



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTOMONA DE MEXICO
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**

TESIS

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO TOCOLITICO DE LA
COMBINACION DE SULFATO DE MAGNESIO CON NIFEDIPINO
VERSUS FENOTEROL, EN PACIENTES CON TRABAJO DE PARTO
PRETERMINO”**

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. NADIA ELVIRA VIVES GÜENDULAIN.

ASESORES DE TESIS:

DR. JOSÉ GONZALEZ MACEDO.

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA.

MORELIA MICHOACAN, MARZO DEL 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. JULIO FERNANDO NOCETTI TIZNADO
DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ
JEFE DEL DPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ADOLFO LEYA LOPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. JOSE ANTONIO SERENO COLO
PROFESOR TITULAR DE CURSO

DR. JOSE GONZALEZ MACEDO
MEDICO GINECOOBSTETRA
ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA
UNIDAD DE INVESTIGACION
ASESOR ESTADISTICO

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

No temas que yo estoy contigo, no desmayes, porque yo soy tu Dios que te esfuerzo; siempre te ayudare siempre te sustentare. Porque yo Jehová soy tu Dios, quien te sostiene de tu mano derecha y te dice: No temas yo te ayudo. Isaías 41: 10,13.

Por estar siempre a mi lado incondicionalmente, por dejarte sentir justo cuando más he necesitado y por darme la vida, amor y cuidado, por todo esto y más te doy las GRACIAS.

A MIS PADRES

Por darme la vida, para poder iniciar este largo pero corto camino de la vida, por brindarme el amor, la comprensión, la enseñanza, por aceptarme a pesar de todas las cosas y por permanecer conmigo incondicionalmente. Por enseñarme a vivir y a enfrentar las adversidades; por esto y mil cosas más que no se pueden describir, muchísimas GRACIAS.

AMIS HERMANOS

Por su amor y amistad incondicional, y por darme los ánimos suficientes para poder superar todas las adversidades.

AMOR

Gilberto agradezco haberte encontrado y compartir mi existencia contigo.

AMIGOS:

En todo tiempo ama el amigo, y es como un hermano en tiempo de angustia. Proverbios 17:17. A únicas y grandes amigas incondicionales: Carmelita, Mayra, Bettina, Diana, Elisa, María Elena, Laura, Shalia y más, por aceptarme y brindarme su amistad incondicional, por estar conmigo en todos los momentos más difíciles de mi vida.

A MIS MAESTROS:

Por su disposición y ayuda incondicional, por toda su dedicación en mi enseñanza y formación, por hacer que a lo largo de estos 4 años mi estancia fuera satisfactoria y brindarme la oportunidad de crecer por medio de sus enseñanzas.

DR. JOSE GONZALEZ MACEDO Y DRA. SANDRA HUAPE ARREOLA

Por brindarme su amistad y su tiempo tan valioso en la asesoría y realización de mi Tesis.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
HIPOTESIS	27
JUSTIFICACION	28
MATERIAL Y METODOS	30
RESULTADOS	38
DISCUSION	51
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFIA	57
ANEXOS	61

INTRODUCCIÓN

La amenaza de parto pretérmino (APP) se define como la presencia de contracciones uterinas de intensidad y frecuencia suficientes para producir modificaciones cervicales en un embarazo entre las 20 y 36 semanas de gestación. Su incidencia se estima en 12% y es una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil, especialmente en productos menores de 28 semanas de gestación. La determinación de factores de riesgo, el monitoreo de la actividad uterina, la medición de la longitud cervical, así como la medición de fibronectina en secreciones vaginales son estrategias preventivas que no han logrado reducir la incidencia de la APP y sus complicaciones perinatales. El manejo conservador es poco efectivo. El tratamiento médico tocolítico ha demostrado resultados variables con efectos adversos que frecuentemente motivan su suspensión. El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) es un medicamento tocolítico efectivo y económico, sin embargo, su utilidad se reduce ante la ausencia de preparados orales para el tratamiento de mantenimiento. El empleo de betamiméticos selectivos como el fenoterol es el tratamiento de elección en nuestro servicio. Recientemente diversos estudios han demostrado que el Nifedipino medicamento calcio antagonista dihidropiridinico puede resultar en una alternativa para el tratamiento de mantenimiento en pacientes sometidas a tocólisis mediante sulfato de magnesio.

OBJETIVO GENERAL:

El objetivo de este trabajo fue comparar el efecto tocolítico y los principales efectos adversos del sulfato de magnesio ($MgSO_4$) en asociación con el nifedipino y el fenoterol en pacientes con trabajo de parto pretérmino.

MATERIAL Y METODOS:

Es un estudio clínico, experimental, comparativo, aleatorizado, ciego simple y prospectivo. Se incluyeron 120 Pacientes embarazadas de 24 a 34 semanas que presentaron trabajo de parto pretérmino y que ingresaron a la Unidad de Tococirugía del Hospital General Dr. Miguel Silva. Las pacientes fueron aleatorizadas a su ingreso a uno de dos grupos, cada uno integrado por 60 pacientes. El grupo 1. fue tratado con $MgSO_4$ más Nifedipino y el grupo 2. recibió el tratamiento estandarizado en esta institución mediante fenoterol.

Se realizó análisis estadístico descriptivo, con medidas de tendencia central y como medida de dispersión la desviación estándar. t de Student para las variables continuas y U de Mann Whitney y para calcular proporciones χ^2 . Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

El efecto tocolítico fue más rápido en el grupo 1, con una tendencia a la disminución de la actividad uterina a las horas 5 y en el grupo 2 hasta las 7 horas el cual no fue significativo. El número de nacimientos antes de las 48 horas no fue significativo.

Las cifras tensionales fueron significativamente menores en el grupo tratado con fenoterol. La presión arterial sistólica a las 8 disminuyó significativamente en grupo 1 (96 ± 41 vs 99.2 ± 30.8 , $p = 0.0028$). El grupo 2 presentó cifras sistólicas menores a las 12, 16 y 40 (95.3 ± 40.6 vs 94.7 ± 35.1 , $p = 0.00081$; 92.3 ± 39.3 vs 89.8 ± 37.8 , $p = 0.031$ y 89.5 ± 40.5 vs 88.5 ± 37.7 , $p = 0.017$ respectivamente). La presión arterial diastólica fue significativamente menor para el grupo 2 a las 32 horas (58.5 ± 26.9 vs 56.3 ± 24.6 , $p = 0.007$).

Los cambios observados en la frecuencia cardíaca materna fueron significativamente mayores para el grupo 2 a las 8, 32 y 40 horas ($p = 0.020$; $p = 0.005$ y $p = 0.007$, respectivamente).

Los efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo 2, observando como primer efecto adverso las palpitaciones en 66.6% ($n = 40$, $p = 0.0005$) y las parestesias en 51.6% ($n = 31$, $p = 0.002$). La cefalea fue el principal efecto adverso observado en el grupo 1, presentándose en 33.3% ($n = 20$, $p = 0.018$).

CONCLUSIONES:

El efecto tocolítico de la asociación de $MgSO_4$ y nifedipino tiende a instalarse más rápidamente. Los efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo tratado con fenoterol.

El parto pretérmino se define como la expulsión del producto de la concepción a través del canal del parto entre las semanas 20 y 36. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatales. (1, 2)

La Amenaza de Parto Pretérmino (APP), es considerado un síndrome que incluye el trabajo de parto pretérmino, la ruptura espontánea pretérmino de las membranas y la incompetencia ístmico cervical, excepto aquellos casos en que el parto pretérmino se encuentre indicado por causa materna y/o fetales. (2)

En algunas ocasiones no se conoce la edad gestacional, por esta razón algunos autores han propuesto que se considere prematuro a todo recién nacido que pese menos de 2,500 gr. Esto ha provocado confusión terminológica en tanto que el parámetro de peso no corresponde siempre al cronológico, es decir, los conceptos de prematurez y pretérmino no son sinónimos, por esta razón se ha sugerido que a los recién nacidos de menos de 2500 g se les denomine de bajo peso o Pequeños para la Edad Gestacional, sin embargo, pueden o no ser pretérmino. (1, 3) Se define como neonato pretérmino a todo recién nacido antes de las 37 semanas, además, algunos de ellos serán catalogados como pequeños para su edad gestacional. (2, 4)

EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO ECONÓMICO

En Estado Unidos la incidencia de parto pretérmino se incrementó de un 10.2 % en 1992 a un 12.5 % en el 2004. Aproximadamente 500,000 recién nacidos cada año alcanzan menos de 37 semanas de gestación y contribuyen con el 75% de la mortalidad neonatal y cerca de la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo.

Pese a los avances de la medicina perinatal y neonatal, una quinta parte de todos los infantes con prematuridad extrema menor de 32 semanas, no sobreviven después del primer año de vida. Entre 20 a 60% de los que sobreviven el primer año, desarrollan anomalías neurológicas como problemas de lenguaje y de aprendizaje, trastornos por déficit de atención, dificultades socio-emocionales y conductuales, deterioros sensoriales visuales y auditivos, retardo mental y parálisis cerebral. (5, 6, 7)

La incidencia del APP en países desarrollados se estima en 5 al 7%, sin embargo, las técnicas de asistencia reproductiva y las innovaciones de la terapia intensiva neonatal no han resultado en beneficios para las pacientes y los neonatos, por lo tanto en términos generales la frecuencia permanece en 10%. En la Unidad Médica de Alta Especialidad número 23, Dr. Ignacio Morones Prieto, de Monterrey, Nuevo León, hospital de tercer nivel de atención con un promedio de 20,000 nacimientos por año, ha presentado en los últimos tres años una frecuencia de prematuridad de 9.5%, que representa el 50 al 70% de la morbilidad y mortalidad neonatal. (1, 8, 9) En México es la primera causa de mortalidad en la población infantil y la sexta en la población general. El principal reto a vencer en la atención obstétrica es el nacimiento pretérmino, ya que es el origen principal de la discapacidad infantil y representa un gasto importante para el sistema de salud. En términos generales, 50% de los prematuros ameritarán educación especial al menos en el primer año escolar. (1, 8, 9)

En Estados Unidos los costos anuales debidos a los nacimientos pretérmino representan 57% del costo total por atención neonatal. Sobre la base de estimaciones recientes, la carga económica social anual del parto pretérmino en Estados Unidos excedió los 26,200 millones de dólares, lo que significa 51,600 dólares por infante pretérmino nacido en el 2005. El costo total por servicios médicos ascendió a 16,900 millones de

dólares (33,200 por infante pretérmino) y los servicios de educación especial relacionados con la parálisis cerebral, el retardo mental, las deficiencias visuales y auditivas de estos infantes añadieron 1,100 millones de dólares (2,200 por cada uno). Además, para la atención de trabajo de parto prematuro los costos excedieron los 800 millones de dólares. (10)

En el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del IMSS, García Alonso y col., calcularon los costos por concepto de hospitalización, estudios de laboratorio y gabinete, medicamentos y erogaciones por la atención hospitalaria de las pacientes con datos clínicos de parto pretérmino, incluida la atención de los neonatos. En este estudio se demostró que el uso de la fibronectina fetal como indicador de parto pretérmino produce un ahorro promedio, por paciente de 15,200 pesos al evitar los internamiento y tratamientos innecesarios, el costo del neonato aproximado en la UCIN fue de 56,375 pesos, con una hospitalización promedio de 7 días.(11)

ETIOLOGIA:

La etiología frecuentemente es múltiple. Se han descrito diversos factores de riesgo asociados al parto pretérmino, los cuáles se describen en la tabla 1. Entre ellos destacan las infecciones genitourinarias, sobredistensión uterina y defectos uterinos congénitos y adquiridos. (2)

Tabla 1.

