



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL NEONATO

PREMATURO EXPUESTO A TOCOLITICOS,

EN EL CENTRO MÉDICO ABC

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ERÉNDIRA ORTÍZ RUÍZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. ÁNGEL MATUTE LABRADOR

ASESOR DE TESIS:
DR. ÁNGEL MATUTE LABRADOR



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010



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.

Dr. Ángel Matute Labrador

Profesor Titular del Curso Universitario de Ginecología y Obstetricia

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Ángel Matute Labrador

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. Ángel Matute Labrador

Tutor de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Ginecología y Obstetricia

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. José Halabe Cherem

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Clínica

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

DEDICATORIA

Con Amor, respeto y admiración a mis padres, que gracias a su cariño, esfuerzo, apoyo y motivación siempre me han proporcionado todo lo que han tenido a su alcance para cumplir mis objetivos.

A mis hermanos: Sara, Luis y Jorge, que han sido mis mejores amigos y que al igual que mis padres han estado en todos los buenos y malos momentos de mi vida.

A Javier, por su amor y el apoyo que me ha dado en mis proyectos, por enseñarme que nunca debo dejar de soñar y que ningún sueño es inalcanzable.

A los pacientes que han sido siempre un estímulo constante para mí de estudio.

Al Dr. Ángel Matute por motivarme para la realización de éste trabajo y muchos otro más, y por compartir generosamente sus conocimientos conmigo.

Al Centro Médico ABC, por haberme dado la oportunidad de ser parte de ustedes, por brindarme todas las facilidades a lo largo de estos 4 años para mí formación académica.

A todos mis profesores y médicos con agradecimiento, porque han participado de manera importante en mi formación.

**MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL NEONATO PREMATURO
EXPUESTO A TOCOLITICOS, EN EL CENTRO MEDICO ABC**

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. OBJETIVOS	13
4.1 Objetivo General	
4.2 Objetivo Específico	
V. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1. Diseño del estudio	
5.2. Lugar y duración	
5.3. Universo	
5.4. Criterios de Inclusión, Exclusión y No inclusión	
5.5. Descripción de variables	
5.6. Recolección de datos y análisis estadístico	
VI. RESULTADOS	17
VII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	20
VIII. CONCLUSIÓN	23
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
X. ANEXOS	27

I. INTRODUCCIÓN

El Parto pretérmino (PP) constituye uno de los motivos más frecuentes de admisión a los hospitales, representando un problema perinatal, por su expresión en la prematuridad, siendo de gran importancia para el ginecólogo el conocimiento de ésta y su mayor preocupación de la conducta terapéutica a seguir.

El PP se define, según la organización Mundial de la Salud (OMS), como el nacimiento que ocurre a partir de la semana 20.1 hasta la semana 36.6 de gestación (**Cabero RL, 2007**).

Se han reportado diversos factores de riesgo relacionados con PP como anemia, anomalías uterinas, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, insuficiencia cervical, drogadicción, anomalías uterinas, infecciones (urinarias, vaginosis bacteriana, corioamnioitis, infecciones causadas por estreptococo B), bajo peso materno, nivel socioeconómico bajo, gestación múltiple, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino previo, tabaquismo, edad materna (menores de 19 años) y violencia doméstica (**Haram K., 2003**). Aproximadamente un 50% tienen una etiología idiopática (**Challis JR, 2001**).

La OMS define la mortalidad neonatal como la muerte producida entre el nacimiento hasta los 28 días de vida. Comprende la mortalidad neonatal precoz hasta los 7 días de vida y la tardía de 7 a 28 días después del nacimiento. El PP es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en países en desarrollo, contribuyendo en un 60% a un 80% de las muertes neonatales. En Estados Unidos la incidencia de PP es aproximadamente del 11%, en Europa

está entre el 5% y 7%, mientras que en México según Calderón se presenta con una incidencia de un 7% (Calderon J., 2005).

La tasa de mortalidad neonatal ha disminuido en los últimos años, actualmente sobrevive más del 50% de los neonatos de 25 semanas, y más del 90% de los neonatos por arriba de las 28 a 29 semanas. A medida que aumenta la edad gestacional desde las 22 a las 28 semanas, existen mejores resultados tanto en la sobrevivencia como en un mejor desarrollo neurológico, los mayores beneficios en retrasar el parto se observan en ésta etapa.

Las principales complicaciones a corto y largo plazo asociadas a la prematurez incluyen síndrome de dificultad respiratoria (SDR), enfermedad de membrana hialina (EMH), displasia broncopulmonar (DP), hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis, parálisis cerebral (PC), deterioro intelectual, ceguera y sordera. Los neonatos prematuros a menudo requieren cuidados intensivos.

La efectividad de las intervenciones no farmacológicas para prevenir PP que incluyen reposo absoluto, abstinencia de relaciones sexuales e hidratación (oral o parental), es incierta aún.

Dentro de las intervenciones farmacológicas contamos con las siguientes:

MADURACIÓN PULMONAR

La Betametasona y la Dexametasona son los corticoesteroides de elección porque cruzan fácilmente la placenta, su acción inmunodepresora es débil, carecen de actividad mineralocorticoide y tienen una acción más prolongada que el Cortisol. Se deben administrar a todas las mujeres con riesgo de PP, entre la semana 24 y 34 de gestación, ya que se asocian

con una disminución significativa de la morbilidad y mortalidad neonatal (**Crowley P, 2000; National Institute of Health, NIH, 2000**). Es importante saber que el efecto máximo de los corticoesteroides se observa entre las 24 horas y los 7 días después de haber iniciado la administración, por lo que debe administrarse corticoesteroides en todos los PP, excepto cuando el nacimiento sea inminente.

