018.

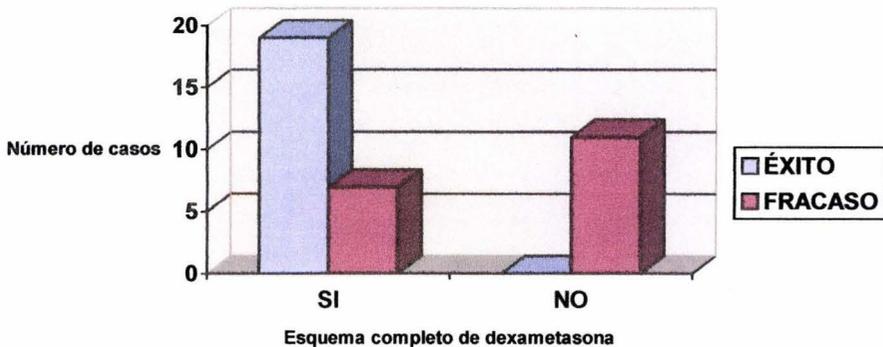
Se observó que la dosis de orciprenalina administrada influyó en la situación final de la uteroinhibición, ya que a mayor dosis, se observó una frecuencia mayor de éxitos comparado con los fracasos, como se muestra en la gráfica 3.

GRAFICA 3. EXITO Y FRACASO SEGUN DOSIS DE ORCIPRENALINA.



De los inductores de madurez pulmonar que se administraron a las pacientes que se encontraban entre las 28-34 semanas de gestación, la dexametasona fue el único tipo de esteroide utilizado, a dosis de 8 miligramos cada 8 horas por tres dosis. En la grafica 4, se muestra el número de casos en los que se completó el esquema de inductores de la madurez pulmonar, que fue uno de los criterios de éxito en el estudio.

GRAFICA 4. INDUCTORES DE LA MADUREZ PULMONAR.



Se otorgó inductor de la madurez pulmonar a 37 pacientes en total, ya que 6 pacientes se encontraban con edad gestacional mayor a 34 semanas. De los 23 casos-éxito, a 19 se les otorgó inductor de la madurez pulmonar, los cuales en su totalidad completaron el esquema, es decir, el 100%, por otro lado; de los 20 casos-fracaso, a 18 se les otorgó inductor de la madurez pulmonar, de éstos, únicamente 7 completaron el esquema, es decir el 38.88%.

Se reportaron en los expedientes analizados dos tipos de factores de riesgo asociados el trabajo de parto pretérmino: infección de vías urinarias, diagnosticada por sintomatología clínica y examen general de orina; y, cervicovaginitis, diagnosticada por clínica. Los resultados se muestran en la tabla 7.

<b>MORBILIDAD</b>	<b>ÉXITO (n=23)</b>	<b>FRACASO (n=20)</b>	<b>TOTAL (n=43)</b>	<b>SIGNIFICAN CIA</b>
<b>IVU</b>	16 (69.56%)	10 (50%)	26 (60.46%)	p=0.260
<b>CERVICOVAGINITIS</b>	4 (17.39%)	6 (30%)	10 (23.25%)	p=0.283
<b>TOTAL</b>	20 (86.95%)	16 (80%)	36 (83.71%)	P=0.215

Tabla 7. Morbilidad en el trabajo de parto pretérmino.

De esta manera se logró observar que la infección de vías urinarias se presentó en el 60.46% del total, con una frecuencia de 37.21% en los éxitos, y 23.25% en los fracasos.

Se obtuvieron los siguientes datos en cuanto al resultado perinatal, se consideraron el Apgar al minuto y a los 5 minutos, el peso, semanas por capurro; comparados entre los éxitos y fracasos, así como la morbilidad y mortalidad perinatales presentadas en ambos grupos. (Tablas 8 y 9)

<b>APGAR AL MINUTO</b>	<b>ÉXITO</b>	<b>FRACASO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>4</b>	1	2	3
<b>6</b>	1	5	6
<b>7</b>	9	6	15
<b>8</b>	11	7	18
<b>9</b>	1	0	1
<b>TOTAL</b>	23	20	43

Tabla 8. Resultados perinatales. Apgar al minuto.

Los resultados obtenidos con respecto al valor de Apgar se observó la presencia de asfixia perinatal en el 15% de los fracasos, mientras tanto que en los éxito se presentó en el 4.3%.