FACTORES DE RIESGO PARA PARTO PRETÉRMINO
INFECCIONES
- Vaginosis bacteriana.
- Infecciones del tracto urinario.
- Enfermedades de transmisión sexual.
- Corioamnionitis
- Infección intraamniótica
SOBREDISTENCIÓN UTERINA
- Embarazo múltiple.
- Polihidramnios.
DISTORSIÓN UTERINA
- Malformaciones Müllerianas
- Fibromas uterinos
ALTERACIONES ESTRUCTURALES DEL SOPORTE CERVICAL
- Incompetencia ístmico cervical
- Conizaciones
DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA
INSUFICIENCIA ÚTERO PLACENTARIA

Con respecto a su etiología el parto pretérmino se clasifica en: parto pretérmino electivo por factores maternos o fetales; ruptura de membranas y trabajo de parto espontáneo. Considerando entonces que el 50 % es por causa idiopática, 25 % por ruptura de membranas y 25 % restante por indicación médica y/o iatrogénica. Algunos factores de riesgo asociados al parto pretérmino espontáneo son los antecedentes de prematurez,

tabaquismo, adicciones a drogas, estrés laboral y psicosocial, ansiedad y extremos de la edad materna (tabla 2). (8, 9)

Tabla 2.

ETIOLOGIA DEL PARTO PRETERMINO		
PARTO PRETEMINO ELECTIVO	PARTO PETERMINO EXPONTANEO	RUPTURA DE MEMBRANAS
CAUSAS MATERNAS:		
- Preeclampsia	- Antecedente de prematuréz	- Infecciones
- Sangrado obstétrico	- Trabajo de parto pretérmino	- Sobredistensión uterina
- Enfermedad Aguda o crónica que ponga en peligro la vida de la gestante.	- Estrés laboral	- Anomalías cervicales
	- Estrés psicosocial	- Población en desventaja económica
CAUSAS FETALES		
- Sufrimiento fetal	- Estilo de vida	
- R.C.I.U	- Tabaquismo	
- Malformaciones fetales	- Adicción a drogas	
- Embarazo múltiple	- Edad materna	
	- Ansiedad	
	- Desconocido	

DIAGNOSTICO

El diagnostico de parto pretérmino es clínico y se establece en base a tres criterios: 1) Edad gestacional menor a 37 semanas y mayor a 20 semanas de gestación, 2) Presencia de contracciones uterinas, y 3) Modificaciones cervicales progresivos en términos de dilatación y borramiento. (11)

Se diagnostica parto pretérmino cuando se detecta actividad uterina persistente, acompañada de modificaciones cervicales documentadas mediante exploración digital; las contracciones deben ser de 6 a 8 o más durante una hora con duración de por lo menos 30 segundos y las modificaciones cervicales se definen como disminución en la longitud

cervical mediante tacto vaginal de menos de 25 mm, o bien, mediante ultrasonido transvaginal e identificación de borramiento mayor al 80% o dilatación de más de 1 cm. La sintomatología con frecuencia es mal definida e inespecífica. (2, 9, 14, 15)

En la amenaza de parto pretérmino, la actividad uterina efectiva que desencadena el trabajo de parto representa la base diagnóstica, sin embargo, no existe consenso en su definición. La aparición de cambios en el cuello uterino indica que las contracciones están conduciendo hacia el trabajo de parto. (5)

El registro cardiotocográfico es el patrón de referencia para documentar la actividad uterina; sin embargo, en las regiones en las que no existe esta tecnología, el clínico puede utilizar la palpación del abdomen como una medida alternativa, que cuando se realiza de manera correcta es lo suficiente útil para permitir un registro confiable de la actividad uterina. La amenaza de parto pretérmino se divide en fase inicial o prodrómica y en amenaza de parto pretérmino en fase activa (verdadera amenaza de parto pretérmino).

- La amenaza de parto pretérmino en fase inicial o prodrómica se distingue por el cuello uterino borrado en menos del 70 %, dilatación cervical inferior a 2 cm y contracciones uterinas de 4 en 20 a 30 minutos o superior.
- La amenaza de parto pretérmino en fase activa se distingue por cuello uterino borrado en más del 80 %, dilatación cervical igual o superior a 2 cm e inferior a 5 cm, cambios cervicales progresivos y contracciones uterinas clínicamente identificables con frecuencia superior a 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos. (5, 13, 16,)

TRATAMIENTO

El tratamiento de parto pretérmino, deberá estar dirigido hacia la preparación de los padres y al equipo de salud para recibir al recién nacido en las mejores condiciones

posibles. A pesar de que las cifras de nacimientos pretérmino no han disminuido en los últimos años, si se han mejorado las tasas de sobrevivencia, así como la morbilidad aguda y crónica de los recién nacidos, sobre todo en los centros de referencia o de tercer nivel. Pese a lo anterior, el manejo de trabajo de parto pretérmino tendrá que dirigirse a cumplir tres objetivos fundamentales:

- Retrasar el momento de nacimiento con el fin de lograr la administración de esteroides (esquema de madurez pulmonar fetal).
- Referir a la paciente a un centro de tercer nivel o en su defecto a una unidad hospitalaria, donde la atención neonatal sea especializada.
- Prolongar el embarazo en los caso en los que exista una condición subyacente que condicione la actividad uterina (infección urinaria, cirugía no obstétrica, etc.) (1)

La tocólisis son todas las maniobras generales o farmacológicas dirigidas a disminuir o desaparecer la actividad uterina anormal y, con ello, suprimir el progreso del trabajo de parto pretérmino inminente. (5)

Históricamente el tratamiento no farmacológico para prevenir el parto pretérmino en mujeres que tienen síntomas de parto pretérmino o de amenaza de parto pretérmino han incluido reposo en cama, abstención de relaciones sexuales y orgasmos e hidratación, ya sea oral o parenteralmente. (14, 18)

Cuando es necesario el reposo en cama u hospitalización prolongada debe reconocerse el significativo estrés que ello implica para estas pacientes que permanecen alejadas de su familia, casa, trabajo y vida habitual, por lo cual la sedación como terapia tiene un buen rol en algunas pacientes. (14, 15)

De acuerdo con la norma oficial mexicana de la atención de parto pretérmino, en la primera hora de atención se documentará la edad gestacional y la contractilidad uterina anormal, y se establecerán las modificaciones cervicales por medio del tacto vaginal y especuloscopia, para establecer una calificación que permitirá fijar un pronóstico (Índice tocolítico de Gruber Baumgarten, Tabla 3) y se buscarán datos que sugieran infección genitourinaria o sistémica. Así mismo se precisará el estado de las membranas ovulares. Las pacientes con contractilidad uterina aislada menos de 2 en 10 minutos, o de 3 en media hora, sin modificaciones cervicales, se mantendrán en reposo en decúbito lateral durante dos horas. Si la contractilidad uterina disminuye después de ese lapso podrán egresar y se les darán instrucciones precisas y signos de alarma para regresar en caso necesario. (5)

TABLA 3					
Índice tocolítico de Gruber – Baumgarten					
FACTOR	0	1	2	3	4
Actividad Uterina	-	Irregular	Regular	-	-
Ruptura Membranas	-	-	Alta o Sospecha	-	Baja
Hemorragia	-	Escasa Moderada	Severa	-	-
Dilatación cervical	-	1	2	3	≥ 4

La probabilidad de uteroinhibición a siete días con la utilización de fármacos tocolíticos dependerá del puntaje obtenido según el índice tocolítico de Gruber – Baumgarten (Tabla 4). (5)

Tabla 4.

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

Las paciente con contractilidad igual o mayor a dos en 10 minutos, o tres en media hora, y con modificaciones cervicales que no rebasen los 4 cm de dilatación son candidatas a ingresar al servicio de tococirugía para su vigilancia y tratamiento estrecho y aplicación de esquema de uteroinhibición parenteral. (5)La inhibición de las contracciones uterinas se denomina tocólisis, y un fármaco administrado para este fin es referido como agente tocolítico. (6)

Las opciones farmacológicas que existen para realizar tocólisis contemplan como propósito terapéutico único prolongar el embarazo un máximo de 48 a 72 horas para contar con una ventana para administrar inductores de madurez pulmonar, siempre que exista la edad gestacional adecuada. (5)

El primer agente aprobado para tocólisis por la FDA fue la ritodrina un betamimético. La aprobación de este fármaco en 1980 inicio un periodo de intensa exploración clínica para otros agentes que pudieran inhibir la contracción uterina. Recientemente a FDA aprobó al Atosibán, un antagonista de la oxitocina y no ha aprobado a ninguno de los agentes adicionales para la indicación de tocólisis. (5, 6)

Una variedad de agentes son usados para la inhibición del parto pretérmino agudo. Aunque esos agentes difieren con respecto al mecanismo de acción, dosificación, ruta de administración, seguridad y efectos secundarios para la madre, y el feto. La amplia gama de fármacos tocolíticos es también poco efectiva debido a no eliminan la causa específica que desencadena el parto pretérmino. Los agentes tocolíticos usados para inhibir la contractilidad miometrial actúan por una de dos vías principales: a través de la generación o alteración de los mensajeros intracelulares o por inhibición de la síntesis o bloqueo de la acción de un estimulante miometrial conocido. (6)

Los fármacos que afectan los mensajeros intracelulares incluyen: los receptores agonistas beta adrenérgicos, agentes que generan óxido nítrico, sulfato de magnesio y bloqueadores de los canales de calcio. Los fármacos que bloquean la síntesis o acción de estimulantes miometriales conocidos incluyen los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y los antagonistas de la oxitocina. (6)

TOCOLITICOS:

AGONISTA ADRENERGICOS B2

Este grupo de fármacos está caracterizado por presentar una acción estimuladora de los receptores beta2 adrenérgicos, con pequeña acción sobre los beta1. Algunos representantes son el fenoterol, ixosuprida, ritrodina, salbutamol y la terbutalina, de los cuales el primero (partusisten) es uno de los de más amplio uso en el país, aunque no muestran muchas diferencias en cuanto a sus acciones farmacológicas. El mecanismo de acción, común a la activación de los receptores beta adrenérgicos incluye la activación de la adenilciclasa, con aumento de AMPc; esto lleva a la disminución del caso disponible con inhibición de la cinasa de la cadena ligera de miosina.

La acción está relacionada a la activación de los receptores beta adrenérgicos específicos: la activación beta₂ produce relajación del musculo liso gastrointestinal, vasodilatación con taquicardia refleja, broncodilatación e hiperglucemia. La activación beta₁ produce estimulación cardiaca y liberación de renina.

Farmacocinética. Se absorbe rápida aunque incompletamente por vía oral; sin embargo la proporción de absorción generalmente permite alcanzar niveles terapéuticos. Puede excretarse por vía renal como metabolitos conjugados inactivos o en forma inalterada. El uso intravenoso es común para el comienzo de la terapia tocolítica, seguida de mantenimiento vía oral.

El protocolo de uso de Agonista adrenérgicos B₂, orciprenalina, terbutalina o salbutamol, es mediante administración por bomba de infusión en 500 mililitros de solución glucosada al 5%. Se aplican 5 microgramos, y se aumenta la dosis en 2 microgramos cada 30 minutos, según la respuesta de la actividad uterina y las modificaciones cardiovasculares observadas, sin rebasar los 20 microgramos.

