



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Ketorolaco sublingual versus intramuscular como
tocolítico en amenaza de parto pretérmino.**

TESIS

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

PRESENTA:

DR. JESÚS ALBERTO GASTÉLUM LEYVA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Ketorolaco sublingual versus intramuscular como tocolítico en amenaza de parto pretérmino.

TESIS

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

PRESENTA:

DR. JESÚS ALBERTO GASTÉLUM LEYVA

Dra. Elba Vázquez Pizaña
Jefe del Departamento de Enseñanza
Investigación y Calidad HIES

Dr. Luis Antonio González Ramos
Director General del HIES

Dr. Miguel Ángel Salceda Pérez
Director de Tesis
Adscrito a Ginecología y Obstetricia

Dr. Felipe Arturo Méndez Velarde
Profesor Titular al Curso Universitario de
Ginecología y Obstetricia

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fuerza de llegar a esta gran meta...

Con infinito amor y admiración a mis padres, por confiar plena y absolutamente en mí, así como por el apoyo que siempre me han brindado...

A toda mi familia por brindarme su amor, comprensión y apoyo incondicional...

A mi asesor de tesis y amigo Dr. Miguel Ángel Salceda Pérez, con cariño, por compartirme sus enseñanzas y su tiempo para realizar este protocolo, y ser parte importante en mi formación como especialista...

A todos mis maestros del curso de Ginecología y Obstetricia con profunda admiración por las enseñanzas y apoyo brindado durante estos años...

A mis amigos que han estado en buenas y malas, y me apoyaron en la realización de este trabajo...

A todas y cada una de mis pacientes que contribuyeron noblemente en mi formación...

ÍNDICE

1. Introducción.....	05
2. Resumen.....	07
3. Planteamiento del problema.....	09
4. Marco teórico.....	11
5. Objetivos.....	21
a) General	
b) Específicos	
6. Hipótesis.....	22
7. Justificación.....	23
8. Metodología.....	24
10. Resultados.....	28
11. Discusión.....	39
12. Conclusiones.....	41
13. Anexos.....	42
14. Bibliografía.....	43

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, el parto pretérmino es aquel que sucede antes de las 37 semanas de gestación (< 259 días) y, en términos globales; es un grave problema sanitario. Ocurre en aproximadamente el 7-11% de las gestaciones, y en el 3-7% corresponde a gestaciones de menos de 34 semanas. Su importancia radica en que el parto pretérmino concentra el 75% de la morbilidad y mortalidad en recién nacido sin anomalías congénitas.^{13,14}

Una vez producido el parto prematuro, se debe hacer un manejo óptimo del recién nacido para disminuir su mortalidad y morbilidad, pero aun así no se podrá evitar secuelas inherentes a la prematuridad y secundarias al tratamiento que debe otorgársele, sobre todo cuando ésta es extrema, lo que se traduce en niños de menos de 1500 grs y/o menores de 32 semanas al nacer. En estos casos se deben tratar las secuelas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Una tercera parte de los partos prematuros son de causa materna, otro tercio corresponde a pacientes con membranas rotas, y el otro tercio a pacientes con membranas integra asociadas principalmente a isquemia o infección.^{10,11}

El riesgo de morir de un recién nacido prematuro es 180 veces mayor que el de un recién nacido de término, y aquellos prematuros que sobreviven tienen un mayor riesgo de secuelas e invalidez. Este grupo explica el 83% de la mortalidad perinatal y los menores o iguales a 28 semanas, el 66% de las muertes. El riesgo de morir en el primer año de vida también es mayor para los prematuros, así como también la probabilidad de presentar secuelas a largo plazo: retraso en el desarrollo, déficit visual, déficit auditivos, enfermedad pulmonar crónica y parálisis cerebral.^{7,8}

Un manejo adecuado de las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro, permite prolongar la vida intrauterina, optimizando las condiciones del feto para el nacimiento.⁹ Dado que los riesgos perinatales son inversamente proporcionales a la edad gestacional al parto, se ha presumido que retrasar el nacimiento de prematuros reducirá la mortalidad y la morbilidad perinatal.⁵

Existen numerosos tratamientos farmacológicos disponibles para la tocólisis en el trabajo de parto prematuro sin complicaciones, que pueden utilizarse en un intento de retrasar el parto. El uso de los simpaticomiméticos (ritodrina, salbutamol, terbutalina) está muy extendido, pero presentan efectos secundarios maternos potencialmente graves. Dada su eficacia, se han sugerido otros medicamentos como bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la prostaglandin sintetasa (no selectivos y selectivos de la Cox-2), sulfato de magnesio, antagonistas de la oxitocina y donantes de óxido nítrico (trinitrato de glicerilo). También se han sugerido reposo en cama e hidratación materna.^{2,4}

El único medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para tocólisis es la ritodrina. El ketorolaco es un AINES (antiinflamatorio no esteroideos), con los mismos efectos que tienen sus otros congéneres. El estudio más importante que se ha realizado del mismo demostró su eficacia y su potencial para ser primera línea de acción útero-inhibidora. Bajo estos antecedentes e información surgió la interrogante sobre el uso terapéutico de ketorolaco para inhibición del trabajo de parto pretérmino.⁴

RESUMEN

Título: Ketorolaco sublingual versus intramuscular como tocolítico en amenaza de parto pretérmino.

Introducción: Según la OMS, el parto pretérmino es aquel que sucede antes de las 37 semanas de gestación (< 259 días) y, en términos globales; es un grave problema sanitario. Ocurre en aproximadamente el 7-11% de las gestaciones, y en el 3-7% corresponde a gestaciones de menos de 34 semanas. Su importancia radica en que el parto pretérmino concentra el 75% de la morbilidad y mortalidad en recién nacido sin anomalías congénitas. El riesgo de morir de un recién nacido prematuro es 180 veces mayor que el de un recién nacido de término, y aquellos prematuros que sobreviven tienen un mayor riesgo de secuelas e invalidez. Este grupo explica el 83% de la mortalidad perinatal y los menores o iguales a 28 semanas, el 66% de las muertes.

Objetivos: Comparar la efectividad de la dosis inicial de ketorolaco sublingual vs intramuscular como tocolítico en la amenaza de parto pretérmino, en embarazos menores de 34 semanas con un índice de Gruber Baumgarten igual o menor a 3.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo durante 3 meses con el propósito de comparar la efectividad de la administración de ketorolaco vía sublingual versus ketorolaco vía intramuscular.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes atendidas en urgencias con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con índice de Gruber Baumgarten de 3 o menos durante el periodo de septiembre a noviembre de 2013. Se procedió a la elaboración de matriz de datos donde se capturaron las variables previamente codificadas y se vaciaron los datos en computadora en programa Excel y STATA efectuándose análisis estadístico en este programa.