<b>APGAR A LOS 5 MINUTOS</b>	<b>ÉXITO</b>	<b>FRACASO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>5</b>	1	2	3
<b>6</b>	0	1	1
<b>7</b>	3	4	7
<b>8</b>	8	7	15
<b>9</b>	11	6	17
<b>TOTAL</b>	23	20	43

Tabla 9. Resultados perinatales. Apgar a los 5 minutos.

El resultado perinatal en cuanto el peso al nacimiento mostró que únicamente el 20.93% del total de casos presentó un peso menor a 1800 gramos y que el 46.51% del total tuvo un peso por arriba de los 2500 gramos. (Tabla 10).

<b>PESO (GRAMOS)</b>	<b>ÉXITO (N=23)</b>	<b>FRACASO (N=20)</b>	<b>TOTAL (N=43)</b>
<b>1000-1800</b>	1(4.34%)	8(40%)	9(44.34%)
<b>1801-2500</b>	5(21.73%)	9(45%)	14(66.73%)
<b>2501-3200</b>	14(60.86%)	3(15%)	17(75.86%)
<b>+3200</b>	3(13.07%)	0(0%)	3(13.07%)
<b>TOTAL</b>	23	20	43

Tabla 10. Resultados perinatales. Peso al nacimiento. p=0.304

Con base en los resultados, el grupo más vulnerable dentro de los nacimientos pretérmino, es decir los que obtuvieron un capurro entre 31 y 33 semanas, representaron el 16.27% del total de casos, de los cuales todos se encontraron dentro de los fracasos (Tabla 11).

<b>CAPURRO</b>	<b>ÉXITO (N=23)</b>	<b>FRACASO (N=20)</b>	<b>TOTAL (N=43)</b>
<b>31-33</b>	0(0%)	7(35%)	7(16.27%)
<b>34-36</b>	7(30.43%)	11(47.82%)	18(41.86%)
<b>37-39</b>	15(65.21%)	2(10%)	17(39.53%)
<b>40-42</b>	1(4.34%)	0(0%)	1(2.32%)

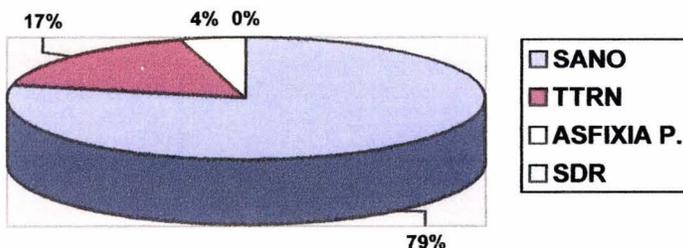
Tabla 11. Resultados perinatales. Capurro . Valor de p=0.015 con un nivel de significancia p<0.05

Se revisaron los expedientes clínicos neonatales transcurrido un mes de vida extrauterina para obtener la morbilidad neonatal, las enfermedades que afectaron al neonato fueron de tres tipos: taquipnea transitoria del recién nacido, asfixia perinatal y síndrome de dificultad respiratoria. (Tabla 12)

	MORBILIDAD				TOTAL
	SANO	TTRN	ASFIXIA PERINATAL	SDR	
<b>ÉXITO</b>	18 (78.26%)	4 (17.39%)	1 (4.34%)	0 (0%)	23
<b>FRACASO</b>	11 (55%)	6 (30%)	2 (10%)	1 (5%)	20
<b>TOTAL</b>	29 (67.44%)	10 (23.25%)	3 (6.97%)	1 (2.32%)	43

Tabla 12. Morbilidad, TTRN taquipnea transitoria del recién nacido, SDR: síndrome de dificultad respiratoria. Valor de p=0.001

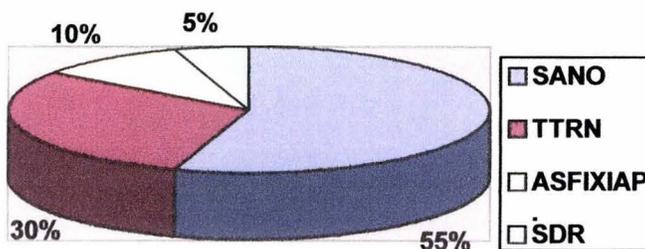
GRAFICA 5. MORBILIDAD-EXITOS .



ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Como se observa en la gráfica 5, dentro del grupo de éxitos en la uteroinhibición, el 79% de los éstos presentaron resultados perinatales satisfactorios, con producto sanos, presentándose la taquipnea transitoria del recién nacido en el 17%, la asfixia perinatal en el 4%, y ningún caso de síndrome de dificultad respiratoria.

**GRAFICA 6. MORBILIDAD-FRACASOS.**

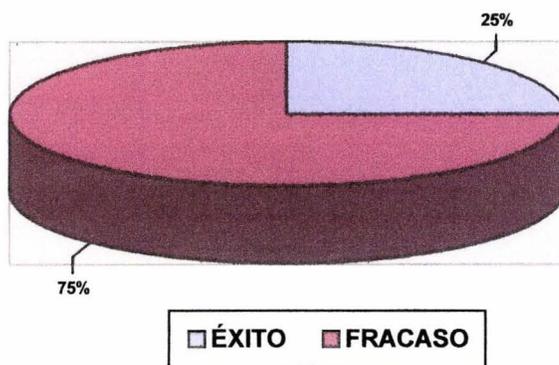


Dentro del grupo de fracaso en la uteroinhibición, el 55% de todos los nacimientos fueron productos sanos, mientras que el 30% presentó taquipnea transitoria del recién nacido, 10% asfixia perinatal y 5% síndrome de dificultad respiratoria. (Gráfica 6)

La mortalidad neonatal se atribuyó a prematurez complicada con asfixia perinatal, además de síndrome de dificultad respiratoria, de tal manera, se presentaron 4 muertes perinatales, que representan el 9.30% de todos los nacimientos incluidos en este estudio. De éstas, 3 muertes perinatales se encontraban dentro del grupo de fracasos, con edad gestacional al ingreso de 30, 31 y 32 semanas, con capurro otorgado al nacimiento de 31 y 32 semanas (dos casos). Dentro del grupo de éxitos, se presentó una muerte perinatal secundaria a asfixia neonatal, con edad gestacional al ingreso de 34 semanas con capurro otorgado de 33 semanas.

La gráfica 7, presenta la distribución de muertes perinatales en ambos grupos, donde se puede observar que el 75% de las mismas se encontraron dentro del grupo de los fracasos, mientras que el 25% dentro de grupo de éxitos.

**GRAFICA 7. MORTALIDAD PERINATAL GENERAL. (p=0.011)**



## **DISCUSIÓN.**

El total de ingresos con diagnóstico de embarazo pretérmino dentro del período en el presente estudio fue de 420, por todas las causas, donde el trabajo de parto pretérmino ocupó el 29.76% del total (125 casos). En el presente estudio, únicamente se consideraron 43 casos, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, de tal manera que se descartaron 82 expedientes clínicos: 18 a los cuales se les otorgó uteroinhibidor diferente a la orciprenalina (por ejemplo: indometacina, nifedipino y/o sulfato de magnesio), 18 con embarazos gemelares, 3 con producto con malformaciones congénitas, 25 con complicaciones maternas asociadas como diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo, enfermedades autoinmunes; y, 18 pacientes las cuales se ingresaron con trabajo de parto pretérmino, se uteroinhibieron con orciprenalina pero no fue resuelto el embarazo en el Hospital Juárez de México.

Se observó dentro de las variables numéricas, que el rango de edad más frecuente de las pacientes incluidas en el estudio fue de 19-25 años, en tanto que el número de embarazos más frecuente fue de dos, la edad gestacional con una incidencia mayor, a la que se ingresaron las pacientes al servicio, fue de 33-34 semanas por amenorrea ( la edad gestacional por ultrasonido no varió significativamente). El índice de Gruber –Baumgarten más frecuente fue de 3.

En las variables no numéricas se observó que el 27.9% del total de casos incluidos ingresaron con trabajo de parto en fase activa, de los cuales el 83.33% se consideraron como fracasos, y únicamente el 16.67% tuvieron éxito en la uteroinhibición. El 72.10% del total de casos incluidos se ingresaron en fase latente del trabajo de parto, de los cuales el 65.62% se consideraron como éxito en la uteroinhibición y el 34.38% como fracasos.