Una vez abatida la contractilidad uterina a menos de tres contracciones por hora, deberá ajustarse la menor dosis útil posible y mantenerla por espacio de 4 horas, Si al cabo de 8 horas no se ha detenido la contractilidad, debe darse por fallido el procedimiento y prepararse para la atención del parto. (5, 14, 15, 16)

El protocolo para el fenoterol, debe iniciarse con la administración por infusión intravenosa con bomba de infusión con dosis inicial de 1 microgramo por minuto, aumentando la dosis a una frecuencia de 1 microgramos por minuto cada 15 minutos (la dosis máxima que es de 4 microgramos) hasta que cesen las contracciones uterinas (una contracción cada 30 minutos) o aparezcan los efectos adversos (sobre todo taquicardia mayor de 120 latidos por minuto). Una vez que cesen las contracciones uterinas, se

mantendrán la dosis efectiva como máximo 8 horas; aproximadamente 30 minutos antes que termine la solución se iniciara con fenoterol 5 miligramos vía oral cada 6 u 8 horas por un máximo de tres días.(14, 15)

Reacciones adversas maternas son más notorias ante la administración parenteral:
Maternas: hiperglucemia, taquicardia, angina, hipokalemia, hipotensión, ansiedad y edema pulmonar.

Un estudio en el que comparan los efectos secundarios de los agonistas adrenérgicos beta 2, específicamente; ritodrina, terbutalina y salbutamol, refieren que los efectos secundarios son similares en los tres grupos, que se caracterizan por: disnea, cefalea, nauseas, palpitaciones, taquicardia, vómito, temblor e hipokalemia. (22, 23)

Reacciones fetales: hipoglicemia y cardiovasculares (semejantes a las maternas)
Contraindicaciones: enfermedades cardiacas o arritmias maternas, diabetes, tirotoxicosis, hipertensión severa, hipertensión pulmonar, desprendimiento prematuro de placenta. (1, 5, 6, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21)

SULFATO DE MAGNESIO (MgSO₄)

Las bases para el uso clínico del sulfato de magnesio (MgSO₄) como agente inhibidor del trabajo de parto es la observación desde la década de 1960, cuando fue asociado con una reducción en la contractilidad uterina tanto in vivo como in vitro. (6)

El MgSO₄ fue introducido en USA en 1969, solo en la base de trabajos de laboratorio. En 1975, Kiss y Szoke publicaron una serie de 175 casos en los que se administro MgSO₄ con el fin de reducir la contractilidad uterina, con resultados alentadores, y debe indicarse, que desde esa década, en algunos centros se estableció como rutina la utilización de ese fármaco como tocolítico. Actualmente se considera como una droga de segunda línea, terapia alternativa en pacientes con contraindicación al empleo de

agonistas beta adrenérgicos y también en aquellas que ha fallado el tratamiento con beta adrenérgicos. (17, 20, 21)

En Norte América el uso de este fármaco es muy frecuente, es usado como fármaco de primera línea, sobre todo porque se relaciona con menos efectos secundarios en comparación con los agonistas beta 2 adrenérgicos. (26, 27)

El sulfato de magnesio es una sal fuerte, que disociándose, libera el ion Magnesio, el cual, por su similitud por el calcio, induce un desacoplamiento no selectivo del proceso excitación – contracción. Su mecanismo intrínseco no es del todo conocido. Al aumentar las concentraciones circulantes de Magnesio disminuye la liberación de acetilcolina a nivel de la terminación nerviosa motora. La sensibilidad de la placa motora a la acetilcolina y la amplitud del potencial en ese mismo lugar también esta disminuida, probablemente debido al desplazamiento del calcio en la conducción del impulso nervioso realizando un efecto bloqueador. Así mismo la hipermagnesemia causa disminución del impulso nervioso en el sistema nervioso central, disminución de la contractilidad muscular lisa y actúa sobre los sistemas enzimáticos facilitando los enlaces de alta energía. El mecanismo de acción exacto aún no se ha definido, es probable que actúe compitiendo o remplazando el calcio y descendiendo por este motivo las concentraciones intracelulares de ATP, disminuyendo la interacción del calcio con los filamentos de actina y miosina e inhibiendo la contracción de las fibras musculares. (19, 20, 21)

Se ha observado que la hipomagnesemia se relaciona con aumento en la incidencia de parto pretérmino, además de hiperexcitabilidad de las células miométriales, facilitando la dilatación cervical y el ascenso de microorganismos bacterianos al canal cervical autopertuando la irritabilidad miometrial. También se ha observado que las concentraciones séricas de magnesio disminuyen al final del embarazo, por lo que

proponen como método de predicción la medición de los niveles de magnesio en suero.

(25)

El protocolo de uso del Sulfato de Magnesio comprende la administración por medio de bomba de infusión en 250 cc solución glucosada al 5% una dosis de impregnación o de ataque de 4 a 6 gramos a infundir en 30 minutos y continuar con una dosis de mantenimiento de 1 a 4 gramos de infusión por hora, una vez abatida la actividad uterina a manos de tres contracciones por hora, se mantiene la infusión por máximo 8 horas y se suspende tratamiento. (15, 16)

Su ventaja con respecto al beta-agonista radica principalmente en una tasa significativamente menor de efectos adversos y en la simplicidad de su monitorización clínica.

Los efectos adversos, son dependientes de la dosis administrada, con frecuencia se observan bochornos e hipotensión arterial transitoria durante la administración del bolo endovenoso. No se observa, sin embargo, taquicardia compensadora y el gasto cardiaco no sufre modificaciones. En rangos terapéuticos (6 a 8 mE/L) la morbilidad materna es mínima. (26)

Aumenta el flujo uterino y placentario, pasando libremente al feto. En este se ha descrito una reducción leve de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal en la monitorización electrónica. Dosis mayores (de 8 a 10 mE/L) produce hipotonía que lleva al paro respiratorio e hiporeflexia. Dosis altas (15 a 20 mE/L) producen inhibición de la conducción cardiaca que lleva al paro cardiaco.

En el recién nacido expuesto en forma antenatal, se ha descrito disminución de la peristalsis e hipotonía; estos efectos son dosis dependiente y traducen sobredosis en la madre.

Una ventaja adicional del MgSO₄ ha sido sugerida recientemente. Dos estudios han señalado que el riesgo de parálisis cerebral y de hemorragia intracraneal en recién nacidos extremos es significativamente menor, y la sobrevivencia neonatal mayor cuando su madre recibió el medicamento anteparto. Contraindicaciones. Hipocalcemia, miastenia gravis y falla renal. (1, 17, 19, 20)

Una desventaja importante que ha limitado su aplicación clínica como agente tocolítico de primera línea ha sido la dificultad de mantener la inhibición por vía oral una vez que la amenaza de parto pretérmino remitió. Actualmente no existen preparados comerciales que ofrezcan una alternativa terapéutica, sin embargo, algunos estudios recientes han sugerido el empleo de calcio antagonistas como el nifedipino en el tratamiento de mantenimiento posterior al uso del sulfato de magnesio como tratamiento del parto pretérmino.(27)

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

La Nifedipina, un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínicos, es un relajante del músculo liso empleado principalmente como un agente vasodilatador en el tratamiento de la hipertensión. El efecto relajante sobre el músculo liso podría ser logrado por bloqueo del flujo de calcio extracelular dentro de la célula miométrial. El primer reporte de la eficacia tocolítica data desde 1980. El régimen Papatsonis et al., presentó una dosis de impregnación de Nifedipino de 10 mg, hasta 40 mg en una hora, seguido por una dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg en tabletas de liberación prolongada por día. (24, 17)

Los esquemas descritos para la administración de la Nifedipina en el tratamiento de trabajo de parto pretérmino son los siguientes:

1. Dosis de ataque la administración de 5 a 20 miligramos sublingual cada 20 minutos hasta 40 miligramos y continuar con la administración por vía oral de 10 a 20 miligramos cada 6, 8 o 12 horas por no más de tres días. (15)
2. Otro esquema de tratamiento descrito incluye la administración de 10 a 20 miligramos de Nifedipino cada 4, 6, 8 o 12 horas por no más de tres días. (5,14,)

Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión y taquicardia compensadora, así como cefalea, vértigo, náusea y bochornos. La principal reserva sobre su uso proviene de sus efectos sobre la perfusión placentaria. (5,19)

En un estudio realizado por Sayin et al, 2004, acerca de la terapia con nifedipino en la amenaza de parto pretérmino, se llegan a reflejar sus beneficios como reductor de las resistencias vasculares que incrementa la sangre en el producto. Aunque no comprobaron que el uso de este postergue el embarazo más de una semana, pero si por lo menos 48 horas para instaurar el tratamiento con esteroides. (28)

Aunque se trata de agentes capaces de disminuir la presión arterial significativamente en embarazadas hipertensas, en las normotensas no se observa este efecto por lo que se pueden administrar dosis relativamente altas sin inducir hipotensión.

Diversos ensayos controlados indican que los calcioantagonistas pueden mostrar una eficacia semejante a los de los agonistas beta₂ adrenérgicos, pero podrían ser mejor tolerados, especialmente desde el punto de vista cardiaco. (19)

INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

En 1971 Van et al, descubrieron que la aspirina era capaz de inhibir las síntesis de las prostaglandinas. Desde entonces han aparecido en la literatura infinidad de datos acerca de una inhibición de las síntesis de las prostaglandinas por parte de las sustancias antiinflamatorias no esteroideas. El efecto se consigue mediante la inhibición de unas de las

enzimas involucradas en las síntesis de las prostaglandinas: la ciclooxigenasa. Por ello estas sustancias inhiben la formación no tan solo de PGE₂ y PGF₂ alfa, sino incluso de sus intermediarios PGG₂, PGH₂, tromboxanoA₂ y prostaciclina.

El primer estudio clínico del tratamiento de la amenaza de parto prematuro con indometacina fue publicado en 1974, por Zucquerman, con resultados obtenidos de manera no controlada sobre la base de 50 pacientes con cuadro de amenaza de parto prematuro. (20)

El protocolo de uso de inhibidores de síntesis de prostaglandinas (Indometacina), como primera alternativa corresponde a la administración de 100 mg por vía rectal cada 12 horas por tres días y como segunda opción la administración de dosis única por vía rectal de 100 miligramos de indometacina, continuando con la administración por vía oral de grajeas de 25 miligramos cada seis horas por tres días. (5, 14, 15, 16)

Sus efectos potenciales sobre la hemodinamia fetal y neonatal, además de la disminución de la diuresis fetal, han limitado su uso clínico. El principal efecto adverso de este medicamento es el cierre precoz del ductus arterioso y predisponer al neonato a hipertensión pulmonar. El efecto se revierte al suspender el fármaco.

Puede producir oligohidramnios debido a disminución del flujo renal fetal. De hecho, este efecto es utilizado con fines terapéuticos en casos seleccionados de polihidramnios.

Los efectos adversos maternos son mínimos y se relacionan con intolerancia gástrica a la ingesta oral. A diferencia de otros inhibidores de las síntesis de prostaglandinas, la indometacina no afecta significativamente la función plaquetaria. (17)

ANTAGONISTA DE LA OXITOCINA

El Atosibán es un péptido sintético que inhibe de manera competitiva a los receptores de la oxitocina. Se une a sus receptores en el miometrio y la decidua, previniendo el aumento de calcio intracelular libre.

Los efectos colaterales maternos que se han observado son hipersensibilidad y reacción en el sitio de inyección. No se han observado efectos cardiovasculares.

El Atosibán cruza la placenta, no causa alteraciones cardiovasculares ni en el equilibrio ácido base del feto, sin embargo, algunos estudios han relacionado su empleo con muerte fetal o neonatal. No existen contraindicaciones conocidas.