Resultados: En el periodo de estudio se registraron 87 pacientes de los cuales el 63.3 % corresponden a pacientes entre 20 y 34 años. En los 3 grupos de edad se encontró que la edad gestacional en la que se presenta con mayor frecuencia la amenaza de parto pretérmino fue de las 28-31 semanas de gestación con un porcentaje del 49.5%, en cuanto al índice de Gruber con el que se ingresó a las pacientes el 45 % fue con Gruber de 1, el 28 % con Gruber de 3 y el 27% con Gruber de 1, en porcentaje de éxito de tocolisis con ketorolaco dependiendo el índice de Gruber fue del 100 % para índice de 1, 92.5 para índice de 2, y de 75 % para índice de 3. El tiempo total de útero-inhibición en el grupo más representativo fue de 11 a 20 minutos. La vía de administración más eficaz fue la vía sublingual con un porcentaje de éxito de 92.3 % y de 87.5 % para la vía intramuscular. El tiempo promedio de tocolisis se logro de 17.41 minutos para la vía sublingual y de 22.78 minutos para la vía intramuscular.

Conclusiones: El ketorolaco como tocolítico en pacientes con índice de Gruber Baumgarten de 3 o menos es efectivo. La vía de ministración sublingual del ketorolaco es más efectiva que la intramuscular como dosis inicial de tocolisis. El ketorolaco como tocolítico es bien tolerado por las pacientes, tanto en vía de administración sublingual e intramuscular.

Las pacientes que lograron tocólisis con ketorolaco con índice de Gruber Baumgarten de 3 o menos llevaron su embarazo a término. Por lo que en este estudio se recomienda el uso de ambas vías de administración para tratamiento de la amenaza de parto pretermino.

Palabras clave: amenaza de parto pretermino, ketorolaco, índice de Gruber Baumgarten, tocólisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prematuridad es un problema de salud pública que ha venido en ascenso en los últimos años. Su implicación en la perinatología moderna toma importancia ya que está involucrada con patologías específicas relacionadas con la inmadurez o incapacidad de adaptación al medio externo de los diferentes sistemas orgánicos del recién nacido pre término. Están descritas complicaciones como el síndrome de distrés respiratorio neonatal, la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, sepsis o la retinopatía de la prematuridad, y a pesar de los avances de la medicina moderna se siguen presentando, ocasionando aumento de la tasa de morbilidad neonatal.^{13,14}

Está demostrado que existen factores de riesgos modificables y no modificables que influyen en la presencia de contracciones uterinas antes de las 37 semanas de gestación, dentro de los cuales se pueden mencionar: procesos infecciosos del tracto genitourinario, antecedentes de hemorragia en la primera mitad del embarazo, la raza afroamericana, las modificaciones cervicales, el embarazo múltiple y factores socioeconómicos diversos.¹⁵

La evidencia clínica actual apoya el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina y el ketorolaco, en el esquema de tocólisis para la amenaza de parto pretérmino. El uso de estos medicamentos está relacionado con oligoamnios, cierre prematuro del conducto arterioso, hipertensión pulmonar y enterocolitis necrotizante.^{1,2}

A partir de esta serie de elementos ha surgido la necesidad de realizar esta investigación con la finalidad de aportar nuevas ideas y soluciones en el manejo la amenaza de parto pretérmino.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es el ketorolaco efectivo como tocolítico para la amenaza de parto pretermino?

¿Cuál es la vía de administración de ketorolaco que presento mayor efectividad como tocolitico en amenaza de parto pretermino?

MARCO TEÓRICO

Se realizó una revisión bibliográfica de las variables en estudio y de trabajos anteriormente publicados a este proyecto.

Schorr (2005) evaluó la eficacia y seguridad del ketorolaco contra el sulfato de magnesio en pacientes con diagnóstico confirmado de parto pretérmino menor de 32 semanas. Cuarenta y cinco mujeres fueron incluidas al azar para recibir de 2 a 6 gr en infusión continua de sulfato de magnesio y a 43 se les administró ketorolaco 60 mg dosis de ataque, seguido de 30 mg cada 6 horas en 24 horas. El grupo que recibió ketorolaco presentó detención más rápida del trabajo de parto (2.71+/- 2.16 horas) que las cumplieron el esquema con sulfato de magnesio (6.22 +/- 5.65 horas). Ninguna paciente tuvo que discontinuar los medicamentos por algunos efectos adversos. Demostró que en embarazos menores de 32 semanas el ketorolaco puede ser un agente tocolítico de primera elección.⁴

Smith (2007) determinó el efecto tocolítico de la nitroglicerina transdérmica en el trabajo de parto pretérmino y la resultante neonatal. Se distribuyeron al azar pacientes entre 24 y 32 semanas de gestación, a setenta y cuatro se les administró nitroglicerina transdérmica (0.4 mg/h) y 79 recibieron placebo. Utilizaron en cada grupo de estudio betametasona 12 mg cada 24 horas. El riesgo neonatal de presentar de patología pulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular y enterocolitis necrotizante fue valorado. En los neonatos de madres tratadas con nitroglicerina la disminución del riesgo de complicaciones al ser comparadas con el grupo que recibió placebo (riesgo relativo 0.29 [95% intervalo de confianza 0.08, 1.00] [p = 0.048]; diferencia de riesgo 0.10 [95% intervalo de confianza -0.19, -0.01];

necesidad de tratamiento 10 [95% intervalo de confianza 5, 100]). La tasa de nacimiento antes de la 28 semanas disminuyó (riesgo relativo 0.50, 95% intervalo de confianza 0.23, 1.09). Se observó mayor tasa de efectos adversos con el uso de nitroglicerina. Como conclusión la nitroglicerina disminuye la mortalidad y morbilidad neonatal, reduce el riesgo de nacimiento antes de las 28 semanas. ¹⁶

Black (2007) comparó los efectos maternos y fetales del trinitrato de glicerina transdérmica y la ritodrina. Setenta mujeres con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino entre las 24 y 32 semanas fueron incluidas en el estudio y distribuidas al azar para recibir ritodrina endovenosa o trinitrato de glicerina transdérmica. Se monitorizaron los signos vitales maternos y la frecuencia cardíaca fetal (FCF). El cambio medio en la frecuencia cardíaca materna fue de 21,1 latidos por minutos menos (95% intervalo de confianza [IC]: 15,7, 26,5, $p < 0.001$), y la media de la frecuencia cardíaca materna fue 21,8 latidos por minuto menos (95% IC: 16,9, 26,7, $p < 0.001$) en el grupo que recibió trinitrato de glicerina. El cambio medio de FCF fue de 9,2 latidos por minuto menos (95% IC 3,8, 14,6, $p = 5.001$) y la media del FCF inferior (6,9 latidos por minuto, IC del 95%: 1,9, 11,9, $p = 5.008$) en las que recibieron trinitrato de glicerina. Ritodrina tuvo un significativo efecto hipotensor (95% IC: 24.3, 0.0, $p = 5.03$). La presión arterial media no presentó alteraciones significativas durante el tratamiento. El autor concluye que el trinitrato de nitroglicerina a dosis requeridas tiene el menor efecto en la frecuencia cardíaca, el pulso y el FCF. En general tiene menos efectos cardiovasculares y es seguro su uso en mujeres con trabajo de parto pretérmino. ¹⁷