En la actualidad es de gran controversia su administración en dosis repetidas por su eficacia y posibles efectos adversos descritos en animales y estudios retrospectivos (**Alan HJ, 2004**). El esquema recomendado consiste en dos dosis intramusculares de 12 mg de Betametasona, cada 24 horas, ó 4 dosis de 6 mg de dexametasona cada 12 horas.

ANTIBIÓTICOS

En una revisión de Cochrane se encontró que la administración de antibiótico en mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas reduce la infección materna definida como corioamnionitis o endometritis [riesgo relativo (RR): 0.74, intervalo de confianza (IC) del 95%) pero no tiene efecto alguno en la reducción del PP ó los resultados neonatales adversos.

AGENTES TOCOLÍTICOS

Los tocolíticos (dirigidos a inhibir las contracciones uterinas) han sido utilizados para prolongar el embarazo, y son la piedra angular en el manejo de PP. Esto puede mejorar los resultados perinatales al permitir: (a) que el feto logre mayor maduración antes de nacer, (b) que mejore la maduración pulmonar mediante la administración de corticosteroides prenatales (**Crowley, 2003**) y (c) que haya tiempo para el traslado a un centro de atención terciaria con instalaciones para el cuidado intensivo neonatal (**Powell, 1995**).

Se han utilizado diversos agentes tocolíticos como Sulfato de Magnesio ($MgSO_4$), bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de oxitocina, betamiméticos y antiinflamatorios no esteroideos.

Los tocolíticos prolongan el embarazo de 2 a 7 días, tiempo necesario para la administración de esteroides para madurez fetal; posterior a los 7 días del uso de estos medicamentos no se ha demostrado ningún beneficio, al contrario incrementan potencialmente los riesgos materno-fetales. Guyetvai mostró en un metanálisis que los tocolíticos disminuyen el riesgo de parto dentro de las primera 24 horas (OR= 0.47; 95% IC), 48 horas (OR=0.57; 95% IC), y 7 días (OR= 0.6; 95% IC).

Decidir que agente tocolíticos utilizar de primera línea es difícil para los ginecólogos, de hecho, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), basados en la ausencia de una efectividad superior de alguno de estos agentes, afirma que no existe aún un tocolítico de primera elección.

A continuación se describen algunos de los efectos neonatales de cada uno de estos agentes:

INHIBIDORES DE PROSTAGLANDINAS

Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa son los tocolíticos más eficaces disponibles en éste momento, sin embargo son los medicamentos más dañinos para la salud fetal y neonatal. Es un inhibidor no específico de la ciclooxigenasa, se administra por vía oral, rectal o vaginal, a dosis de 100 mg cada 12 horas y tiene una vida media de 4-5 horas. Atraviesa la placenta alcanzando concentraciones sanguíneas fetales en 15 minutos.

Éste agente no provoca efectos colaterales maternos de importancia, sin embargo ha sido asociado con complicaciones frecuentes y graves tanto fetales como neonatales. La exposición fetal a éste agente es mayor debido a la inmadurez hepática fetal. Los efectos de estos medicamentos se pueden dividir en 2 clases:

- El cierre del conducto arterioso y las complicaciones renales, son efectos reversibles y relacionados a la dosis, los cuales aparecen raramente, al menos que la exposición a estos agentes sea por períodos prolongados.
- La segunda categoría de efectos tiene otras secuelas neonatales más serias como la ECN, hiperbilirrubinemia y la HIV con una supuesta asociación dependiente del uso de indometacina, especialmente si se administra próximo a la resolución del embarazo (**Souter D, 1998**).

La persistencia normal del conducto arterioso depende de las prostaglandinas vasodilatadores locales, por lo que su reducción implica un cierre prematuro del conducto. Este efecto se hace aparente después de la administración prolongada del medicamento y a una edad gestacional mayor a la semana 34.

Varios ensayos clínicos controlados con un gran número de pacientes han verificado la ausencia de efectos cardiopulmonares importantes, cuando la terapia es utilizada por un breve período en pacientes con menos de 32 semanas de gestación (**Vermillion S., 1999; Gardner M., 1996; Dudley D., 1985**). Debe evitarse en fetos con restricción del crecimiento intrauterino. En un metanálisis se concluyó que la exposición antenatal a la indometacina puede asociarse con el riesgo de presentar leucomalacia periventricular y ECN en neonatos

prematuros por lo que debe utilizarse con cautela (**Amin SB, 2007**), de hecho, en éste mismo estudio no hubo un efecto significativo en la mortalidad neonatal.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES CALCIO

Los bloqueadores de canales de calcio, como la nifedipina y nicardipina, inhiben el influjo de los iones de calcio de las células musculares, dando como resultado un decremento en el calcio intracelular lo que disminuye las contracciones uterinas.

Se administra por vía oral, se metaboliza por el hígado y se excreta por riñón. La dosis inicial es de 20-30 mg y posteriormente cada 6 a 8 horas. No se debe combinar con $MgSO_4$. Es un tocolítico efectivo que se administra fácilmente, tiene un inicio de acción más rápido que el $MgSO_4$, y es seguro tanto para la madre como para el feto.

En contraste con el daño fetal que causan, existe evidencia que la exposición antenatal a estos agentes puede incluso mejorar la morbilidad y mortalidad neonatal. En un estudio multicéntrico aleatorizado se reportó una baja incidencia de SDR, HIV, ictericia, y admisión a la unidad de cuidados intensivos en los neonatos expuestos a la nifedipina comparada con la ritodrina intravenosa. Una revisión de Cochrane reciente sugiere que los antagonistas del calcio (principalmente la nifedipina) se asocian con un mejor resultado neonatal y menos efectos secundarios maternos que los betamiméticos. Debido a estos atributos, éste agente debe ser el tocolíticos de primera línea más apropiado en aquellos embarazos en los que la indometacina está contraindicada (**Tsatsaris V, 2001**). Sin embargo, una comparación aleatoria de nifedipina con placebo no está disponible.