Se administra vía intravenosa mediante un bolo de 6.75 mg seguido de una infusión de 300 microgramos por minuto hasta por 45 horas. (17)

PROGESTERONA

En mujeres en quienes han tenido un parto prematuro el riesgo de presentar esta entidad en gestaciones subsecuentes se ve muy incrementado. El resultado de varios estudios pequeños han sugerido que el 17 alfa-hidroxiprogesterona caproato (17P) reduciría este riesgo. (17, 29, 30)

CONTRAINDICACIONES MATERNAS Y FETALES:

Existen contraindicaciones absolutas para realizar tocólisis como son la hemorragia uterina, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo descontrolada, Diabetes mellitus u otra endocrinopatía descompensada, evidencia de sufrimiento fetal y Corioamnioitis. (5)

PRONOSTICO:

El pronóstico de las pacientes dependerá del índice tocolítico a su ingreso y de la progresión o mantenimiento de este, que dependerá de el éxito o el fracaso de la tocólisis, así como la patología de fondo que se le agregue; se considerara entonces como:

- Tocólisis exitosa: Es abatir la contractilidad uterina a menos de 3 contracciones por hora. (16)
- Fracaso Terapéutico o Tocólisis Fallida:
 - Aunque, en general, no existe un consenso validado en la bibliografía, se acepta administrar, durante un máximo de 8 horas, la uteroinhibición parenteral. Se considera fracaso del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino cuando hay avances en el borramiento y dilatación encontrados en la evaluación inicial de la paciente o si hay membranas en reloj de arena. (5)
 - En la experiencia del Instituto Nacional de Perinatología se considera que si al cabo de 8 horas no se ha logrado detener la contractilidad, debe darse por fallido el procedimiento y prepararse para la atención del parto. Pero es aceptable valorar la respuesta de otro tocolítico (máximo 2) horas después de este periodo de espera, siempre y cuando las condiciones perinatales lo permitan.(5, 16)

OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto tocolítico de la asociación de MgSO₄/Nifedipino y del Fenoterol en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

OBJETIVO ESPECIFICO

Comparar los principales efectos adversos del tratamiento tocolítico con MgSO₄/Nifedipino y del fenoterol en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

HIPOTESIS

El tratamiento con MgSO₄/Nifedipino se relaciona con mejor efecto tocolítico que el Fenoterol en las pacientes con amenaza de parto pretérmino así como con menores efectos secundarios.

JUSTIFICACIÓN

El parto pretérmino constituye un problema grave por las complicaciones neonatales que pueden surgir, y que se presentan con mayor gravedad en productos menores a 28 semanas de gestación; además de producir un impacto importante en los recursos económicos, alterando la economía familiar e incrementando el gasto público.

Es necesario investigar esquemas terapéuticos tocolíticos eficaces con mínimos efectos adversos para ofrecer mejores pronósticos al neonato y a la madre, disminuyendo los gastos que se destinan al manejo intensivo de los recién nacidos prematuros y de sus complicaciones.

Existen múltiples opciones farmacológicas utilizadas como tocolíticos, su propósito terapéutico único es prolongar el embarazo un máximo de 48 a 72 horas, para contar con un espacio de tiempo en el cual se administra inductores de madurez pulmonar fetal. El primer agente aprobado por la FDA fue la ritodrina en 1980, en México no se cuenta con este fármaco. A partir de este año se han hecho múltiples investigaciones con la finalidad de obtener fármacos tocolíticos que difieren en su forma de acción y se aprecian efectos indeseados, recientemente la FDA aprobó al Atosibán (Tractocile) como un efectivo tocolítico y con pocos efectos adversos, sin embargo el costo de este fármaco lo convierte en poco accesible.

El MgSO₄ asociado con Nifedipino ha sido utilizado con buenos resultados como tratamiento tocolítico y puede ofrecer una alternativa eficaz y económica en comparación con el empleo de fenoterol.

El Fenoterol es el fármaco de primera elección en nuestro hospital, sin embargo no ha logrado modificar el número de ingresos por prematuridad al servicio de neonatología. De tal manera surgió la idea de implementar nuevos esquemas terapéuticos no empleados en nuestro hospital, pero si empleados en otras instituciones y resto del mundo como fármacos de primera línea en el tratamiento de Parto pretérmino, tal es la asociación de Sulfato de Magnesio y Nifedipino como esquema tocolítico.

Es así que mediante este estudio obtuvimos como aporte, la experiencia del efecto tocolítico y evaluación de los efectos adversos de la asociación del Sulfato de Magnesio y Nifedipino en nuestro hospital. Y así tener una alternativa eficaz en comparación con Fenoterol para el tratamiento de parto pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Ginecología y obstetricia de el Hospital General Dr. Miguel Silva, previa aprobación del protocolo por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, apegándose a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, el Código de Nuremberg, las Buenas Prácticas Clínicas y la Ley General de Salud. Así mismo se solicitó a los pacientes el consentimiento informado para participar en el estudio.

POBLACION

El estudio se realizó en 120 Pacientes embarazadas de 24 a 34 semanas que presentaron trabajo de parto pretérmino y que ingresaron a la Unidad de Tococirugía del Hospital general “Dr. Miguel Silva” SSA, en la ciudad de Morelia, Michoacán; previo consentimiento informado y por escrito de las pacientes y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Las pacientes fueron aleatorizadas a su ingreso a dos grupos de estudio integrados por 60 pacientes cada uno; El grupo 1 fue tratado con MgSO₄ más Nifedipino; El grupo 2 recibió el tratamiento estandarizado con fenoterol.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Fue un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y ciego simple.

Criterios de inclusión:

- Pacientes embarazadas con edad gestacional de 24 a 34 Semanas por fecha de última regla y/o Ultrasonido obstétrico.

- Pacientes embarazadas que presentaron contracciones uterinas percibidas por el examinador: 8 o más en 60 minutos, percibidas por la paciente como dolorosas y capaces de ocasionar modificaciones cervicales.
- Primigestas con dilatación de 4 centímetros o menos o borramiento cervical de 50 % o más.
- Multigestas con dilatación de 4 centímetros o menos, independientemente del borramiento cervical.
- Pacientes con o sin ruptura de membranas amnióticas.
- Paciente con presencia de producto (s) vivo(s).
- Paciente que otorgaron el consentimiento informado.
- Paciente con amenaza de parto pretérmino que no presentaron contraindicación o alergias a los medicamentos que se emplearan.
- Pacientes que no presentaron contraindicación obstétrica para la uteroinhibición.

Criterios de exclusión:

- Gestante con embarazo de 24 a 34 SDG, que curso con parto pretérmino y no deseo participar en el protocolo.
- Embarazadas de 24 a 34 semanas de gestación que presentaron menos de 8 contracciones uterinas en 60 minutos, no dolorosas y que no tengan modificaciones cervicales.
- Primigestas y Multigestas con embarazo de 24 a 34 semanas de gestación con parto pretérmino que presentaron 5 centímetros o más de dilatación cervical, independientemente del borramiento.
- Pacientes embarazadas con producto óbito.

- Pacientes que tenían alguna contraindicación o alergia a algunos de los medicamentos empleados.
- Pacientes que tenían contraindicación obstétrica para la uteroinhibición.
- Pacientes que presentaron cifras tensiionales menores a 90/50 mmHg.

Criterios de eliminación:

- Que el producto haya presentado sufrimiento fetal agudo durante la realización del estudio.
- Que la paciente haya presentado cuadro de hemorragia obstétrica que haya motivado la suspensión del tratamiento.
- Que la paciente no haya completado los estudios de laboratorio y ultrasonido obstétrico requeridos durante el tratamiento.
- Pacientes que revoque el consentimiento informado durante el tratamiento.
- Pacientes que no concluya el seguimiento contemplado durante el estudio.

Procedimiento:

Todas las pacientes que acudieron al servicio de urgencias obstétricas y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio fueron aleatorizadas a uno de los dos grupos de estudio.

A todas las pacientes a su ingreso, se les realizó los estudios básicos para el Manejo Clínico de la amenaza de parto pretérmino que incluyeron:

- Documentar la edad gestacional, y la contractilidad uterina anormal por método clínico mediante la palpación se cuantificó la frecuencia y duración de las contracciones. Las modificaciones cervicales se evaluaron a través del tacto vaginal y especuloscopia, y se estableció una calificación en base al índice tocolítico de

Gruber Baumgarten que permitió fijar un pronóstico (tabla 3, 4). Así mismo se precisó el estado de las membranas ovulares.

- Las pacientes con la contractilidad mencionada o mayor y modificaciones cervicales que no rebasen los 4 cm de dilatación, fueron candidatas al programa de uteroinhibición bajo el esquema siguiente:
 - Reposo absoluto en decúbito lateral izquierdo.
 - Carga intravenosa de 300 ml, de solución glucosada al 5%.
 - Registro de signos vitales (incluye peso) frecuencia cardiaca materna y fetal.
 - Se realizó BH, Examen general de orina, cultivo de exudado cérvico-vaginal.
 - Electrocardiograma ante cualquier sospecha de patología cardiovascular.
 - En el servicio de urgencias se eligió de forma aleatorizada el esquema tocolítico a utilizar, y en la unidad de Tococirugía un segundo observador que permaneció cegado, debido a que desconocía el tratamiento establecido en urgencias, se encargó de valorar las variables a estudiar.
 - Una vez que cedieron las contracciones, se ingresó a la paciente a sala de hospitalización en donde continuó con tratamiento vía oral.

Todas las pacientes recibieron inductores de madurez pulmonar fetal con Betametasona con 12 mg intramusculares cada 24 horas en dos dosis.

Antibioticoterapia profiláctica a base de Ceftriaxona 1 gramo intravenoso cada 12 horas por 3 días, continuando tratamiento ambulatorio 1 gramo intramuscular por día por 4 días.

El tipo de antibiótico designado, es en base a lo instituido por el Comité de infecciones nosocomiales del Hospital Dr. Miguel Silva, en caso de la presencia de

Infecciones de vías urinarias, así como en base a la literatura de probable presencia de infección intraamniótica como desencadenante de parto pretérmino; el espectro de este antibiótico cubre los gérmenes causales de la misma.

Grupo 1

El tratamiento instaurado al grupo de mujeres gestantes asignadas a tocólisis con MgSO₄/Nifedipino consistió:

En instaurar la dosis de impregnación en el servicio de urgencias que correspondió a 4 gr de MgSO₄ iv, diluido en 250 cc solución glucosada al 5% a infundir en 30 minutos, seguido a esto se instauró una infusión continua intravenosa de 10 gr de MgSO₄ en 900 cc de solución glucosada al 5 % a dosis de 1 – 2 grs por hora según fue necesario, como dosis de mantenimiento. Una vez que cesaron las contracciones uterinas, se mantuvo la dosis mínima efectiva durante 8 horas y aproximadamente 30 minutos antes que terminara la solución se inicio con Nifedipino capsulas de 10 mg v.o cada 6 horas por un máximo de tres días.

Las soluciones utilizadas permanecieron cubiertas, con la finalidad que el segundo observador desconociera la sustancia utilizada. Así mismo este desconocía el medicamento utilizado por vía oral.

Grupo 2

El tratamiento instaurado al grupo de mujeres asignadas a tocólisis con fenoterol consistió:

En instaurar infusión continua intravenosa de fenoterol el cual se preparo añadiendo 2 ámpulas (5 mg) de fenoterol en 990 cc de solución glucosada al 5%.

La infusión se administró según el esquema siguiente: 20 gotas = 60 microgotas = 1 mcg, 40 gotas = 120 microgotas = 2 mcg, 60 gotas = 180 microgotas = 3 mcg y 80 gotas = 240 microgotas = 4 mcg.

La Dosis inicial fue de 1 mcg/minuto y se aumento a una frecuencia de 1 mcg/min, cada 15 min (la dosis máxima fue de 4 mcg/min) hasta que cesaron las contracciones uterinas (menos de 3 contracciones en 60 minutos) o aparecieron los efectos adversos (sobre todo taquicardia mayor de 120 latidos por min). Una vez que cesaron las contracciones uterinas, se mantuvo la dosis efectiva durante 8 horas ; aproximadamente 30 minutos antes que terminara la solución se inicio con fenoterol 5 mg v.o c/8 hs por un máximo de tres días.