La prematuridad es un problema de salud pública que va en aumento a pesar de la disminución de la mortalidad perinatal en las últimas décadas (Slattery, 2002). Según la organización mundial de la salud y la sociedad americana de pediatría, el nacimiento pre término es el que

ocurre entre las 20 semanas de gestación hasta las 36 semanas y seis días a partir de la fecha del primer día de la menstruación. En los países desarrollados las tasas oscilan entre el 5 al 12 % de los embarazos y a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y los posibles factores que lo desencadenan, por el aumento de las técnicas de fertilidad y el manejo más agresivo de las patologías maternas, la incidencia del mismo no disminuye (Hamilton, 2006).⁵

El diagnóstico de amenaza de parto pretermo se establece en presencia de contracciones uterinas, con frecuencia de 1 cada 10 minutos, de 30 segundos de duración, que se mantienen durante un periodo de 60 minutos, borramiento del cuello uterino del 50% o menos y dilatación igual o menor a 3 cm, entre las 20 y 36 semanas de gestación (Oyarzun, 1996).¹⁸

Los factores más comunes que llevan al parto pre término incluyen: el nacimiento por razones maternas o fetales, el trabajo de parto espontáneo y la rotura prematura de membranas ovulares (Tucker, 1991).¹⁹

Se ha observado que las mujeres en edades extremas de la vida tienen clara probabilidad de presentar nacimiento pretérmino. El antecedente de parto pretérmino es otro de los factores más importantes de riesgo de parto pretérmino espontáneo (Heffner, 1993). Embarazos previos con aborto como factor de riesgo que pueda predisponer al parto pretérmino está en discusión, algunos autores mencionan que existe mayor riesgo de parto pretérmino en estas pacientes (Meis; 1995), para otros el riesgo no existe (Ekwo; 1993), a no ser que existan patologías que están relacionadas con el parto prematuro y aborto, como la incompetencia istmicocervical y las malformaciones uterinas, donde el riesgo de parto pretérmino puede llegar al 20,7% (Raga; 1997).^{3,4}

Una condición bien establecida es el embarazo múltiple, el 30-50 % de culminan en parto pretérmino (Blanco; 2000). Las técnicas de reproducción asistida están asociadas con aumento de la tasa de parto pretérmino, ligada en la mayoría de los casos a la presencia de embarazos múltiples, aunque las gestaciones únicas no escapan al riesgo (McGovern; 2002).^{12,17}

Un factor bien establecido de parto pretérmino es la hemorragia de la primera y segunda mitad del embarazo, más aun si se produce en el segundo o tercer trimestre (Heffner; 1993).¹² Patologías médicas como hepatitis, infecciones sistémicas, diabetes mellitus y epilepsia se relacionan con el nacimiento pretérmino, sin dejar a un lado otro factor infeccioso como las infecciones vaginales, principalmente la vaginosis bacteriana, y las del tracto urinario. (De Haas; 1991).¹⁹

La producción de lipopolisacáridos y fosfolipasas, por microorganismos patógenos, permiten la activación de prostaglandinas (PG), interleucinas (IL1, IL2, IL6, IL8, IL16) y el Factor de Necrosis Tumoral (FNT). Esto incrementa la apoptosis, la producción de proteasas y facilita la disolución de la matriz extracelular. El resultado es la isquemia local, hemorragia placentaria y expresión de trombina decidual, incrementando la producción de proteasas coriodescudales, sobredistensión de las membranas ovulares y contracciones uterinas. (Fortunato; 2003, Naeye; 1980, Mercer; 2004).²

Gérmenes como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* y el Estreptococo del grupo B (EGB) se involucran en la patogenia y complicaciones del parto prematuro. Condiciones como el índice de masa corporal inferior a 19.8 kg/m², bajo estrato socioeconómico, relaciones sexuales recientes, raza negra, enfermedad pulmonar, consumo de cigarrillos durante el embarazo, antecedentes de cirugías cervicales y la sobredistensión uterina en el caso del polihidramnios o macrosomía fetal (Meis; 1987, Charles; 1981).¹⁵

No se ha establecido un método preciso para estimar de manera efectiva la posibilidad de presentar amenaza de parto pre término. Se deben determinar los factores de riesgo y así lograr establecer la posibilidad de riesgo estimado de cada paciente.^{9,15}

Se ha intentado predecir el riesgo de parto pretérmino realizando tacto de rutina en la consulta prenatal. Buekens en 1994 realizó una de las más amplias investigaciones al respecto, donde comparo dos grupos de embarazadas sin riesgo de parto pretérmino, a un grupo se le practicó tacto de rutina en cada consulta y al grupo de control solo si lo ameritaba, no se encontró diferencia con respecto a presentar parto pretérmino. A pesar que en pacientes de alto riesgo los tactos de rutina suelen ser motivo de controversia, no se ha demostrado que su implementación de rutina sea predictor de nacimiento pretérmino.⁵

Se ha demostrado que el acortamiento cervical está altamente relacionado con la amenaza de parto pre término, por lo tanto la valoración del cérvix mediante ultrasonido debe ser realizada. No existe consenso para establecer la edad gestacional ideal para su solicitud, algunos autores recomiendan realizarlo entre las 16 y 24 semanas. Si la longitud del cuello uterino es menor de 25 mm el riesgo de ruptura prematura de membranas y parto pre término antes de las 35 semanas aumenta significativamente (Owen; 2001, De Carvalho; 2005).⁶

La fibronectina fetal es una proteína involucrada en la adhesión celular y se eleva considerablemente cuando hay riesgo de amenaza de parto pretermo. Una diversidad de pruebas pueden utilizarse para determinar su concentración en secreción vaginal. Resultados positivos mayores de 50 ng/ml para fibronectina y longitud del cuello uterino menor de 25 mm, aumentan el riesgo de presentar parto pre término (Chien; 1997).¹²

Los niveles de estriol aumentan entre las 3 y cuatro semanas antes del nacimiento, por lo cual puede ser un marcador para parto pretérmino. El estriol en saliva tiene valores similares que

los séricos, por lo tanto su fácil recolección permite ser un método práctico y fiable de valorar (Goodwin; 1999). McGregor encontró que valores de E3 <2.1 ng/mL predijeron nacimientos antes de las 37 semanas de gestación ($p <0.0003$; OR 3,4; IC 95% 1,7-6,8). Si la repetición del test a la semana era también $>2,1$ ng/mL, el RR de nacimiento pretérmino se incrementa a 6,86 (3,2-14,5; $p <0,0001$). El tener dos test positivos consecutivos fue asociado con un intervalo al nacimiento de 2 semanas y 3 días (valor predictivo negativo 97%).¹²