BETAMIMÉTICOS

Éstas sustancias activan la adenilciclase para formar adenosin 3',5' monofosfato cíclico (AMPC). Los niveles celulares aumentados de AMPC disminuyen la actividad de cinasa de la cadena ligera de miosina, tanto por la fosforilación de la propia cinasa de la cadena liviana de miosina, como por la reducción de calcio intracelular a través del aumento de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Los más utilizados son: ritodrina, terbutalina, albuterol, hexoprenalina, isoxsuprina, metaproterenol, nilidrin, fenoterol, salbutamol, orciprenalina. Ésta clase de agentes estimula los receptores β -adrenérgicos en el útero (β_2) y otros órganos. La ritonadrina es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), para el tratamiento de amenaza de parto Pretérmino y para el trabajo de parto Pretérmino.

A pesar de la rápida transferencia de estos agentes a través de la placenta, los efectos adversos como la taquicardia transitoria y arritmia en el feto no son frecuentes. No alteran de manera significativa el flujo sanguíneo útero-placentario, los gases sanguíneos fetales, estado ácido/base fetal o puntaje Apgar (**Jeyabalan A, 2002**). Se ha visto cambios en el electrocardiograma, así como hipertrofia septal transitoria en los neonatos. La administración de algunos betamiméticos se han relacionado con un incremento en la HIV neonatal cuando se compararan con $MgSO_4$ o con placebo. Groome y cols, demostraron en un estudio retrospectivo multicéntrico, que los neonatos expuestos a betamiméticos presentaban 2 veces más HIV (**Groome LJ, 1992**).

Se puede observar hiperinsulinemia con hipoglucemia neonatal, esto debido a la estimulación beta del páncreas. Se ha reportado incluso hiperbilirrubinemia e hipocalcemia. Aparentemente no existen secuelas neurológicas, conductuales o psicológicas. Por otro lado, se han asociado con una disminución de EMH, esto relacionado a un incremento en la liberación de surfactante antes del nacimiento. Tanto el grupo canadiense de investigadores de PP y en un estudio de Merkatz y cols., reportaron una disminución de la mortalidad neonatal y del SDR en pacientes expuestos a ritodrina.

Por otro lado once ensayos controlados aleatorios, en los que participaron 1332 mujeres, compararon los betamiméticos con placebo. No se demostraron beneficios para los betamiméticos en cuanto a muerte perinatal (RR 0,84; IC del 95%: 0,46 a 1,55; 7 ensayos, n = 1332), o muerte neonatal (RR 1,00; IC del 95%: 0,48 a 2,09; 5 ensayos, n = 1174). No se demostraron efectos significativos para el SDR (RR 0,87; IC del 95%: 0,71 a 1,08; 8 ensayos, n = 1239).

ANTAGONISTAS DE OXITOCINA

El único agente disponible de este grupo es el atosiban. Se ha demostrado que el atosiban se transfiere en mínima cantidad a través de la placenta. Se administra en forma de bolo IV de 6.75 mg seguido inmediatamente por 300 µg/min., en infusión IV por 3 horas y luego 100 µg/min., por más de 45 horas. La dosis total no debe exceder 330 mg. A pesar de los pocos estudios que se tienen del atosiban, no se ha observado efecto que altere los gases en cordón umbilical ni efectos antidiuréticos en el recién nacido. Por lo que el uso de éste agente en una edad gestacional temprana puede prolongarse por días sin tener efectos colaterales importantes.

En el feto, el mecanismo de bloqueo de vasopresina podría producir una respuesta homeostática de estrés, que se encuentra en evaluación en diferentes estudios.

Cochrane revisó dos estudios clínicos donde compararon el atosiban con el placebo y cuatro estudios clínicos compararon el atosiban con los betamiméticos. Cuando se comparó con placebo, el atosiban dio como resultado una disminución del peso al nacer, un aumento de muerte neonatal a los 12 meses de edad (RR: 6.15, IC 95% 1.39 a 27.22) y un aumento de la reacción adversa materna al fármaco (RR: 4.02, IC 95%: 2.05 a 7.85). Hubo más mujeres en edades gestacionales más tempranas en el grupo atosiban, lo que podría explicar el aumento de muertes al primer año de vida.

Aunque el atosiban y los antagonistas del calcio presentan un mejor perfil de efectos secundarios que los betamiméticos, no hay pruebas acerca de que alguno de ellos sea clínicamente superior al placebo en cuanto al resultado perinatal importante incluida la seguridad a largo plazo para los lactantes.

SULFATO DE MAGNESIO

Inhibe la actividad miométrial compitiendo con el calcio para entrar a través de los canales calcio al miocito, lo que reduce la frecuencia de la despolarización del músculo liso, a través de la modulación de la captación, fijación y distribución del calcio en las células del músculo liso. Sin embargo, no existe evidencia en que sea eficaz para detener el trabajo de parto pretérmino o de disminuir la morbilidad perinatal (**Vassilis T, 2004**). Peaceman y colaboradores reportaron que posterior al uso de tocolítico, 50% de los fetos que estudiaron, presentaron una prueba sin estrés no reactiva, y que en 18% de estos fetos hubo ausencia de movimientos respiratorios (**Peaceman AM, 1989**).