De acuerdo a lo anterior, una de las causas en el fracaso a tratamiento en la uteroinhibición fue la fase del trabajo de parto en que se inició el tratamiento con betamimético, ya que la mayoría de pacientes que se ingresaron en la fase activa del trabajo de parto fracasaron en la uteroinhibición, lo anterior no infiere que la fase latente del trabajo de parto tenga una probabilidad mayor de uteroinhibición, ya que el la tercera parte de los casos que se ingresaron en esta fase fracasaron en la tocólisis.

Dentro de los factores de riesgo observados en el estudio, encontramos que la infección de vías urinarias se presentó en el 60.46% de las pacientes, mientras que la cervicovaginitis se presentó en el 23.25%. La correlación entre ambos grupos con respecto a la infección de vías urinarias se reportó como valor de Pearson chi cuadrada=1.265, con un valor de  $p=0.260$ , con un nivel de significancia  $p<0.05$ . La correlación entre ambos grupos con respecto a la cervicovaginitis se reportó como valor de Pearson chi cuadrada =1.155, con un valor de  $p=0.283$  con un nivel de significancia de  $p<0.05$ . Esto nos demuestra que estos factores de riesgo no influyeron significativamente para determinar su éxito ó fracaso en la uteroinhibición.

Respecto a los resultados perinatales se observó una morbilidad del 30.23%. Se realizó una correlación entre ambos grupos con respecto a la morbilidad perinatal, obteniéndose un valor de Pearson chi cuadrada=13.755, con un valor de  $p=0.001$ , con un nivel de significancia  $p<0.05$ . Lo que nos traduce que hubo diferencias significativas entre ambos grupos, es decir el fracaso en el tratamiento si influyó significativamente en la morbilidad perinatal.

La mortalidad se presentó con una frecuencia de 9.30%. Se realizó una correlación entre ambos grupos con respecto a la mortalidad perinatal, obteniéndose un valor de Pearson chi cuadrada= 6.871, con un valor de  $p=0.009$ , con un nivel de significancia de  $p<0.05$ , lo que traduce diferencias significativas entre ambos grupos, es decir, al igual que la morbilidad, el fracaso en la uteroinhibición si influyó significativamente en la mortalidad perinatal.

## CONCLUSIONES.

El trabajo de parto pretérmino se ha considerado una de las causas más frecuentes de los nacimientos pretérmino. En el Hospital Juárez de México ocupa el casi la tercera parte del total de nacimientos pretérmino, siendo más vulnerable los productos con edad gestacional entre las 28-33 semanas con una mortalidad de casi el 60% en este rango de edad gestacional, mientras que la mortalidad general fue del 9.3%.

Los factores de riesgo asociados al trabajo de parto pretérmino tales como infección de vías urinarias y cervicovaginitis, en el presente estudio no influyeron en el éxito ó fracaso en la uteroinhibición, sin embargo el 83.71% de las pacientes presentaron uno ó ambos factores de riesgo, lo que determina la importancia en la prevención y diagnóstico temprano de estas entidades clínicas.

El índice de tocólisis nos orienta acerca de el éxito o el fracaso en la inhibición de el trabajo de parto pretérmino, independientemente de la dosis administrada del betamimético, ya que las pacientes con un índice tocolítico de 4 ó más presentaron un alto porcentaje de fracaso el tratamiento, por el contrario, las pacientes con índice tocolítico de 2-3 tuvieron éxito en la uteroinhibición.

De lo anterior se debe considerar que el uso de la orciprenalina en la inhibición del trabajo de parto pretérmino se relaciona estrechamente con el índice de tocólisis evaluado inicialmente en la paciente adecuadamente y que su empleo no es inocuo, ya que la presencia de efectos adversos también influye en el éxito de la tocólisis, debido a que aún con dosis mínimas de orciprenalina éstos efectos se presentan en algunos casos, lo que hace que el tratamiento no llegue a su nivel óptimo y por consiguiente culmine en nacimiento pretérmino, y dada su elevada frecuencia en nuestro medio, es uno de los principales problemas para la infraestructura hospitalaria que es insuficiente para la atención óptima de los neonatos pretérmino.