En el caso de que la paciente cumpla con los criterios de amenaza de parto pretérmino se debe iniciar el tratamiento médico. Otro problema relacionado con el mismo es la presencia de parto pretérmino, donde lo caracteriza la regularidad de las contracciones uterinas y modificaciones cervicales relacionadas con 50 % de borramiento cervical y más de 2 cm de dilatación.^{6,7}

A pesar que el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino es muy inespecífico, el tratamiento debe realizarse con el único objetivo de usar los corticoesteroides y trasladar a la paciente a un centro que cuente con unidad avanzada de manejo neonatal (Jeyabalan; 2002).¹⁷

Dentro del esquema tratamiento se encuentra los beta agonistas, siendo la terbutalina el medicamento de elección, los calcioantagonistas como la nifedipina, antiinflamatorios no esteroideos, el sulfato de magnesio y el atosiban, son los de uso más común.⁴

La nitroglicerina, donante nítrico y relajante potente del músculo liso, actúan en el mismo elevando el guanosín monofosfato cíclico (GMPc) (Chuprin; 1986). Este tiene un inicio rápido y una duración corta (media de 2 minutos) y se utiliza cada vez más para varias emergencias obstétricas, tales como retención placentaria, facilitar la extracción fetal durante la cesárea, corrección de la inversión uterino; y en la versión externa intraparto del segundo gemelo. Así como también en la relajación uterina durante la cirugía fetal (Harrison; 1996).⁵

La nitroglicerina relaja el músculo liso vascular, dando por resultado la dilatación de las arterias y de las venas periféricas. Bootstaylor (1997) evaluó los cambios hemodinámicos maternos y fetales en ovejas durante la infusión de la nitroglicerina. Aunque la presión arterial materna disminuyó y el ritmo cardíaco aumentó, se mantuvieron los valores maternos de pH y gases sin modificaciones. No hubo cambios en los valores gasométricos o en el ritmo cardíaco fetal. Advirtió que hay que tener precaución al comparar los resultados de los estudios de animales en los seres humanos; sin embargo, sugiere que la terapia con nitroglicerina tenga un ancho margen de seguridad y estimulan a investigaciones adicionales con nitroglicerina como tocolítico.¹⁰

Los resultados del uso de nitroglicerina como tocolítico en amenaza de parto pretérmino fueron divulgados en dos pequeños ensayos no controlados usando parches de nitroglicerina (Lees; 1994, Rowlands; 1996). El estudio realizado por Lees fue observacional e incluía 13 mujeres con contracciones uterinas. La prolongación del embarazo fue de 34 días. Los efectos secundarios que presentaron las pacientes fueron cefalea, relacionada con altas dosis, eritema en la zona de colocación del parche e hipotensión. El segundo ensayo observacional estudió diez pacientes con amenaza de parto pretérmino. El embarazo fue prolongado en un promedio de 36 semanas y 2 días. En ese estudio la cefalea era el único efecto secundario que presentaron las pacientes.^{5,15}

Por ser estudios observacionales estos hallazgos imposibilitan la formación de cualquier conclusión con respecto a seguridad o eficacia.

Los betamiméticos como la ritodrina son drogas de elección en el Reino Unido y Europa para mujeres en trabajo del pretérmino, y sus efectos secundarios están establecidos. Los cambios cardiovasculares incluyen palpitaciones, temblor, dolor torácico, cambios en el electrocardiograma, taquicardia e hipotensión. Se han descrito muertes por edema agudo de pulmón, hiperglicemia e hipocalcemia, por lo tanto en madres diabéticas no debe utilizarse. Black comparó el uso de nitroglicerina transdérmica con ritodrina y observó que los efectos adversos maternos y fetales son mayores con el uso de ritodrina, con un mismo potencial útero-inhibidor.¹⁵

La producción de prostaglandinas está involucrada en el inicio y mantenimiento de las contracciones uterinas en la amenaza de parto pretérmino y el parto pretérmino (Casey; 1988).

^{5,15} En 1973, Lewis y Schulman observaron una prolongación de la gestación en mujeres tratadas con los salicilatos a alta dosis. Nieby (1980) estableció que la indometacina oral era un tratamiento eficaz para el manejo agudo del trabajo de parto pretérmino. En ese estudio, los efectos secundarios fetales o neonatales no se valoraron, pero cuando Besinger estudió a pacientes que recibieron indometacina en dosis largas, una incidencia del 11% de oligohidramnios fue observada. Moise (1988) documentó la presencia de cierre prematuro del conducto arterioso fetal en mujeres tratadas con indometacina, y otros informes sugirieron que la exposición prenatal del indometacina era un factor de riesgo independiente para la hemorragia intraventricular neonatal y enterocolitis necrotizante, aunque es eficaz como agente tocolítico (Norton; 1993, Major;1994).^{2,11}

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) actúan inhibiendo las enzimas COX-1 y COX-2, que son esenciales para la conversión del ácido araquidónico y ácidos grasos en prostaglandinas. Esta inhibición es fácilmente reversible una vez que los niveles de la droga

declinan después de la interrupción de la terapia. Las prostaglandinas estimulan la entrada de iones del calcio en el músculo liso uterino. El calcio facilita la interacción del complejo miosina-actina dando por resultado la contracción del miocito. Además, las prostaglandinas aumentan el desarrollo de uniones celulares dentro del miometrio permitiendo contracciones sincronizadas. La capacidad de la indometacina de suprimir la producción de prostaglandinas es la base de su capacidad de detener el trabajo de parto pretérmino. Estas sin embargo, tienen muchas funciones adicionales en mantener la fisiología normal del feto y el recién nacido, incluyendo los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores potentes (Cassin; 1980, Clyman; 1980).^{2,11}

La supresión de prostaglandinas puede conducir no sólo a la detención de la actividad uterina, si no también puede dar lugar a vasoconstricción y a la reducción del flujo sanguíneo a los órganos fetales. Esta vasoconstricción es reversible después del uso a corto plazo, pero la exposición prolongada puede dar lugar a cambios persistentes en el ducto arterioso y la circulación cerebral y mesentérica fetal. Estos cambios pueden potencialmente elevar el riesgo neonatal de isquemia y hemorragia intraventricular o intestinal. Además, la supresión prolongada de prostaglandinas endógenas puede causar disminución de la producción de orina fetal y conducir en última instancia a oligohidramnios. La terapia corta con indometacina, menos de 72 horas, no parece promover tales riesgos clínicos (Moise; 1988, Vermillion; 1997).^{2,3}