Las dosis de MgSO_4 mayores a 28 g se han asociado con un incremento en la mortalidad perinatal en fetos y neonatos que pesan entre 700-1250 g. De hecho también se ha reportado una relación dosis-respuesta entre el magnesio sérico ionizado en el cordón umbilical y muerte neonatal (**Mittendorf R, 2001**) o HIV (**Mittendorf R, 2002**). Los efectos neonatales incluyen letargia, hipotonía e impactación fecal; puede presentarse también depresión respiratoria e hipocalcemia, aunque poco comunes. Holcomb y colaboradores reportaron presencia de desmineralización en más del 50% de infantes de madres tratadas con MgSO_4 (**Holcomb, 1991**). Éste agente no es efectivo para retardar o prevenir el nacimiento prematuro, y su uso se asocia con un aumento de la mortalidad neonatal.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que no existe una recomendación estándar para la terapia con tocolíticos, y dado que en el Centro Médico ABC no existen datos sobre la morbilidad y mortalidad de los neonatos prematuros con exposición antenatal a tocolíticos, estos datos son importantes para poder tomar decisiones clínicas en pacientes futuras y seguramente permitirá evaluar el pronóstico de los neonatos prematuros sometidos a éste tipo de terapias.

III. JUSTIFICACIÓN

La prematuridad es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en todo el mundo y constituye uno de los problemas más severos en la actualidad en nuestro país. En el Centro Médico ABC hasta el momento no se ha realizado ningún estudio para tratar de establecer cual es la morbi-mortalidad neonatal a la que nos estamos enfrentando, en aquellos neonatos prematuros expuestos a diversos tocolíticos durante el embarazo.

Al establecer el diagnóstico de parto pretérmino, se inicia terapia tocolítica con el riesgo de desarrollar manifestaciones adversas propias de dicho tratamiento. Sin embargo, los efectos a corto, mediano y largo plazo sobre estos medicamentos no han sido dilucidados del todo, y al ser utilizados de manera incorrecta pueden dañar la función del recién nacido. Por lo que sería interesante saber cuáles son los tocolíticos empleados en esta institución y correlacionarlos con la morbilidad y mortalidad de estos neonatos dependiendo el tipo de tocolítico empleado.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

- Calcular y Analizar la morbilidad y mortalidad del neonato prematuro expuesto a tocolíticos en el Centro Médico ABC.

4.2 Objetivos Específicos:

- Identificar las características demográficas características del embarazo y resolución del mismo de las pacientes que recibieron los agentes tocolíticos, como: edad materna, antecedente de tabaquismo, alcoholismo y parto pretérmino previo; presencia de infecciones al momento de iniciar tocolíticos, presencia de cerclaje, integridad de las membranas, uso de antibiótico, uso de inductores de madurez pulmonar y el número de dosis aplicadas, vía de resolución, edad gestacional al momento de la exposición y días de estancia intrahospitalaria (DEIH).
- Determinar las características de estos neonatos pretérmino, dependiendo del tipo de terapia (multiterapia o monoterapia) y tocolítico al que estuvo expuesto como: peso, sexo, talla, puntaje APGAR al minuto y a los 5 minutos, Silverman, tiempo con oxígeno (O₂), uso de CPAP, administración de Factor Surfactante, edad gestacional al momento del nacimiento, días de estancia intrahospitalaria y estado a su egreso.
- Determinar si hubo diferencias en la morbilidad y mortalidad del neonato prematuro de acuerdo al tocolítico al que fue expuesto.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del Estudio

- **Tipo de Investigación:** Observacional
- **Tipo de Diseño:** Transversal
- **Características del Estudio:** Analítico, Descriptivo, Retrospectivo

5.2. Lugar y Duración.

- Centro Médico ABC, durante 5 años del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2008.

5.3 Universo

- **Universo:** Todos los neonatos prematuros expuestos a tocolíticos. Se realizó la revisión de expedientes clínicos de recién nacidos pretérmino expuestos o no a tocolíticos del archivo clínico electrónico del Centro Médico ABC, en el período comentado. A partir de ahí, se seleccionaron solamente aquellos que cumplieron con los siguientes criterios:

5.4 Criterios de Inclusión y Exclusión:

- **Inclusión:**
 - Recién nacidos únicos con una edad gestacional entre 20.1 y 36.6 semanas
 - Exposición a algún tocolítico en su período fetal
 - Cuyo expediente clínico se encontrase completo
 - Que los comités de ética e investigación Institucionales hayan autorizado la revisión de expedientes.
- **Exclusión:**
 - Productos Pretérmino gemelares c
 - Productos expuestos a tocolíticos que llegaron a termino
- **No Inclusión:** ninguno.

5.5 Descripción de variables:

Variables Maternas:

Nombre de variable	Unidad de Medición	Tipo de variable
Edad	años	Cuantitativa discreta
Parto pretérmino Previo	Si/no	Cuantitativa nominal
Alcoholismo	Si/no	Cualitativa nominal
Tabaquismo	Si/no	Cualitativa nominal
Cerclaje	Si/no	Cualitativa nominal
Infecciones: 1. IVU 2. Cevicovaginitis 3. Coriamnionitis	Si/no	Cualitativa nominal
Uso de antibiótico	Si/no	Cualitativa nominal
Uso de inductores de madurez pulmonar	Si/no	
RPPM	Si/no	Cualitativa nominal
Vía de Resolución del embarazo	1. Parto eutócico 2. Parto distócico 3. Cesárea	Cualitativa nominal
Estancia intrahospitalaria	Días	Cuantitativa discreta

Variables Fetales:

Nombre de variable	Unidad de Medición	Tipo de variable
Peso RN	Gramos	Cuantitativa continua
Sexo RN	Femenino/masculino	Cualitativa Nominal
Talla RN	cm	Cuantitativa continua
Apgar al minuto	Número	Cuantitativa discreta
Apgar , 5 minutos	Número	Cuantitativa discreta
Silverman	Número	Cuantitativa discreta
Tiempo con Oxigenoterapia	Horas	Cuantitativa discreta
Uso de CPAP	Si/no	Cualitativa nominal
Duración de administración de tocolíticos	Horas	Cuantitativa discreta
Aplicación de surfactante	Si/no	Cualitativa nominal
Estancia intrahospitalaria	Días	Cuantitativa discreta
Muerte fetal	Si/no	Cualitativa nominal
Muerte neonatal	Si/no	Cualitativa nominal
Sano a su egreso	Si/no	Cualitativa nominal

5.6 Recolección de Datos y análisis estadístico

Los datos se recolectaron de la base de datos del archivo clínico electrónico del Centro Médico ABC, se ingresaron a una base de datos creada para este protocolo y se procesaron en el paquete estadístico del programa SPSS 17.0 para Windows.