Al igual que el grupo 1, las soluciones permanecieron cubiertas con la finalidad que el segundo observador desconociera la terapia tocolítica utilizada.

Una vez instaurado el tratamiento tocolítico intravenoso se hizo un seguimiento cada 30 minutos de las constantes (actividad uterina, frecuencia cardiaca materna, frecuencia cardiaca fetal, tensión arterial, frecuencia respiratoria, diuresis y reflejo patelar) en la primera hora.

Posteriormente se continuo con el monitoreo de las constantes en forma horaria durante las primeras 8 horas en la unidad de tococirugía; transcurrido este tiempo la paciente ingreso al servicio de hospitalización en donde permaneció por lo menos 48 horas. Las primeras 8 horas en el servicio de hospitalización se continuo la evaluación de la actividad uterina, frecuencia cardiaca materna, frecuencia cardiaca fetal y tensión arterial) cada 4 hrs, y en las 40 horas restantes se monitorizo cada 8 horas.

Las variables dilatación cervical y borramiento cervical fueron valoradas en una segunda ocasión a las 4 horas de su ingreso lo que nos permitió corroborar que las

modificaciones cervicales se hayan mantenido o continuarán evolucionando, con la finalidad de dar oportunidad de modificar tratamiento o continuar con el establecido.

Los efectos adversos tales como hipotensión, cefalea, rubicundez, disnea, parestesias, vomito, nauseas, vértigo, palpitaciones y otras, se evaluaron con interrogatorio directo, a las 4, 24 y 48 horas de haber instaurado tratamiento.

Una vez terminado el manejo de a tocólisis se continuó con el manejo establecido por el servicio.

VARIABLES DE ESTUDIO

PRIMARIAS

- Actividad uterina.
- Dilatación.
- Borramiento.

SECUNDARIAS

Efectos secundarios

- Taquicardia Materna
- Taquicardia fetal.
- Hipotensión materna.
- Rubicundez
- Disnea.
- Parestesias
- Cefalea
- Vomito

- Nauseas
- Vértigo
- Palpitaciones.
- Otras (lo que se presente ej. ansiedad)

Parto antes de las 48 horas de instaurado el tratamiento tocolítico.

Somatometría del recién nacido:

- Peso:
- Talla

Valoración de Apgar a los 5 minutos.

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

- Edad.
- Peso.
- Talla.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue mediante estadística descriptiva: Medidas de tendencia central: Promedio y Medidas de dispersión Desviación estándar y porcentajes.

Estadística inferencial para las variables continuas: t de Student y para las categóricas U de Mann W, y para calcular proporciones X². Tomando como significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 120 pacientes que ingresaron al servicio de tococirugía del Hospital General Dr. Miguel Silva por trabajo de parto pretérmino, del 01 de octubre del 2008 al 31 de enero del 2009; fueron aleatorizadas en 2 grupos (Grupo 1 = MgSO₄ más nifedipino, y Grupo 2 = fenoterol).

Las características basales de las 120 pacientes se muestran en la tabla 1 y 2; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. Características basales de las pacientes

	GRUPO I (MgSO₄ / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
EDAD (a)	22.8 ± 6.8	24.1 ± 7.1	0.249
SEMANAS DE GESTACION	30 ± 2.2	29.9 ± 2.2	.836
24 – 26 SDG	7 (11.7)	4 (6.7)	0.34
27 – 29 SDG	17 (28.3)	24 (40)	0.17
30 – 32 SDG	31 (51.6)	27 (41.6)	0.46
33 – 34 SDG	5 (8.4)	5 (8.3)	1
EMB. UNICO	54 (90)	56 (93.4)	0.50
EMB. GEMELAR	6 (10)	4 (6.6)	0.50
PESO	64.7 ± 9.1	64.1 ± 3.1	0.692
TALLA	153.3 ± 20.2	155.5 ± 3.5	0.396
IMC	26.6 ± 3.3	26.5 ± 2.9	0.878
GESTA PARA	2.3 ± 1.8	2.5 ± 1.9	0.519
ABORTOS	0.7 ± 1.5	0.8 ± 1.5	0.677
CESAREA	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.486
	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.878

Al revisar los antecedentes de patologías previas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los factores de riesgo para el desarrollo de trabajo de parto pretérmino, (ver tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes de Patología previas que predisponen APP

ANTECEDENTES	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60 (%)	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P (X ²)
IVU	31 (51.6)	37 (61.6)	0.26
APP	16 (26.6)	9 (15)	0.1
VAGINOSIS	27 (45)	28 (46.6)	0.85

MEDICIONES CLÍNICAS

Las mediciones de las constantes vitales maternas, frecuencia cardiaca fetal, actividad uterina y modificaciones cervicales se realizaron a su ingreso (ver la tabla 3) y posteriormente, exceptuando las modificaciones cervicales de forma horaria durante las primeras 8 horas, y seguido a esto a las 12, 16, 24, 32, 40, 48 y 56 horas que se muestran en las tablas 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

Tabla 3. Mediciones Clínicas basales.

	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
DILATACION	1.8±0.9	1.9±0.9	0.553
BORRAMIENTO	51.7±15.5	54.8±12.6	0.225
AU	3.6±0.6	3.2±0.6	0.001
TAS	110±8.6	110.8±8.4	0.595
TAD	72.7±7	71.3±8.3	0.347
FCM	81.7±6.1	82.3±7.1	0.596
FCF	145.1±6.8	145.6±7.4	0.731
FR	18.9±2.4	19.5±2.3	0.208

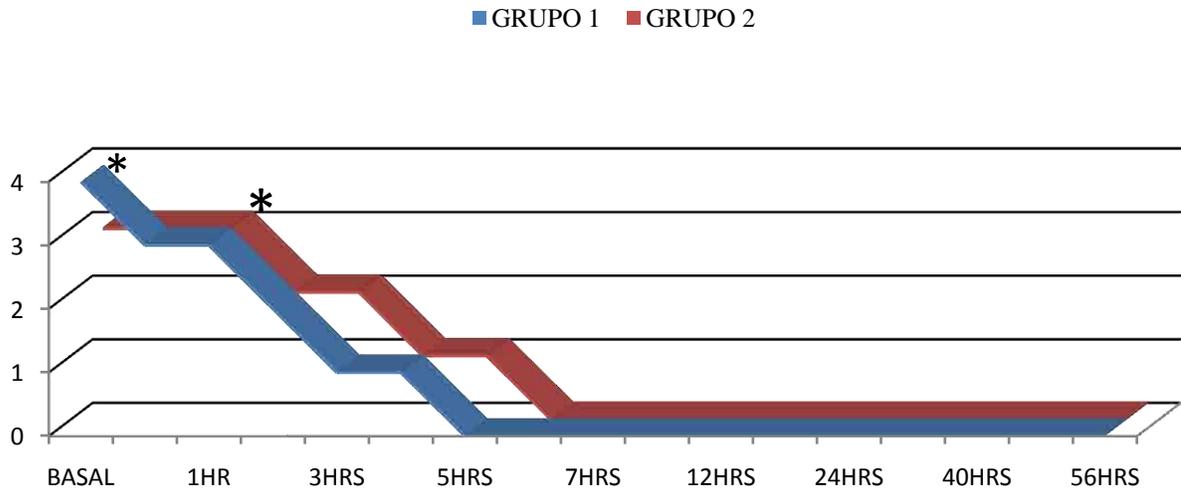
AU: Actividad uterina. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. FCM: Frecuencia cardiaca Materna.
FR: Frecuencia respiratoria.

Con respecto a la Actividad uterina entre ambos grupos, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la valoración basal (3.6 ± 0.6 vs 3.2 ± 0.6 , $p= 0.001$, en los grupos 1 y 2 respectivamente) y a las 2 horas (1.9 ± 1.3 vs 2.3 ± 0.9 , $p= 0.044$, en los grupos 1 y 2 respectivamente), estos resultados se presentan en la tabla 4. En la Figura 1, se observa una tendencia a la disminución de la actividad uterina entre ambos grupos, presentándose la quiescencia uterina en el grupo 1 a las 5 horas de iniciado el tratamiento, mientras que en el grupo 2 a las 7 horas.

Tabla 4. Modificaciones de la actividad uterina.

ACTIVIDAD UTERINA	GRUPO 1 (MgSO ₄ / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
BASAL	3.6±0.6	3.2±0.6	0.001
30 MINUTOS	3.1±1	3.1±0.6	NS
1 HORA	2.7±1.1	2.9±0.7	NS
2 HORAS	1.9±1.3	2.3±0.9	0.044
3 HORAS	1.5±1.3	1.7±1.1	NS
4 HORAS	1±1.3	1.1±1.2	NS
5 HORAS	0.5±1	0.7±1	NS
6 HORAS	0.3±0.6	0.6±0.6	NS
7 HORAS	0.1±0.3	0.5±0.6	NS
8 HORAS	0.1±0.2	2±0.6	NS
12 HORAS	0.1±0.3	0.1±0.5	NS
16 HORAS	0.1±0.4	0.1±0.4	NS
24 HORAS	0.1±0.5	0±0	NS
32 HORAS	0.0±0.2	0±0	NS
40 HORAS	0±0	0±0	NS
48 HORAS	0±0	0±0	NS
56 HORAS	0±0	0±0	NS

Figura 1. Disminución de la actividad uterina entre ambos grupos.



* Basal $p < 0.001$

* 2 HRS $p < 0.044$

La valoración del índice tocolítico en ambos grupos a las 0 y 8 horas, no demostró diferencia estadísticamente significativa (tabla 5). La frecuencia cardiaca materna fue significativamente mayor en el grupo 2 a las 8 horas llegando hasta parámetros de 107 latidos por minuto (69.2 ± 29.9 vs 81.3 ± 26 , $p = 0.020$, en los grupos 1 y 2 respectivamente), a las 32 horas (68.4 ± 31.2 vs 73.4 ± 31.7 , $p = 0.0058$, en los grupos 1 y dos respectivamente) y a las 40 horas (68 ± 31.3 vs 73.2 ± 31.6 , $p = 0.0072$, en los grupos 1 y 2 respectivamente).

Tabla 5. Índice tocolítico

	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
INDICE TOCOLITICO	4.7±1.4	4.7±1.5	0.799
DILATACION			
BASAL	1.8±0.9	1.9±0.9	0.553
8 HORAS	1.7±1.1	2±1.5	0.258
BORRAMIENTO			
BASAL	51.7±15.5	54.8±12.6	0.225
8 HORAS	52.7±25.2	55.8±20.9	0.450

Tabla 6. Cambios en la Frecuencia cardiaca Materna

FRECUENCIA CARDIACA MATERNA	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
BASAL	81.7±6.1	82.3±7.1	0.596
8 HORAS	69.2±29.9	81.3±26	0.020
12 HORAS	71.7±31	75.4±29.9	0.527
16 HORAS	70.6±30.5	74.4±30.4	0.104
24 HORAS	71.9±32.2	73.9±32.4	0.220
32 HORAS	68.4±31.2	73.4±31.7	0.005
40 HORAS	68±31.3	73.2±31.6	0.007
48 HORAS	69.1±31.5	72.4±31.4	0.135
56 HORAS	69.4±31.8	72.2±31.1	0.282

Con respecto a las mediciones de la frecuencia cardiaca fetal (FCF), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos a las 12 horas de iniciado el tratamiento tocolítico, siendo significativamente mayor en el grupo 2, alcanzando cifras en la frecuencia cardiaca fetal hasta de 181 latidos por minuto (122.2±52.2 vs 132.4±48.8, p= 0.001, en los grupos 1 y 2 respectivamente) que se demuestran en la tabla 7. En la valoración de la frecuencia respiratoria materna no se encontró diferencia estadísticamente significativa (tabla 8).