Los AINES se pueden administrar vía oral, rectal, o vaginal, cruzan fácilmente la placenta y las concentraciones umbilicales fetales son comparadas con los niveles maternos en el plazo de 5 horas posterior a su administración (Bhat; 1979). Identificar la dosis efectiva más baja es importante para disminuir el riesgo de efectos secundarios asociados. La droga está

contraindicada en pacientes con historia de enfermedad ácido péptica, patología renal o enfermedad hepática, alteraciones hematológicas, o con hipersensibilidad a al medicamento. La indometacina también tiene características antipiréticas; su uso cuando existe la sospecha de corioamnionitis se debe omitir por la capacidad de enmascarar el cuadro clínico.^{2,7}

El ketorolaco es un AINES, con los mismos efectos que tienen sus otros congéneres. El estudio más importante que se ha realizado del mismo demostró su eficacia y su potencial para ser primera línea de acción uteroinhibidora. La dosis recomendada es 60 mg de impregnación seguido de 30 mg endovenoso cada 6 horas si es necesario, siendo la dosis tóxica de 3 mg/kg de peso (Schorr; 1998). No está demostrada su teratogenicidad, y su uso durante la lactancia no está contraindicado. (Wischnik; 1989). Existe una nueva forma de administración sublingual que puede ser utilizada, y la ventaja teórica que posee es mayor por la facilidad de administración y la acción más rápida del mismo.^{1,2,17}

La terapia tocolítica de mantenimiento después de un tratamiento exitoso del episodio agudo de amenaza de parto pretérmino no reduce la incidencia de recurrencia del cuadro o del parto prematuro sin mejorar el resultado perinatal (Meirowitz; 1999).¹⁵

Tocolítico: Fármaco que tiene la capacidad de inhibir o disminuir la actividad uterina (Schorr; 1998).⁴

OBJETIVOS

General

- Comparar la efectividad de la dosis inicial de ketorolaco sublingual versus intramuscular como tocolítico en la amenaza de parto pretérmino, en embarazos menores de 34 semanas con un índice de Gruber Baumgarten igual o menor a 3.

Específicos

- Conocer el número de gestaciones que llegan a término después de aplicación de ketorolaco como tocolítico.
- Saber la diferencia entre el tiempo que actúa el ketorolaco por vía sublingual e intramuscular como tocolítico.
- Valorar la eficacia de ketorolaco como tocolítico.
- Conocer los efectos secundarios presentados por las pacientes tratadas con ketorolaco.

HIPÓTESIS

- El ketorolaco sublingual tiene los mismos beneficios como tocolítico que el ketorolaco intramuscular como dosis de inicio.

JUSTIFICACIÓN

- En vista de las altas tasas de complicaciones inherentes a la prematuridad, se ha propuesto la necesidad de establecer proyectos de investigación que disminuyan la morbimortalidad relacionada con el parto pretérmino.
- Esta investigación dejará bases claras en la literatura científica de los posibles beneficios que tienen esquemas de útero inhibición poco utilizados, en este caso la vía sublingual de Ketorolaco, y su potencial tocolítico, dejando claro que no solo la vía intramuscular es efectiva para la terapia de inicio en la amenaza de parto pretérmino.
- Debido a las facilidades de la vía de administración sublingual comparada con la vía intramuscular, tomando en cuenta que esta última requiere de personal calificado para su aplicación, se busca estudiar los beneficios de la administración sublingual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se observaron pacientes atendidas en el servicio de urgencias con diagnóstico de amenaza de parto pretermino en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, en un periodo comprendido entre septiembre a noviembre de 2013.

Criterios de inclusión:

- Embarazo mayor a 20 semanas y menores de 34 semanas de gestación por fecha de última regla segura y confiable.
- Índice tocolítico de Gruber Baumgarten igual o menor a 3.
- Pacientes atendidas en consulta de urgencias en HIMES.
- Paciente que acepte el manejo.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad que ponga en riesgo estado de salud de la madre.
- Antecedente de asma, enfermedad ulcero péptica o patología en la coagulación sanguínea.
- Pacientes con antecedente de trombocitopenia.
- Sensibilidad a los AINES.
- Producto con malformación, corioamnionitis, oligohidramnios, restricción de crecimiento in útero o estado fetal no alentador.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Semanas de gestación.
- Índice de Gruber Baumgarten.
- Vía de administración.
- Tiempo de tocólisis.
- Tocólisis a los 7 días.
- Edad término de embarazo.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Número de gestaciones

En el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora de la Secretaría de Salud de la ciudad de Hermosillo, se realizó un estudio transversal durante 3 meses, con el propósito de comparar la efectividad del ketorolaco vía sublingual versus vía intramuscular.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes ingresadas al hospital con diagnóstico de amenaza de parto prematuro en un periodo comprendido de septiembre de 2013 a noviembre del mismo año. Para la realización del estudio, el protocolo contó con la aprobación de la dirección de enseñanza del hospital.

Las pacientes que se incluyeron en este estudio fueron seleccionadas de acuerdo a los criterios clínicos de el lineamiento técnico de la Secretaría de Salud como diagnóstico para amenaza de parto prematuro y se excluyeron aquellas que presentaran enfermedad ácido péptica, asma o productos con malformaciones.

En el servicio de urgencias se calcula edad gestacional en base a la fecha de última menstruación, y en caso de desconocer la fecha se toma en cuenta los ultrasonidos obstétricos

con los que contaban las pacientes. Se realiza exploración física, en la que se incluye fondo uterino, frecuencia cardiaca fetal y tacto vaginal en busca de modificaciones cervicales.

La edad materna se clasifica por rangos de edad en los siguientes grupos, de 14 a 18 años, 19 a 23 años, 24 a 28 años y 29 a 32 años.

Los criterios de inclusión fueron: Embarazo mayor a 20 semanas y menores de 34 semanas de gestación por fecha de última regla segura y confiable. Índice tocolítico de Gruber Baumgarten igual o menor a 3. Pacientes atendidas en consulta de urgencias en HIMES. Paciente que acepte el manejo.

Se excluyeron todas las pacientes Enfermedad que ponga en riesgo estado de salud de la madre. Antecedente de asma, enfermedad ulcero péptica o patología en la coagulación sanguínea. Pacientes con antecedente de trombocitopenia. Sensibilidad a los AINES. Producto con malformación, corioamnionitis, oligohidramnios, restricción de crecimiento in útero o estado fetal no alentador y pacientes que no reunían los criterios de inclusión ya descritos.