Se realizó estadística descriptiva (medias, porcentajes, desviación estándar y frecuencias) tanto de las características maternas como de las neonatales. Se realizó el análisis de la de morbilidad del neonato y también se calculó la tasa de mortalidad del neonato prematuro expuesto a tocolítico.

VI. RESULTADOS

En un período de 5 años se registraron 5,852 nacimientos, presentándose 152 casos de amenaza de parto pretérmino, de las cuales 136 estuvieron expuestos a tocolíticos, se excluyeron a las pacientes que llegaron a término, las que cursaban con embarazo gemelar o de alto orden fetal, y aquellos que no contaban con expediente clínico completo (Diagrama 1).

La Tabla 1 muestra las características de las pacientes gestantes, así como de la resolución del embarazo. En cuanto a las variables maternas: el total de casos estudiados fue de 45, la edad media de las madres fue de 31.86 ± 4.2 , de estas 11 (24.4%) estuvieron expuestas a tabaquismo y 4 (8.9%) a alcoholismo; la infección de vías urinarias se presentó en 12 (26.7%) de las pacientes, además de ser la infección que se encontró con mayor frecuencia. A 11 (24.4%) de las pacientes se les colocó cerclaje. De las 45 pacientes 9 (20%) tuvieron antecedente de PP previo. El 95.5% de las pacientes presentaron a su ingreso membranas fetales integra, en el 75.5% se usó esquema de maduración pulmonar; el tipo de inductor de madurez pulmonar más usado fue la Betametasona en 71.1% de las pacientes, también se utilizó dexametasona en el 4.4% y en el 24.4% restante no se utilizó inductores de madurez pulmonar. El 82.2% recibieron antibiótico.

La vía de resolución más frecuente fue la cesárea en un 71.1% de las pacientes. El promedio de DEIH materna fue de 3.4 ± 4.6 días. La edad gestacional media en la que estuvieron expuestos los fetos a tocolíticos fue a la semana 31 ± 3.26 (21.6-36.5) de gestación.

La terapia con tocolíticos más común fue la monoterapia en 33/45 (73.3%), mientras que la multiterapia se usó en las 12 (26.7%) pacientes restantes.

El gráfico 1, muestra que el tocolítico más comúnmente utilizado como monoterapia son los Betamiméticos (orciprenalina ó salbutamol) en un 51.1% (23), inhibidor de prostaglandinas (indometacina) en el 13.3% (6), bloqueadores de canales de calcio (nifedipino) 8.9%(4), y MgSO₄ en el 2.2%(1); en cuanto a la multiterapia la combinación más usada fue un Betamimético con un Inhibidor de las Prostaglandinas.

La Tabla 2 muestra los resultados neonatales: la edad gestacional al nacimiento fue en promedio a las 34.6 sdg en los expuestos a betamiméticos, de 36 sdg en expuestos a MgSO₄, de 33.4 sdg en expuestos a bloqueadores de calcio, de 32.2 sdg en expuestos a inhibidores de prostaglandinas y a las 33 sdg en expuestos a multiterapia.

El peso promedio en los neonatos expuestos a betamiméticos fue de 2,395 g, a solo 105 g de lo que se consideraría un adecuado peso al nacer, de 2,245 g en el expuesto a MgSO₄, de 1,984 g en los expuestos a bloqueadores de canales de calcio, de 1,750 g en los expuestos a indometacina y 1,974 g en los expuestos a multiterapia.

La talla al nacimiento mostró diferencias, ya que el expuesto a MgSO₄ fue de 49 cm, mientras que la menor fue de 41.83+7.19 cm en los neonatos expuestos a inhibidores de las prostaglandinas.

El Apgar a los 5 minutos fue mayor al Apgar al minuto en todos los grupos, y el grupo expuesto a MgSO₄ fue el que mostró un menor Silverman, este resultado mostró lo contrario para el grupo expuesto a los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en donde se observó un Silverman elevado, lo cual se podría correlacionar con que fue el grupo con un menor peso al nacimiento promedio.

Las horas de exposición al tocolítico en el período antenatal de estos neonatos prematuros fue para los betamiméticos de 44.39 ± 27.47 horas, para el $MgSO_4$ de 96 horas, para los antagonistas de los canales de calcio de 27.5 ± 9.84 horas y para el inhibidor de prostaglandinas de 22 ± 13.50 horas. En el caso de los neonatos expuestos a multiterapia ésta fue de 60.18 ± 39.03 horas.

Solo el 25% de los neonatos prematuros expuestos a antagonistas de canales de Calcio y el 9.1% de los expuestos a multiterapia requirieron de CPAP. Los expuestos a betamiméticos fueron los que requirieron mayor tiempo de O_2 , ya que lo utilizaron un promedio de 211 horas y el expuesto a $MgSO_4$, fue el que requirió menor tiempo (48 horas). Se aplicó Factor Surfactante en 3 de los 11 neonatos prematuros expuestos a multiterapia.

El promedio de los DEIH neonatal fue de 13.17 ± 30.12 días en los expuestos a betamiméticos, de 3 días en los expuestos a $MgSO_4$, 24.25 ± 26.10 días en expuestos a bloqueadores de canales de calcio, 17.50 ± 17.43 días en expuestos a inhibidores de prostaglandinas, y 8.72 ± 15.53 días en expuestos a multiterapia.