El uso de orciprenalina fue capaz de retrasar el nacimiento pretérmino en relación inversa con el índice tocolítico evaluado al ingreso de la paciente, observándose disminución en la morbilidad y mortalidad perinatal en los casos que presentaron éxito al tratamiento; por otro lado, en los casos con fracaso al tratamiento de uteroinhibición, se observó una morbi-mortalidad significativa. Se debe de considerar las condiciones clínicas en que se ingresaron al servicio las pacientes que presentaron fracaso al tratamiento, ya que el índice tocolítico evaluado en este grupo de pacientes no fue favorable para la probabilidad de inhibición a mediano plazo.

Con base en lo anterior, se concluye que el empleo de orciprenalina como agente tocolítico en el trabajo de parto pretérmino se considera eficaz en pacientes que presentan fase latente del trabajo de parto pretérmino y/o con índice tocolítico menor de 4, de tal manera que la detección oportuna de la contractilidad uterina en embarazos pretérmino nos permitiría inhibirla adecuadamente y de manera temprana, disminuyendo la probabilidad de progresión del trabajo de parto pretérmino; además de la detección temprana de los factores de riesgo asociados, descritos con anterioridad, su diagnóstico y tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Mozurkewich EI, et al. "Predicting preterm birth: a cost effectiveness analysis" *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1589-1598.
2. Goldenberg RI, et al. "Prevention of premature birth". *N Engl J Med* 1998; 339(5): 3313-320.
3. Haram, Kjell, MD. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. August 2003, vol 82(8) pp 687-704.
4. Hassan SS, Romero, et al. "Patients with a ultrasonographic length <or 15 mm. Have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery". *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1458-1467.
5. Cook CM, et al "The cervix as a predictor of preterm delivery in a risk women" *ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(2): 109-113.
6. Anonymous. "Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes". *JAMA* 1995; 413-418.
7. Lamont, Ronald, MD, "An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet Scand*, January 2003, vol 82 (suppl 1) pp:1-9.
8. ICSI Medical Brief. "Tocolytic therapy for preterm labor". March 2000; 1-25.
9. Sanchez Ramos, et al."Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:484-490.
10. Lam f. Elliot, et al. "Clinical issues surrounding the use of terbutaline sulfate for preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:s85-95.
11. Guinn DA, et al. Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:874-878.
12. Tulzer G, et al. "Incidence of indomethacin induced human fetal ductal constriction. *J metern fetal invest* 1992; 1:267-269.
13. Miller JM, et al. "A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med* 1982; 27:348-351.
14. Kupfermirc m, et al. "Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100:1090-1094.
15. Roberto Romero, MD, Sibai, MD, "An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue". *Am J Obstetr Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
16. Jean Marie, MD. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic antagonist in the treatment of preterm labour. *BJOG* Feb 2001, vol. 108 pp 133-142.
17. Jean Marie, MD et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labour: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obst Gynecol* 2000; 182:1191-1199.
18. Hanns Helmer, MD. Exploring the role of tractocile in everyday clinical practice. *BJOG*: April 2003, vol. 110 (suppl 20), pp 113-115.
19. Peter Husslein, MD. Development and clinical esperience with the new evidence-based tocolytic atosiban. *Acta Obstet Scand* 2002, 81:633-641.

20. Guillermo J. Valenzuela, MD. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1184-1190.
21. Schwarz MD. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* , Oct 2001, 98(2) pp 177-185.
22. Hearne, Amy, MD. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents [clinical problem of preterm labor]. *Clinical Obstet Gynecol*, December 2000, vol 43(4) pp 787-801.
23. Veronica Saez, y cols. Atosiban, perspectivas sobre el manejo etiológico del parto prematuro. *Revista chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2002; 67(3): 249-255.
24. TA. Johnston, MD. Atosiban for the primary prevention of preterm labour. *BJOG*, August 2001, vol 108 pp:886-887.
25. Romero R, Sibai, et al. "Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial". *Am J Obstet Gynecol* 1993: 169:764-774.
26. Flynn CA et al. "Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis" *J Fam Pract* 1999; 48(11):885-892.
27. Clinical guide for tocolytic drugs for women in preterm labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. October 2002.
28. Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia. Instituto Nacional de Perinatología, 2002.
29. J. Roberto Ahued A. *Ginecología y Obstetricia Aplicadas*. 2ª edición, 2003.
30. Cunningham, Williams. *Obstetricia*. 20ª edición 2000.