Para recolectar la información se realizó un formulario para la recolección de datos, en donde se captó la información obtenida de las pacientes y expedientes. Este formulario se elaboró con un conjunto de variables de acuerdo con los objetivos del estudio. Se probó la funcionalidad del formulario en 10 pacientes y expedientes en base a los resultados se hicieron correcciones a la estructura del mismo. Una vez que se obtuvo el formulario definitivo, se aplicó a la población de pacientes elegidas como participantes.

Se atendieron 103 pacientes en el hospital durante el periodo de estudio y 103 pacientes se diagnosticaron como amenaza de parto pretermino, pero se excluyeron 16 expedientes por no reunir los criterios establecidos; quedaron un total de 87 pacientes a los cuales se les aplicó el

formulario definitivo posterior a la administración del medicamento por el personal del servicio de urgencias.

Se procedió posteriormente a la elaboración de una matriz de datos en donde se vaciaron las variables previamente codificadas y se capturó la información en computadora en el programa de Excel y STATA, efectuándose un análisis estadístico en estos programas. El estudio estadístico se llevó a cabo mediante la obtención de medias, frecuencias y porcentajes.

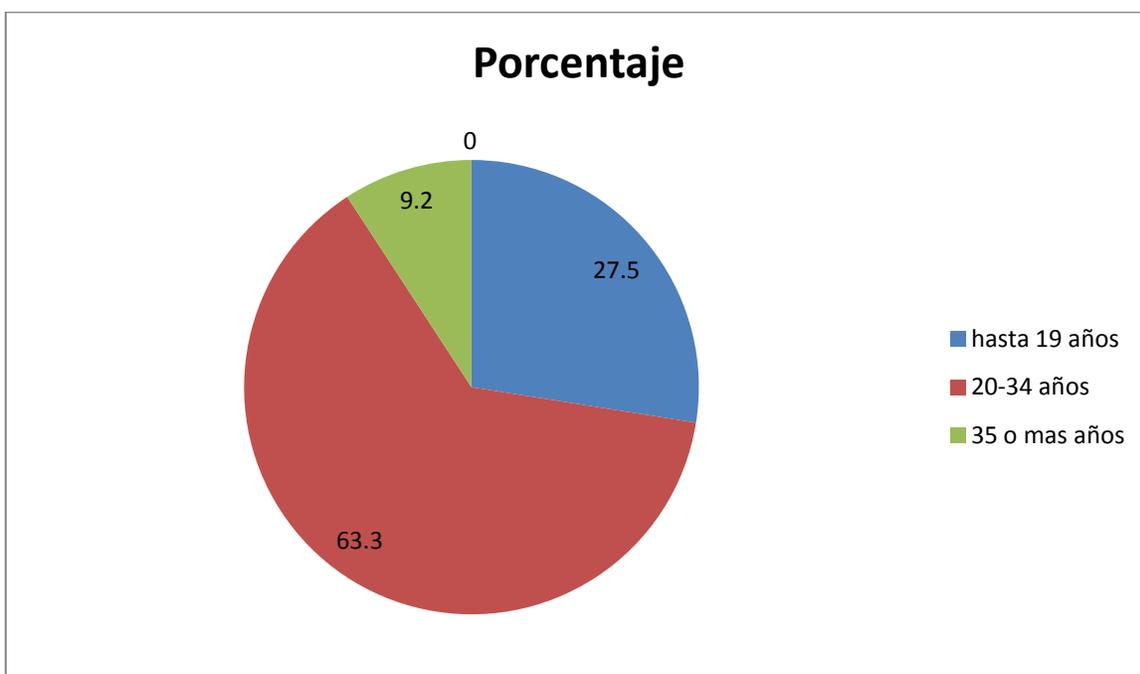
CONSIDERACIONES ETICAS

Este proyecto fue revisado y aceptado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital infantil del Estado de Sonora con el número de registro 030/2014, no encontrando conflicto de intereses para la publicación de la información valorada.

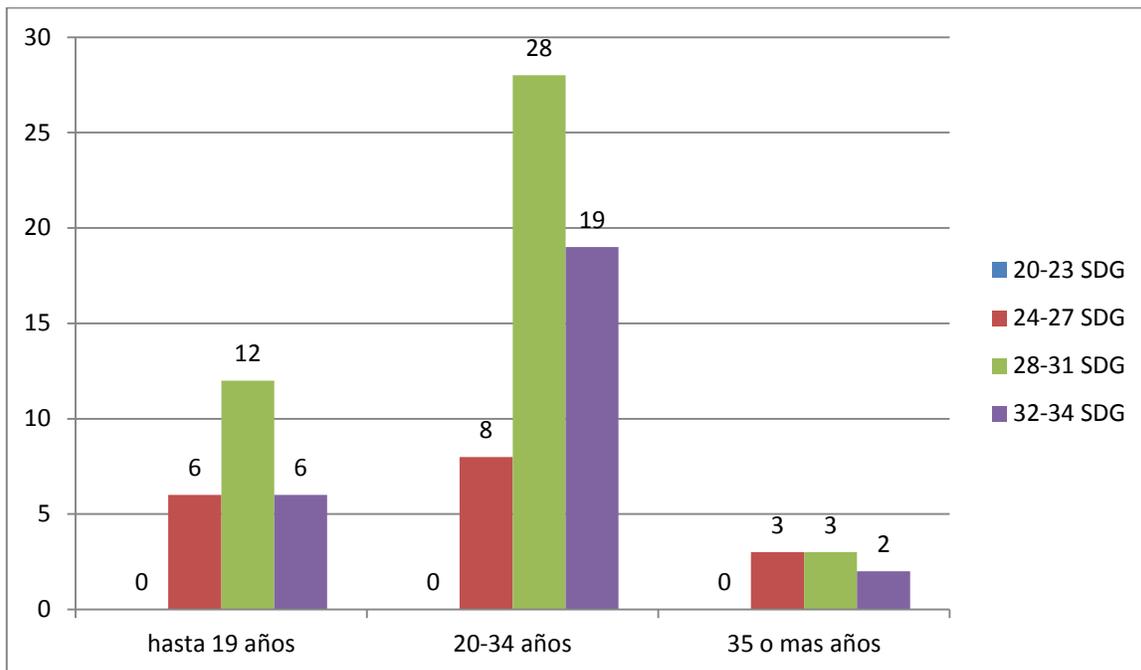
RESULTADOS

Estudio transversal que comprende un periodo de septiembre de 2013 a noviembre de 2013, en donde se ingresaron un total de 103 pacientes, en el que sólo se ingresaron 87 por contar con todos los criterios de inclusión.

Durante el periodo de estudio se registraron 87 amenazas de parto pretermino en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, de los cuales el 27.5 % de estos corresponden a adolescentes menores de 19 años, el 63.3 % de mujeres entre 20 y 34 años y el 9.2 % en mayores de 35 años.



Gráfica 1. Distribución porcentual de pacientes por rangos de edad. Fuente: Base de datos.