La tabla 3 muestra la morbilidad de estos neonatos prematuros: de los neonatos expuestos a betamiméticos 1 presentó SDR y 1 neonato expuesto a $MgSO_4$ presentó HIV. De los que presentaron más de 1 complicación fueron 7 neonatos expuestos a betamiméticos, 3 neonatos expuestos a nifedipino, 2 neonatos expuestos a indometacina y 5 neonatos de los expuestos a multiterapia.

Se reportaron 2 muertes durante el período neonatal, una relacionada con los expuestos a betamiméticos y la otra en un neonato con exposición antenatal a multiterapia.

VII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El tocolítico al que estuvieron expuestos la mayoría de los neonatos fue a los betamiméticos en un 51% de los casos, lo contrario al $MgSO_4$, que se uso en el 2.2%; la disminución del uso de $MgSO_4$ concuerda con la revisión de varias publicaciones como la de Vassilis y colaboradores, donde se concluye que no existe evidencia en que sea eficaz para detener el trabajo de parto pretérmino o de disminuir la morbilidad perinatal en el manejo de PP.

En el caso de los antagonistas de receptores de oxitocina como el atósiban, solo se uso en conjunto con otros tocolíticos. Varios estudios aleatorizados han demostrado que el atósiban es tan efectivo como los betamiméticos, pero con menos colaterales, por lo que sería una buena opción terapéutica como monoterapia. En 11/45 (25%) de los neonatos prematuros, tuvieron exposición antenatal a multiterapia.

A pesar de que tan solo en el 35.6% de las pacientes que ingresaron para uteroinhibición se documentó infección, llama la atención que la gran mayoría de las pacientes recibieron antibiótico, es decir, en un 82.2% de ellas. Se ha visto en estudios recientes el uso de antibióticos disminuye la corioamnionitis o endometritis, pero no tiene efecto alguno en la reducción del parto pretérmino ó los resultados neonatales adversos, por lo que se debería analizar el costo/beneficio de emplear a los antibióticos de manera rutinaria.

Se aplicó esquema de madurez pulmonar en la mayoría de estos neonatos (75.6%), lo cual coincide con la literatura, ya que se ha visto que los esteroides deben usarse siempre que se sospeche o se confirme diagnóstico de PP, debido ha que han demostrado disminuir las complicaciones propias de la prematurez a corto y largo plazo.

Se ha reportado en múltiples estudios que no hay se ofrece un beneficio con la administración de esquemas repetidos de corticoesteroides, además de que pueden presentarse efectos secundarios en el neonato, por lo que se debe administrar únicamente un esquema.

En las variables neonatales analizadas existieron diferencias entre los diversos tocolíticos, la edad gestacional mínima al nacimiento se observó en los neonatos expuestos a inhibidores de prostaglandinas y fue de 32.2 ± 4.68 semanas, comparado con el $MgSO_4$, en los que los recién nacidos llegaron a 36 sdg en promedio, lo cual nos dio una diferencia significativa de 4 semanas de gestación. En este estudio se calculó el peso promedio al nacer, como sabemos éste influye de manera importante en la necesidad de cuidados intensivos neonatales, de soporte nutricio y de otros cuidados para que el producto recupere poco a poco su peso ideal, observando los neonatos expuestos a betamiméticos fueron los que alcanzaron el mayor peso de 2,395 g, mientras que los expuestos a inhibidores de la síntesis de prostaglandinas mostraron en promedio el peso más bajo al nacer (1,750 g).

Es interesante ver como los recién nacidos pretérmino expuestos a múltiples útero-inhibidores tuvieron las calificaciones de Apgar más bajas.

Mientras que Groome y colaboradores, reportaron que los neonatos expuestos a betamiméticos presentaban 2 veces más HIV y en una revisión de Cochrane no se demostró un beneficio en cuanto a la muerte neonatal con el uso de betamiméticos. En nuestro estudio los neonatos expuestos a beta mimético fueron los que presentaron una mayor morbilidad, así como 1 muerte neonatal; así como ningún neonato expuesto a betamiméticos presentó HIV, contrario al neonato prematuro expuesto a $MgSO_4$ que si la presentó.

En general los neonatos que mostraron más complicaciones fueron los expuestos a betamiméticos, cabe mencionar que presentaron más de 1 complicación (EMH, SDR, retinopatía del prematuro y sepsis); a su vez la HIV se presentó solo en el neonato expuesto a $MgSO_4$. La mayoría de los neonatos se egresaron por mejoría.

Durante el período de estudio se registraron 5,852 nacidos vivos de los cuales 25 fueron muertes neonatales. De estos, solamente 2 casos estuvieron relacionados con la exposición a tocolíticos. Por lo tanto, la tasa de mortalidad neonatal general del hospital fue de 0.4% (25/5852) en un período de 5 años (01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2008), y la tasa de mortalidad de neonatos prematuros expuestos a tocolítico fue de 0.03% (2/5852 nacimientos).

Este estudio tiene deficiencias inherentes a su diseño retrospectivo y transversal, la terapia tocolítica no fue uniforme entre las pacientes debido a los diferentes manejos, ya que es un centro con una gran cantidad de médicos tratantes. Este estudio tiene la limitación de que dicha asociación pudiera no ser causal, ya que no cumple con criterios de causalidad, para lo cual el estudio ideal sería un ensayo clínico controlado.

VIII. CONCLUSIÓN

Las tasas de mortalidad del neonato pretérmino relacionada a la exposición antenatal a tocolíticos fue de (0.03%), estuvieron por debajo de la media nacional, pero por arriba de sus correspondientes en países desarrollados.

La eficacia del tratamiento antibiótico para tratar una infección subclínica en una gestante con amenaza de parto pretérmino y membranas integrales, no ha sido demostrado, por lo que no puede recomendarse el uso rutinario de antibióticos. Además en ausencia de evidencia clara del seguimiento de los recién nacido pretérmino expuestos a tocolíticos, podemos concluir que la terapia tocolítica debe limitarse solo a las pacientes con un embarazo menor a 34 semanas de gestación, ya que son las que se van a ver beneficiadas con el uso de estos, debido a que son neonatos que pudieran requerir de una unidad de cuidados intensivos, o bien en aquellas en las que no se ha completado un esquema de maduración pulmonar con corticoesteroides para promover la maduración pulmonar fetal.