Tabla 7. Cambios en la Frecuencia Cardiaca Fetal

FRECUENCIA CARDIACA FETAL	GRUPO 1 (MgSO ₄ / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
BASAL	145.1±6.8	145.6±7.4	0.731
8 HORAS	121.8±51.5	137.2±42.4	0.077
12 HORAS	122.2±52.2	132.4±48.8	0.001
16 HORAS	123.4±52.3	127.8±50.9	0.182
24 HORAS	123.5±52.5	125.4±53.3	0.227
32 HORAS	119.9±56.4	124.9±52.8	0.694
40 HORAS	121.1±54.7	124.6±53.1	0.486
48 HORAS	122.2±55.1	122.9±53.4	0.374
56 HORAS	122.6±55.3	126±53.5	0.469

Tabla 8. Cambios en la Frecuencia Respiratoria

FRECUENCIA RESPIRATORIA	GRUPO 1 (MgSO ₄ / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
BASAL	18.9±2.4	19.5±2.3	0.208
8 HORAS	16.9±7.4	18.7±6.2	0.156
12 HORAS	16.3±7	17.6±6.7	0.065
16 HORAS	16.6±7.3	17.3±7.2	0.432
24 HORAS	17±7.6	17±7.4	0.909
32 HORAS	16±7.4	16.7±7.3	0.191
40 HORAS	16±7.4	16.4±7.2	0.864
48 HORAS	16.4±7.7	17±7.6	0.661
56 HORAS	15.8±7.4	16.6±7.1	0.203

En las modificaciones de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas se apreció diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. La medición de la presión arterial sistólica hecha a las 8 hs fue significativamente menor en el grupo tratado con la asociación de MgSO₄/Nifedipino (96±41 vs 99.2±30.8, p= 0.00287, en los grupos 1 y 2 respectivamente), a las 12 hs fue significativamente menor en el grupo tratado con fenoterol (95.3±40.3 vs 94.7±35.1, p= 0.00081, en los grupos 1 y 2 respectivamente), a las

16 hs fue significativamente menor en el grupo 2 (92.3 ± 39.3 vs 94.7 ± 35.1 , $p= 0.031$, en los grupos 1 y 2 respectivamente) y a las 40 hs también fue significativamente menor en el grupo tratado con fenoterol (89.5 ± 40.5 vs 88.5 ± 37.7 , $p= 0.017$, en los grupos 1 y 2 respectivamente) ver tablas 9, 10, 11 y Fig. 2.

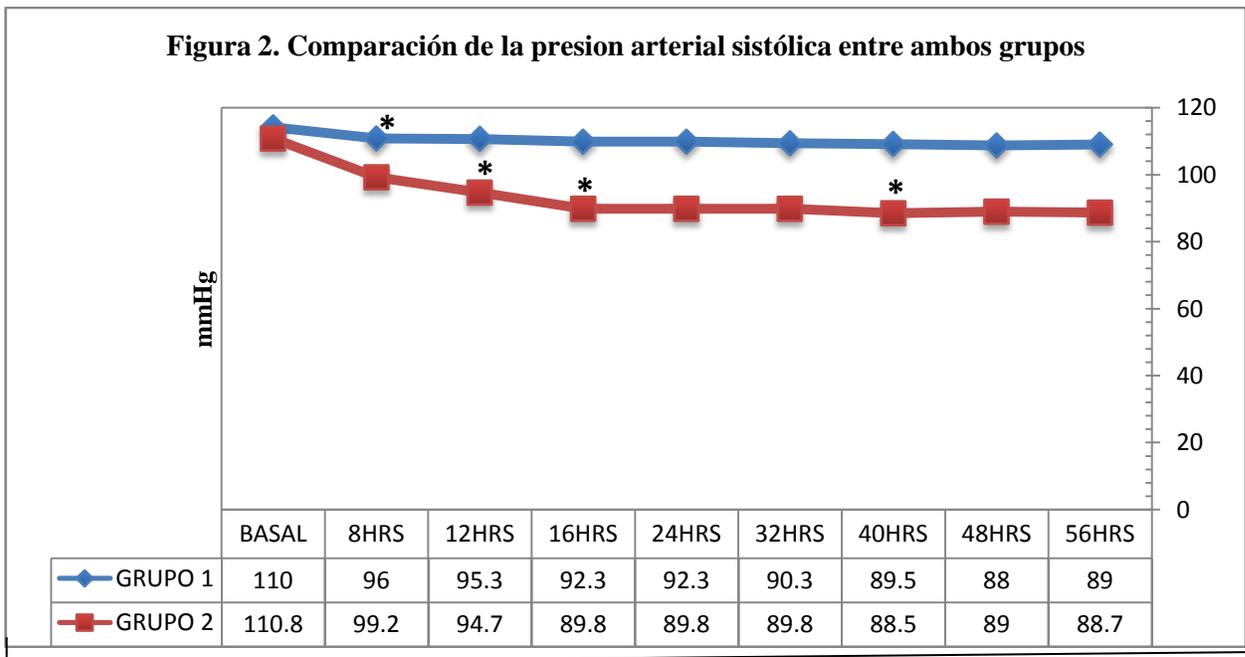
Tabla 9. Modificaciones en la Tensión arterial sistólica

TENSION ARTERIAL SISTOLICA	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
BASAL	110±8.6	110.8±8.4	NS
8 HORAS	96±41	99.2±30.8	0.00287
12 HORAS	95.3±40.6	94.7±35.1	0.00081
16 HORAS	92.3±39.3	89.8±37.8	0.03192
24 HORAS	92.3±39.5	89.8±38.3	NS
32 HORAS	90.3±40.9	89.8±38.5	NS
40 HORAS	89.5±40.5	88.5±37.7	0.01737
48 HORAS	88±40	89±37.8	NS
56 HORAS	89±40.3	88.7±37.8	NS

En este estudio se observaron diferencias significativas en la presión arterial sistólica en las mediciones realizada a las 8, 12, 16 y 40 horas, representadas por disminución de la tensión arterial en relación a la basal. A las 8 hs de -14 vs -11.8 mmHg, para grupo 1 y 2; a las 12 horas, una disminución de -14.7 vs -16.1 mmHg, para grupo 1 y 2; a las 16 horas una disminución de la presión arterial sistólica de -17.7 vs -21 mmHg y en la medición de la presión arterial sistólica a las 40 horas una diferencia de -20.5 vs -22.3 mmHg, (tabla 10 y fig. 2).

Tabla 10. Diferencia de la presión arterial sistólica con respecto a la basal.

TENSION ARTERIAL SISTOLICA	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60 mmHg	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60 mmHg	P
BASAL	110±8.6	110.8±8.4	NS
8 HORAS	-14.7	-11.8	0.00287
12 HORAS	-14.7	-16.1	0.00081
16 HORAS	-17.7	-21	0.03192
24 HORAS	-17.7	-20.2	NS
32 HORAS	-19.7	-21	NS
40 HORAS	-20.5	-22.3	0.01737
48 HORAS	-22	-21	NS
56 HORAS	-21	-22.1	NS



***8 hs: p= 0.0028; *12 hs p= 0.0008; *16 hs p= 0.0319; *40 hs p= 0.0173**

Con respecto a la presión arterial diastólica se encontró diferencia estadísticamente significativa menor en el grupo tratado con fenoterol, solamente en la determinación realizada a las 32 horas de haber iniciado el tratamiento tocolítico (58.5 ± 26.9 vs 56.3 ± 24.6 , $p = 0.007$, en los grupos 1 y 2, respectivamente). En el grupo 1 se presentó un descenso de -14.2 mmHg y en el grupo 2 de -15 mmHg (tabla 11).

Tabla 11. Modificaciones en la presión arterial diastólica

TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
BASAL	72.7±7	71.3±8.3	NS
8 HORAS	60.8±26	64.8±20.5	NS
12 HORAS	58.7±25.5	59±22.4	NS
16 HORAS	61.3±26.6	60.5±24.8	NS
24 HORAS	58.5±25.3	56.3±24.7	NS
32 HORAS	58.5±26.9	56.3±24.6	0.007
40 HORAS	60±27.6	58.8±25.8	NS
48 HORAS	56.8±26.2	56.2±24.3	NS
56 HORAS	58.3±26.7	57.8±25.2	NS

Los valores de laboratorios basales de ambos grupos se muestran en la tabla 12, en la que solo se aprecia diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos en el valor de Creatinina siendo el valor de $p = 0.049$. Se observó la presencia de infección de vías urinarias en el momento de ingreso al estudio a 38.3% y 33.3%, para los grupos 1 y 2, respectivamente.

Se apreció el desarrollo de algún patógeno en el cultivo de secreciones vaginales en un 66.6% (n=40) del grupo 1, y un 70% (n=42) en el grupo 2, los patógenos aislados fueron, Cándida, Tricomona, Germen causante de vaginosis bacteriana y presencia de vaginitis inespecíficas en un 16.6% (n=10) para el grupo 1 y 26.6% (n=16) para el grupo 2, (tabla 13).

Tabla 12. Resultados de Laboratorio Basales de los 2 grupos

	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
HEMOGLOBINA	11.8 ± 1.5	11.5 ± 1.4	NS
HEMATOCRITO	35.1 ± 4.3	34 ± 4.8	NS
LEUCOCITOS	11.4 ± 2.7	11.2 ± 2.5	NS
BANDAS	0.9 ± 1.7	0.5 ± 1	NS
EGO			
PH	6.2 ± 0.7	6.1 ± 0.8	NS
LEUCOCITURIA	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.5	NS
BACTERIURIA	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.5	NS
NITRITOS	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	NS
GLUCOSA	90.8 ± 25.4	84.1 ± 24.4	NS
UREA	17 ± 5.3	17 ± 4	NS
CREATININA	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	.049

**Tabla 13.
Resultado de Patógenos aislados en el cultivo de secreciones vaginales**

CULTIVO DE SECRECIONES VAGINALES	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60
ANORMAL	40 (66.6 %)	42 (70%)
NORMAL	20 (33.3)	18 (30)
VAGINOSIS BACTERIANA	13 (21.6)	11 (18.3)
CANDIDA	15 (25)	13 (21.6)
TRICOMONA	2 (3.3)	2 (3.3)
VAGINITIS INESPECIFICA	10 (16.6)	16 (26.6)

La evaluación de las reacciones secundarias de acuerdo al esquema terapéutico elegido para cada grupo se muestra en la tabla 14. Se encontraron diferencias estadísticamente significativamente mayores en la evaluación comparativa de los efectos adversos relacionados con parestesias y palpitations, en favor del grupo 2, y cefalea en el grupo 1, (p= 0.002, 0.0005 y 0.018, respectivamente).