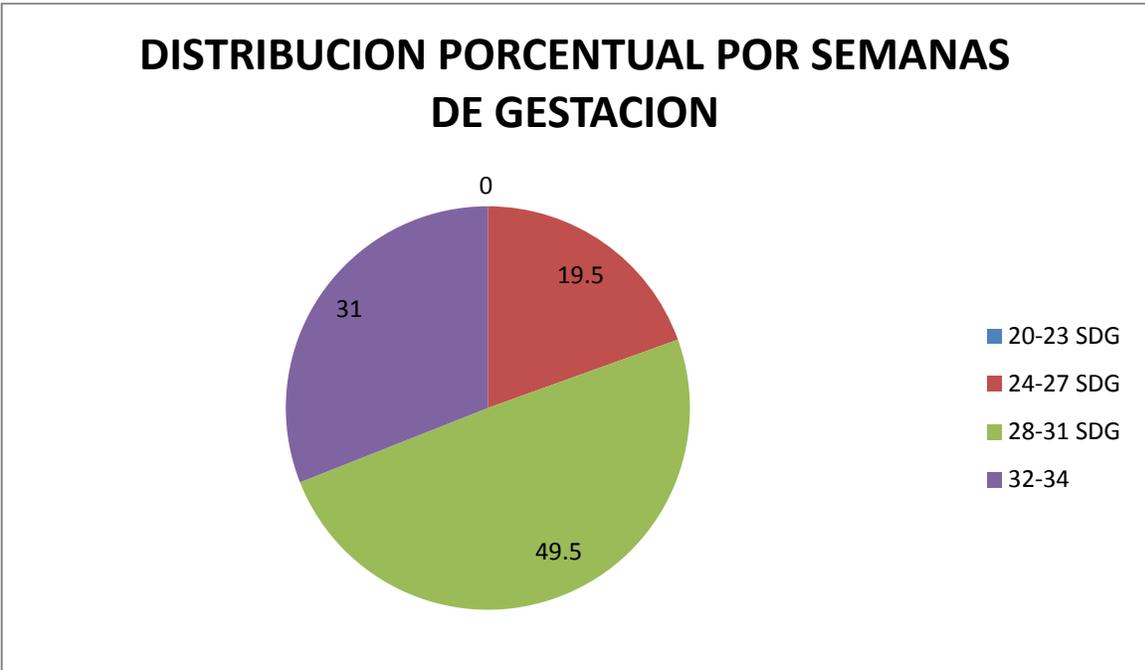


Gráfica 2. Distribución de casos por semanas de gestación y grupos de edad. Fuente: Base de datos.

En la grafica numero 2 se puede observar que no se reportaron casos de menores de 23 semanas, en el grupo de menores de 19 años se reportaron 6 casos de amenaza de parto pretermino de 24-27 semanas, 12 de 28-31 semanas y 6 de 32-34 semanas.

En el grupo de 20-35 años de edad, se encontró el mayor número de casos de amenaza de parto pretermino con un total de 55 casos, de los cuales 8 corresponden a las semanas 24-27, 28 de entre 28-31 semanas y 19 entre 32-34 semanas.

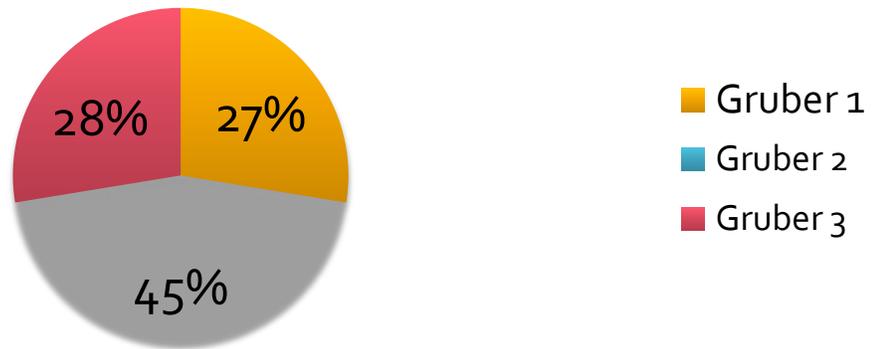
En el grupo de mayores de 35 años se presento el menor número de casos de amenaza de parto pretermino con solo 8 casos de los cuales 3 corresponden de la semana 24-27, de 28 a 31 semanas se reportaron 3 casos y solo de entre la semana 32-34.



Gráfica 3. Distribución porcentual de casos de amenaza de parto pretérmino por semanas de gestación. Fuente: Base de Datos.

La siguiente grafica describe claramente que el mayor número de casos de amenaza de parto pretermino se presento entre la semana 28 a 31 representando el 49.5 % de los casos (43), el segundo grupo con mayor número de casos fue de la semana 32-34 con 31 % (27), y el 19.5 % corresponde a la semana 24-27 con un total de 17 casos, no se reportaron casos de amenaza de parto pretermino entre la semana 20 a 23.

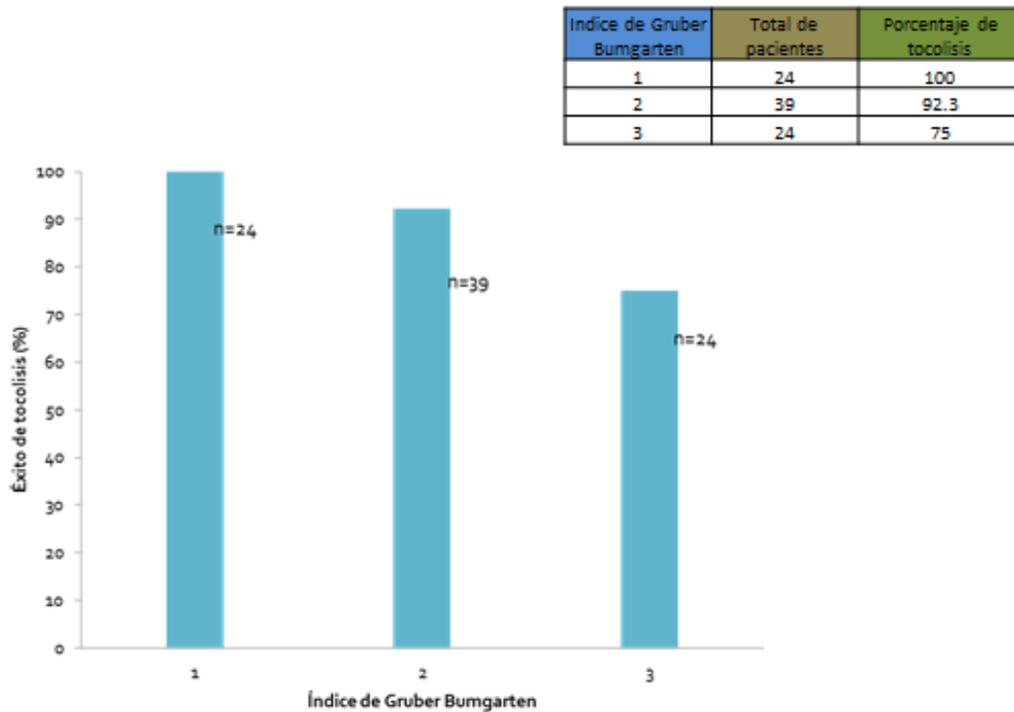
Índice de Gruber Baumgarten en pacientes con amenaza de parto pretérmino



Gráfica 4. Distribución porcentual de pacientes por índice de Gruber Baumgarten. Fuente: Base de datos.