Debido a que no existe evidencia clara de la eficacia de un tocolítico sobre otro y que es la razón principal por la que se escoge cualquiera de estos agentes, debería realizarse un consenso sobre su uso en éste centro, con el objetivo de prolongar el embarazo y reducir la morbi-mortalidad del neonato prematuro.

El sulfato de Magnesio no debe considerarse como un agente tocolítico.

A pesar de esto no se ha identificado aún el agente ideal. El obstetra debe hacer un juicio clínico basándose en riesgo/beneficio de estos agentes para determinar el tocolíticos más apto para cada paciente. Siempre son necesarios estos estudios previos que nos dan la pauta para que se realicen estudios posteriores que requieren mayores recursos.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Cabero RL**, Fabre RE. Diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. En: Grupo Mexicano de Consenso. Manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino. Ginecol Obstet Mex **2007**; 75:29-36.
- **Haram K.**, et al. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand **2003**; 82: 687-704.
- **Challis JR.** Understanding preterm Birth. Clin Invest Med **2001**; 24: 60-67.
- **Calderon J. y cols.** Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. Rev Med IMSS **2005**; 43(4): 339-342.
- **Crowley P.** Prophylactic corticosteroids for preterm Birth. In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software 2000.
- **National Institutes of Health.** 2nd consensus panel on antenatal steroids. Washington, **2000**.
- **Alan HJ**, Roger FS. Choice and dose of corticosteroids for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol **2004**; 190 (4). 878-881.
- **Crowley P.** Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software
- **Powell SL**, Holt VL, Hickok DE, Easterling T, Connell FA. Recent changes in delivery site of low-birth-weight infants in Washington: impact on birth weight-specific mortality. American Journal of Obstetrics and Gynecology **1995**; 173(5):1585-1592.
- **Vermillion S**, Newman R. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. Am J Obstet Gynecol **1999**; 181: 1083-1086.

- **Garder M**, Owen J, Skelly S, et al. Preterm delivery after indomethacin: A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* **1996**; 41:903-906.
- **Dudley D**, Hardie M. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* **1985**;151:181-184.
- **Amin Sb**, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 486.e1-486.e10.
- **Souter D, Harding J, McCowan L, et al.** Antenatal indomethacin-adverse fetal effects confirmed. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* **1998**; 38:11-16.
- **Tsatsari V**, Papatsonis D, Goffinet F, et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonist. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* **2001**; 97:840-847.
- **Tsatsari V**, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet* **2004**; 43 (13); 833-844.
- **Jeyabalan A**, Caritis S. Pharmacologic Inhibition of Preterm Labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **2002**; 45 (1); 99-113.
- **Groome LJ**, Goldenberg RL, Cliver AP, et al. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal β -sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* **1992**;167:873-879.
- **Holcomb WL Jr**, Shackelford GD, Petrie RH. Magnesium tocolysis and neonatal bone abnormalities: A controlled study. *Obstet Gynecol.* **1991**; 78(4):611-614.
- **Mittendorf R**, Covert R, Elin R, et al. Umbilical cord serum ionized magnesium level and total pediatric mortality. *Obstet Gynecol* **2001**; 98(1): 75-78.

- **Mitterdorf R**, Dambrosia J, Damman O, et al. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* **2002**; 140(5): 540-546.
- **Peaceman AM**, Meyer Ba, Thorp Ja, et al. The effect of magnesium tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*. **1989**; 161:771-774.
- **Papatsonis D**, Flenady V, Cole S, Liley H . Antagonistas de receptores de oxitocina para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, **2008**. Oxford: Update Software.
- **Anotayanonth S**, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamiméticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, **2008**. Oxford: Update Software