Tabla 14. Efectos Adversos

EFFECTOS ADVERSOS	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60 (%)	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60 (%)	P
DISNEA	11 (18.3)	15 (25)	0.37
PARESTESIAS	15 (25)	31 (51.6)	0.002
CEFALEA	20 (33.3)	9 (15)	0.018
NAUSEAS	5 (8.3)	2 (3.2)	0.24
VERTIGO	3 (5)	5 (8.3)	0.46
PALPITACIONES	21 (35)	40 (66.6)	0.0005
RUBICUNDEZ	8 (13.3)	6 (10)	0.56
HIPOTENSION	1 (1.6)	2 (3.2)	0.55

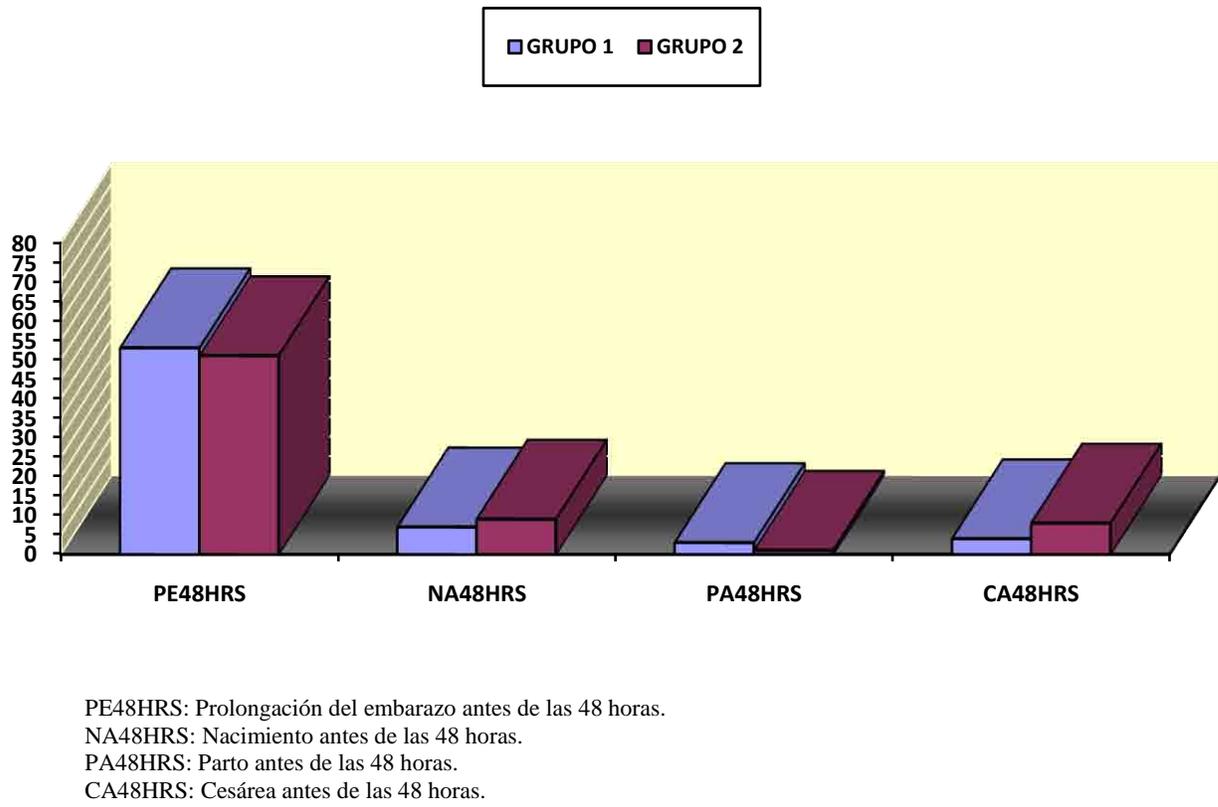
Las pacientes que presentaron como efecto adverso a las palpitaciones, fueron en el grupo 1 en 35% (n=21) y en 66% (n=40) para el grupo 2. La cefalea se presentó en el grupo 1 en 33.3% (n=20) y en 15% (n=9) para el grupo 2. Las parestesias se observaron en 25% (n=15) en el grupo 1 y en 51.6% (n=31) para el grupo 2. La disnea se presentó en 18.3% (n=11) y en 25% (n=15) para el grupo 2.

Con respecto al efecto tocolítico en términos de prolongación del embarazo por lo menos a 48 horas para lograr la inducción de madurez pulmonar fetal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 15).

Tabla 15. Prolongación del embarazo a 48 horas

	GRUPO I (MgSO4 / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
PROLONGACION DEL EMBARAZO 48 HORAS	53	51	0.59
NACIMIENTO ANTES DE 48 HORAS	7	9	0.59
PARTO	3	1	0.30
CESAREA	4	8	0.22

Figura 4. Prolongación del embarazo a 48 horas.



Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la efectividad tocolítica o suspensión de los medicamentos por eventos adversos (tabla 14).

Tabla 14. Efecto tocolítico

	GRUPO I (MgSO ₄ / Nifedipino) n = 8	GRUPO 2 (Fenoterol) n = 10	P
FTEA	0	1	0.15
FTTF	7	8	0.15
FNTFM	0	0	0
FNTFF	1	1	1

FTEA: Falla terapéutica por efecto adverso.
 FTTF: Falla terapéutica por tocolisis fallida.
 FNTFM: Falla no terapéutica por factor materno.
 FNTFF: Falla no terapéutica por factor fetal.

Los valores somatométricos de la talla y peso del recién nacido, así como la valoración del Apgar a los 5 minutos no fueron estadísticamente significativo entre ambos grupos de estudio.

Tabla 14. Características del RN

SOMATOMETRIA	GRUPO I (MgSO₄ / Nifedipino) n =60	GRUPO 2 (Fenoterol) n =60	P
PESO	1755	1575	0.39
TALLA	39.28	39.4	0.82
APGAR (5 minutos)	7	8	0.60

DISCUSIÓN

El presente estudio, fue diseñado para comparar el efecto tocolítico de la combinación de Sulfato de magnesio y Nifedipino versus Fenoterol, así como la valoración de los efectos adversos de cada esquema terapéutico.

Los resultados no muestran diferencias significativas en su efecto tocolítico entre el uso de la combinación de Sulfato de magnesio y nifedipino versus fenoterol. La prolongación del embarazo por lo menos a 48 horas para lograr la inducción de madurez pulmonar fetal y hacer los preparativos para la atención del recién nacido prematuro fue semejante en ambos grupos.

Con respecto a la actividad uterina se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la valoración basal a favor del grupo uno y a las 2 horas a favor del grupo 2. Es probable que esta diferencia pueda ser atribuida al tamaño de la muestra, sin embargo desde el punto de vista biológico la diferencia observada no representa importancia clínica. El criterio mínimo para establecer el diagnóstico de trabajo de parto pretérmino es de 3 contracciones en 10 minutos, el cual se cumple en ambos grupos. A las 5 horas de instaurado el tratamiento tocolítico se logró éxito terapéutico en el grupo 1, mientras que el grupo 2 se observó a la hora 7, sin embargo no se observó diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. Solamente se observó una tendencia a lograr el efecto tocolítico a más corto tiempo en el grupo tratado con sulfato de magnesio y nifedipino en comparación con fenoterol, hallazgo que hasta este momento no había sido descrito.

Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con lo descrito por C. Soguk y colaboradores, en un estudio realizado en un hospital de Ankara, Turquía en el 2004. En el

que comparan la efectividad del MgSO₄ con dos esquemas diferentes, el primero en el que no se instaura dosis de impregnación para la tocólisis solo la infusión continua de 2 gramos de MgSO₄ y el segundo con una dosis de impregnación de 4 gramos seguido de 2 gramos de MgSO₄ en infusión. En este estudio se demostró que el grupo tratado con la impregnación de MgSO₄ presento la abolición de la actividad uterina a las 4 horas de instaurado el tratamiento tocolítico (31). Mientras que Deirdre J. y colaboradores en el estudio realizado en Stanford en el centro médico universitario de Santa Clara, demostraron que la quiescencia uterina se presento a las 8 horas de instaurado el tratamiento tocolítico con MgSO₄.

En el presente trabajo se documento que el efecto tocolítico mediante el empleo del fenoterol se estableció clínicamente a las 7 horas, hecho que no se encontró documentado en los artículos revisados. El efecto tocolítico con fenoterol se logro dos horas más tarde que en el grupo tratado con MgSO₄ y nifedipino. Sin embargo este hecho no resulto significativo pero tiene importancia clínica.

Los cambios observados en las cifras tensionales, la presión arterial sistólica en el grupo 1, presento un descenso significativo a las 8 horas de iniciado el tratamiento tocolítico. El efecto hipotensor del fenoterol se presenta de manera significativa después de 12 horas y se mantiene hasta las 40 horas. En el grupo tratado con fenoterol el efecto adverso debido a hipotensión amerito la suspensión en un solo caso lo cual no mostro diferencia significativa en comparación con el grupo tratado con MgSO₄/Nifedipino. En este grupo no hubo ninguna suspensión debida a este efecto adverso, ni a ningún otro. Estos datos sugieren que el MgSO₄ asociado a nifedipino posee un efecto tocolítico más temprano y asociado a menos efectos adversos de tipo hipotensivo. Los cambios

observados en la presión diastólica también fueron significativamente menores en el grupo tratado con fenoterol, pero solamente a las 32 horas de instaurado el tratamiento tocolítico.

Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con lo descrito Papatsonis y colaboradores en un estudio multicentrico en Amsterdam, en las que se comparaba los efectos hemodinámicos y metabólicos del uso de nifedipino aislado y ritodrina como tocolítico. En este estudio demostró que el nifedipino presentaba menos efectos en comparación con el betamimético ritodrina, al cual pertenece al fenoterol. (32) Así mismo en el estudio realizado por M. Zygmunt y colaboradores, realizado en Alemania; en el que se estudia la tolerabilidad del Sulfato de magnesio como tocolítico, se concluyó que el uso de este fármaco tiene menos efectos adversos hemodinámicos, y lo recomiendan como fármaco de primera línea agregando que al utilizar este fármaco se disminuyen los costos empleados por medicamentos. (33)

El efecto adverso de taquicardia materna fue significativamente mayor en el grupo tratado con fenoterol a las 8 horas, 32 y 40 horas en comparación con el grupo tratado con MgSO₄/Nifedipino. La taquicardia observada en ninguno de los grupos amerito la suspensión del tratamiento, dato contrario a lo observado por a lo observado por Jerry Chan y colaboradores, un estudio multicentrico realizado en el 2006 en donde comparan los efectos adversos entre los B₂ agonistas, B agonistas y el atosiban, en donde reportan hasta un 15% de suspensión del tratamiento con betamiméticos debido a este efecto adverso y reportaron la presencia de edema agudo pulmonar secundario a la taquicardia de 1:243 (3 casos en 731 mujeres tratadas. (22) Podemos concluir que los efectos cardiovasculares son más notorios en el grupo 2, tratado con betamiméticos que es el fenoterol.

La presencia de los eventos adversos tales como, parestesias, cefalea y palpitaciones fueron estadísticamente significativas mayores para ambos grupos, sin embargo esto no

motivo a suspender el tratamiento en ninguno de los dos grupos, debido a esto podemos observar la correlación con la baja incidencia de tocólisis fallida por evento adverso con una $p < 0.15$ no estadísticamente significativa. La cefalea fue el evento adverso más significativo en el grupo tratado con MgSO₄ y nifedipino, sin embargo no motivo la suspensión del tratamiento. El grupo tratado con fenoterol presento como principal evento adverso las palpitaciones, las cuales en asociación con las modificaciones en la frecuencia cardíaca materna pueden aumentar la probabilidad de suspensión n el tratamiento. El segundo evento adverso más frecuente en este grupo fue la presencia de parestesias, las cuales también fueron significativamente mayores. En un metaanálisis publicado en 2007, en el que se estudian 4 tocolíticos diferentes (indometacina, MgSO₄, Nifedipino y Terbutalina, concluyeron que hay más probabilidad de efectos adversos con el uso del betamimético en este caso la terbutalina. (34) Estos datos concuerdan con lo demostrado en el presente estudio per ahora relacionado con el empleo de fenoterol. En otro estudio realizado por Vivenc Cararach y colaboradores en el Instituto Clinic de Ginecología y Obstetricia de Barcelona, en el que comparan los efectos adversos comparando Nifedipino con la ritodrina que es un betamimético, concluyendo que el Nifedipino tiene menos efectos adversos que el betamimético. (35)

Los valores de laboratorios basales de ambos grupos solo se demostraron diferencia estadísticamente significativa en los valores de Creatinina ($p= 0.049$) en ambos grupos, sin embargo, este dato no tiene relevancia desde el punto de vista clínico.

La presencia de infecciones de vías urinarias así como la vaginosis bacteriana se presento en ambos grupos de manera homogénea. Este dato concuerda con lo descrito en la literatura, ya que estas dos entidades se relacionan directamente como agentes etiopatogénicos de la amenaza de parto pretérmino. (5, 36, 37)

CONCLUSIONES

- 1) El efecto tocolítico de la asociación de MgSO₄/Nifedipino comparado con el Fenoterol en pacientes con amenaza de parto pretérmino se instala de manera más rápida en el primer grupo, sin embargo, en términos del número de nacimientos antes de 48 horas, tiempo necesario para inducir la madurez pulmonar fetal, no fue estadísticamente significativo.
- 2) Los efectos adversos más frecuentes fueron los hemodinámicos tales como taquicardia materna e hipotensión en el grupo tratado con fenoterol, sin embargo solamente una paciente requirió de la suspensión del tratamiento, sin que existiera diferencia significativa en comparación con el grupo tratado con MgSO₄/Nifedipino.
- 3) El principal efecto adverso observado en el grupo tratado con la asociación de MgSO₄/Nifedipino fue la cefalea, sin embargo su importancia clínica no resulto determinante para modificar la conducta terapéutica.
- 4) Los demás efectos adversos evaluados en este estudio, tales como vértigo, náuseas, vómito, disnea y ansiedad no fueron estadísticamente significativos.

De acuerdo con los datos obtenidos en este estudio podemos concluir que el tratamiento tocolítico empleando la asociación de MgSO₄/Nifedipino constituye una alternativa eficaz a más corto plazo y más segura con menos efectos adversos, en comparación con el empleo del betamimético fenoterol.

Se sugiere como pauta a seguir la inclusión de una mayor población para la evaluación de los efectos tocolíticos sobre el tiempo necesario para instalar la eficacia terapéutica. También es recomendable a futuro incluir en el estudio comparativo del MgSO₄/Nifedipino con recientes medicamentos incorporados a la práctica clínica como el Atosiban (agente antagonista de la oxitocina), que ofrece una probable mayor eficacia y seguridad en términos del número de nacimientos como medida estándar de la eficacia terapéutica en la inhibición del trabajo de parto pretérmino y sus repercusiones relacionadas con morbilidad perinatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano de la Garza, Batiza Reséndiz. Inhibición del trabajo de parto pretérmino. Medicina materno fetal, manual de protocolos. 2007. P. 201-4.
2. Obstetricia y Medicina perinatal. Temas selectos
3. William. Obstetricia, 20ª Edición, Panamericana, 2000
4. Eghon Guzmán, Ultrasonido y Obstetricia. Síndrome de parto Prematuro. Ediciones Journal, 2007, p. 217 - 23
5. Fernández del Castillo C, Delgado Urdapilleta J. Manejo Clínico de la amenaza de parto pretérmino. Ginecología y Obstetricia de México, 2007;75: p. S1-S64.
6. Hyagriv N. Simhan, M.D. Prevention of preterm delivery. The New England Journal of Medicine. August 2, 2007; p. 477-87.
7. Wafa R. Al-Omari, Haider B. Al-Shammaa. Atosiban and Nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. European journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology 128 (2006) 129 -134.
8. Hollier LM. Preventing preterm birth: what works, what doesnot. Obstetric Ginecology Survery 2005; 60: p. 124-31
9. Cabero Rourar L. Parto prematuro. Editorial Médica Panamericana. 2004.
10. García Alonso L.A. Ayala Méndez. Impacto Económico del manejo de parto pretérmino. Ginecología y Obstetricia de México. 2004; 72; p 385 – 93.
11. S. John. E.B. Nelson K.C. Cost of neonatal care acording to gestational. American Journal Obstetric and Ginecology. 2000. 182. P 170 – 5.

12. P. Lyons. Preterm Labor. Obstetric in family Medicine. Practical Guide. 2006. P 55 – 66.
13. L. Mawaldi, P. Duminy, H. Tamin. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. International Journal of Gynecology and Obstetric (2008) 100, p. 65 – 68.
14. Almendarez Martínez. Calderón Boniche. Guía de práctica clínica para el manejo de la amenaza de parto pretérmino. 2006
15. Laterra Cristina, Andina Elsa. Guía de práctica clínica. Amenaza de parto prematuro. Revista Hospital Materno Infantil, Ramón Sardán. 2003, 22 (1). P. 28 – 43.
16. INPER. Amenaza y trabajo de parto pretérmino. Normas y procedimientos de Ginecología y Obstetricia. 2003. P. 15 – 18.
17. Matamala Pilar. Parto prematuro. Obstetricia, Hospital clínico universidad de Chile. 2005, p. 227 – 41.
18. ACOG practice bulletin. Management of Preterm Labor. International Journal of Gynecology and Obstetrics. Number 43, May 2003. P. 127 – 35.
19. Carmine Pascuzzo Lima. Tocolíticos. Introducción a la Farmacología de la Motilidad Uterina. 2004
20. Lluís Cabero Roura. Parto Pretérmino. Riesgo Elevado Obstétrico. Editorial Masson, 1999. P. 47 – 95.
21. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Décima edición, 2001, Vol. I, Mc Graw Hill.

22. Jerry Chan. et al. Pragmatin comparison of Beta 2 agonist side effects within the Worldwide Atosiban versus Beta Agonist Study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and reproductive Biology*. 128 (2006). P. 135 – 41.
23. E. Schleussner et al. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 106 (2003). P. 14 – 19.
24. Anna-Mengia Juon. W. Nikolaus Kühn-Velten et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis Tolerance and Pharmacokinetic profile. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* xxx (2008),doi.
25. S. Hantoushzadeh. et al. Serum magnesium levels, muscle cramps, and peterm labor. p. 153 – 154.
26. Deirdre J. et al. Magnesium Sulfate Compared with Nifedipine for Acute Tocolysis of Peterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol Survey* 2007; 110: 61 – 67.
27. Helen Y. et al. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: A randomized controlled pilot study. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. (2006) 194- p. 976 – 81.
28. N. Cenk Sayin. et al. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *J Perinat. Med*. 32 (2004). P. 220 – 24.
29. Paul J, M.D. et al. Prevention of recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha – Hydroxyprogesterona Caproate. *The New England Journal of Medicine*. June 12, 2003, Vol 348 No. 24. P. 2379 – 85.

30. Anthony O. Odibo, et al. 17 Alpha – Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Preterm Delivery. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 108, No. 3, Part 1, Septiembre 2006.
31. C. Soguk et al. Low dose treatment protocol in magnesium sulfate tocólisis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 86, January 2004, P. 37 – 38.
32. D.N.M. Papatsonis et al. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 82, March 2003, P. 5 – 10.
33. M. Zygmunt et al. Local and systemic tolerability of magnesium sulfhate for tocólisis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 107 (2003) P. 168 – 175.
34. Edward Hayes et al. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007; 197. P 383.e1 – 383e6.
35. Vivenc Cararach et al. Nifedipine versus ritodrina for suppression of preterm labor Comparision of their efficacy and secondary effects. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*.
36. Raccamarich Mora. Vaginosis bacteriana en mujeres con Amenaza de parto prematuro en la ciudad hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. *Revista de la facultad de Ciencias de la Salud*. Universidad de Carabobo. Diciembre 2002. Vol. 6. No. 3. P 2 – 7.
37. Toca P. Prevalencia de vaginosis bacteriana en amenaza de parto prematuro. *Revista de Bioquímica*, Vol. 9. Suplemento 1. Marzo del 2004. P 100 – 101.

ANEXO 1

HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA UNIDAD DE INVESTIGACION DR. MARIO ALVOZOURI CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Morelia, Michoacán a _____ de _____ del 2008.

Yo _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____

Acepto en forma libre y voluntaria y sin presiones por parte de persona alguna o institución, en participar en el proyecto de investigación titulado: “ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO Tocolítico de la combinación de Sulfato de Magnesio con Nifedipino versus Fenoterol, en pacientes con trabajo de parto pretérmino”, que se realizará en esta institución, bajo la supervisión clínica de la Dra. Nadia Elvira Vives Güendulain, residente de ginecología y obstetricia del 4to año.

Se me ha explicado de forma clara que los objetivos de este estudio es comparar el efecto que tiene la asociación de Sulfato de Magnesio con Nifedipino y del Fenoterol, para disminuir las contracciones así como sus efectos secundarios en el tratamiento de las mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en que después de recibir la atención inicial para el trabajo de parto pretérmino se me administrará el tratamiento para detener el parto pretérmino que puede ser Sulfato de Magnesio con Nifedipino ó Fenoterol, de acuerdo al número que se me haya asignado al azar. Me serán medidos los signos vitales, frecuencia cardiaca fetal y actividad uterina de forma horaria durante las primeras ocho horas y después de esto se me realizaran preguntas a las cuales contestare verazmente.

Declaro que se me ha explicado los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios con el tratamiento empleado y de los riesgos propios de mi enfermedad así como que a pesar del tratamiento establecido pueda ser imposible detener el parto.

El investigador encargado se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo o adicional en mayor beneficio para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta o cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del hospital.

El investigador encargado, me ha dado seguridad de que no me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y que los datos obtenidos y relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y Firma del Participante.

1er Testigo: Nombre, Firma, Domicilio y Relación con el paciente.

2do Testigo: Nombre, Firma, Domicilio y Relación con el paciente.

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
UNIDAD DE INVESTIGACION “DR. MARIO ALVOZOURI”

ANEXO 2
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS DE IDENTIFICACION:

NOMBRE:	EDAD:	No. EXPEDIENTE	No. CASO
FUM	PESO:	TALLA:	IMC
GESTA:	PARA:	ABORTO:	CESAREA:

II. ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

PATOLOGIA	SI	NO
I.V.U		
APP		
VAGINOSIS		
OTROS		

III. ESTUDIOS DE LABORATORIO.

BIOMETRIA HEMATICA		EXAMEN GENERAL DE ORINA		QUIMICA SANGUINEA		CULTIVO DE SECRECIONES VAGINALES	
Hb.		PH		Glucosa		Patógeno aislado	
Hto. %		Leucos		Urea			
Leucos		Bacterias		Creatinina			
Bandas		Nitritos		Ca.			

IV. INDICE TOCOLITICO

Índice tocolítico de Gruber - Baumgarten					
FACTOR	0	1	2	3	4
Actividad Uterina	-	Irregular	Regular	-	-
Ruptura Membranas	-	-	Alta o Sospecha	-	Baja
Hemorragia	-	Escasa Moderada	Severa	-	-
Dilatación cervical	-	1	2	3	<u>>4</u>

PUNTOS OBTENIDOS: _____

V. CONSTANTES VITALES:

CONSTANTES MEDIBLES	HORARIOS MEDIBLES									
	0"	30 "	60"	2	3	4	5	6	7	8
Dilatación										
Borramiento										
Act. Uterina										
Fc materna										
Fc fetal										
FR:										
T/A										
Reflejos Osteotendinosos										
Diuresis										

CONSTANTES MEDIBLES	HORARIOS MEDIBLES						
	12	16	24	32	40	48	56
Dilatacion							
Borramiento							
Act. Uterina							
Fc materna							
Fc fetal							
FR:							
T/A							
Diuresis							

VI. REACCIONES SECUNDARIAS:

CONSTANTES MEDIBLES	HORARIOS MEDIBLES					
	4 horas		24 horas		48 horas	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
DISNEA						
PARESTESIAS						
CEFALEA						
VOMITO						
NAUSEAS						
VERTIGO						
PALPITACIONES						
RUBICUNDEZ						
HIPOTENSION						
OTROS						

VII. NACIMIENTO ANTES DE LAS 48 HORAS:

PARTO		CESAREA	
PESO			
TALLA			
APGAR			