X. ANEXOS

DIAGRAMA 1

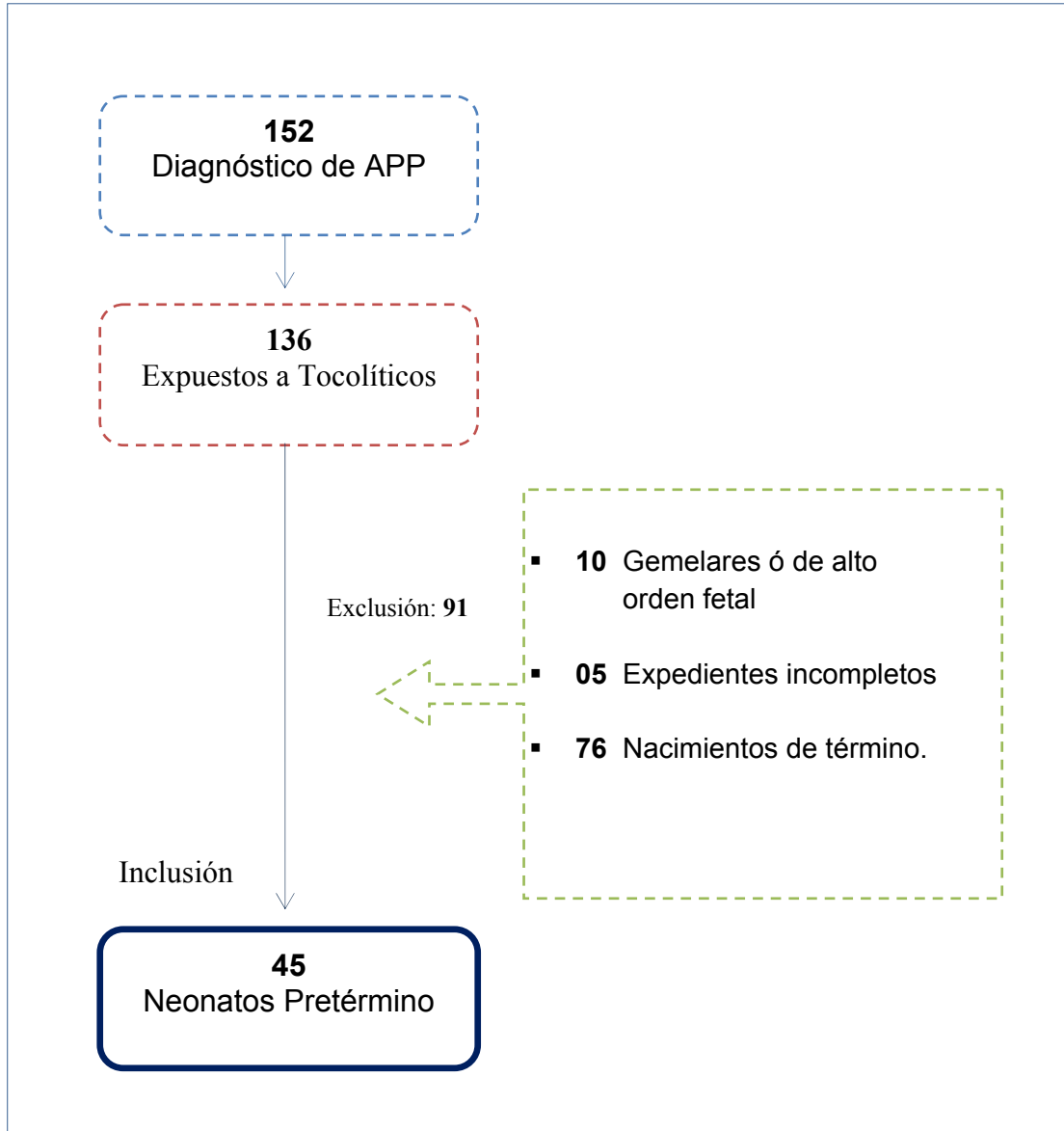


TABLA 1. VARIABLES MATERNAS

VARIABLE	%
Edad materna	31.86±4.2 (21-40)
Alcoholismo	4(8.9%)
Tabaquismo	11(24.4%)
Infecciones	
IVU	12(26.7%)
Cervicovaginitis	3(6.7%)
Corioamnioitis	1(2.2%)
Cerclaje	11(24.4%)
Parto Pretérmino previo	9(20%)
Membranas Integras	43(95.6%)
Uso de antibiótico	37(82.2%)
Uso de Inductores de Madurez Pulmonar	34(75.6%)
Número de dosis de Inductor de madurez pulmonar	1.7±2(0-6)
Vía de resolución	
Parto eutócico	11(24.4%)
Parto distócico	2(4.4%)
Cesárea	32(71.1%)
Edad gestacional al momento de exposición (SDG)	31±3.26 (21.6-36.5)
DEIH materna	3.4±4.60 (1-32)

IVU: infección de vías urinarias, DEIH: días de estancia intrahospitalaria

TABLA 2. VARIABLES NEONATALES

Variable	Betamimético (n=23)	Sulfato de Magnesio (n=1)	Bloqueador de Canales de Calcio (n=4)	Inhibidor de prostaglandinas (n=6)	Multiterapia (n=11)
Peso RN	2395±480	2245±±0	1984±389.7	1750±700.91	1974±924.73
Sexo RN	M:56.5% F:43.5%	M:0% F:100%	M: 50% F:50%	M:33.3% F:66.7%	M:36.4% F:63.6%
Talla RN	46.91±4.2	49±±0	43.25±3.5	41.83±7.19	43.54±8.40
Apgar al min	8.30±1.02	8	8.25±0.50	7.33±3.66	7.18±2.63
Apgar (5 min)	8.78±0.95	9	9±0	7.66±3.77	7.63±2.65
Silverman A.	0.86±1.14	1	1.75±0.50	2.5±3.88	2.27±3
Oxígeno(horas)	211.30±603-03	48	50.50±34.30	85.50±124.12	73.27±214.89
CPAP	-	-	1(25%)	-	1(9.1%)
Factor Surfactante	2 (8.7%)	-	1 (25%)	-	3(27.3%)
Duración exposición a tocolítico (horas)	44.39±27.47	96	27.5±9.84	22±13.50	60.18±39.03
Edad al nacimiento	34.6±2.4	36±0	33.4±2.85	32.2±5.25	33±4.68
DEIH del RN	13.17±30.12 (1-147)	3	24.25±26.10	17.50±17.43	8.72±15.53

RN: recién nacido, DEIH: días de estancia intrahospitalaria,

TABLA 3. MORBILIDAD NEONATAL

Variable	Betamiméticos (n=23)	Sulfato de Magnesio (n=1)	Bloqueadores de Canales de Calcio (n=4)	Inhibidor de Prostaglandinas(n=6)	Multiterapia (n=11)
SDR	1(4.3%)	-	-	-	-
HIV	-	1 (100%)	-	-	-
CCA	-	-	-	-	-
ECN	-	-	-	-	-
Sepsis	-	-	-	-	-
EMH	-	-	-	-	-
Complicación renal	-	-	-	-	-
Retinopatía del prematuro	-	-	-	-	-
Más de uno de los antes mencionados	7(30.4%)	-	3(75%)	2(33.3%)	5(45.5%)
Sano a su egreso	21(91.3%)	1 (100%)	4(100%)	5 (83.3%)	8(72.8%)

SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria, HIV: Hemorragia intraventricular, CCA: cierre del conducto arterioso, ECN: enterocolitis necrotizante, EMH: Enfermedad de Membrana Hialina

GRÁFICA 1