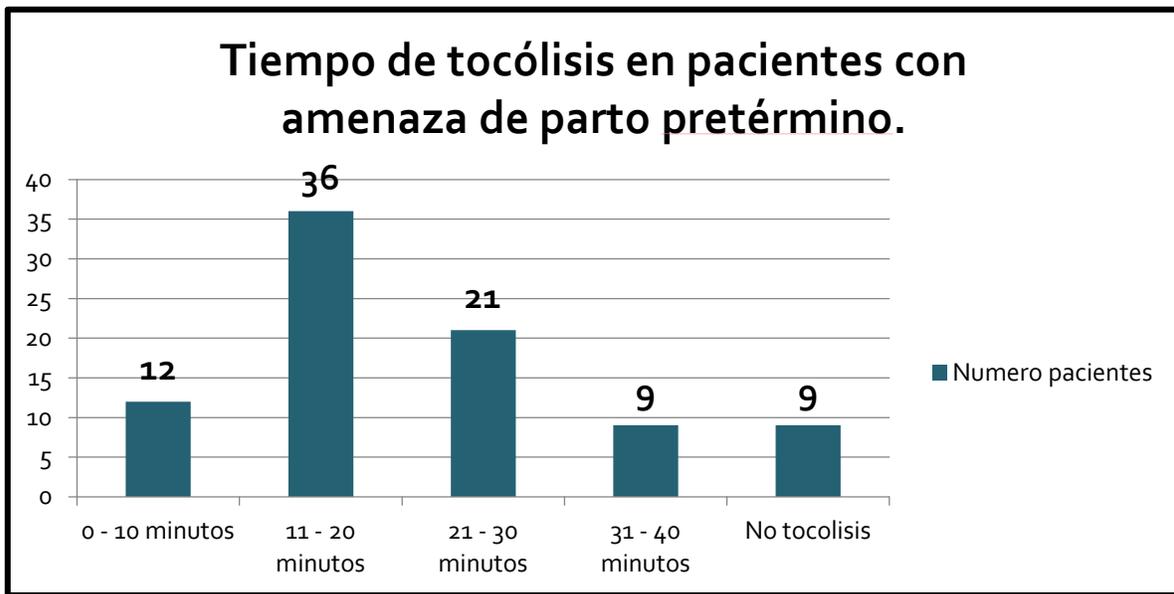
Para este estudio se tomó el índice de Gruber como parámetro de inclusión de pacientes con calificación menor o igual a 3, del total de pacientes encontramos que el 45 % de las pacientes ingresaron con un índice de 2, el 28 % con índice de 3 y el 27 con índice de 1.

Total de pacientes con amenaza de parto pretérmino tratadas con ketorolaco y porcentaje de éxito según índice de Gruber Baumgarten.



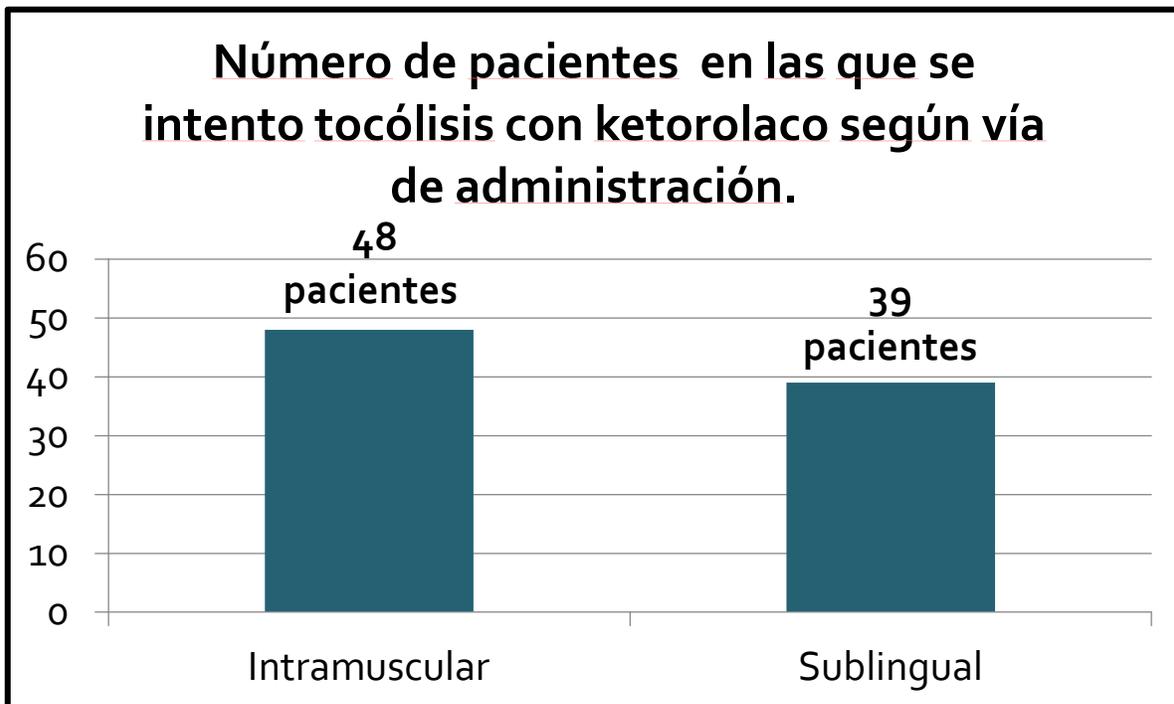
Gráfica 5. Éxito de tocolisis con uso de ketorolaco. Fuente: Base de datos.

En la grafica número 5 se describe el índice de éxito de tocolisis con ketorolaco independientemente de la vía de administración, podemos observar que en el grupo con índice de Gruber de 1 el éxito fue de 100% con cese de dinámica uterina en las 24 pacientes, en el grupo con índice de 2 fueron 39 pacientes de las cuales el 92.3 % refieren ausencia de dinámica uterina posterior a la administración de ketorolaco, en el grupo con índice de Gruber de 3 el éxito fue del 75% .



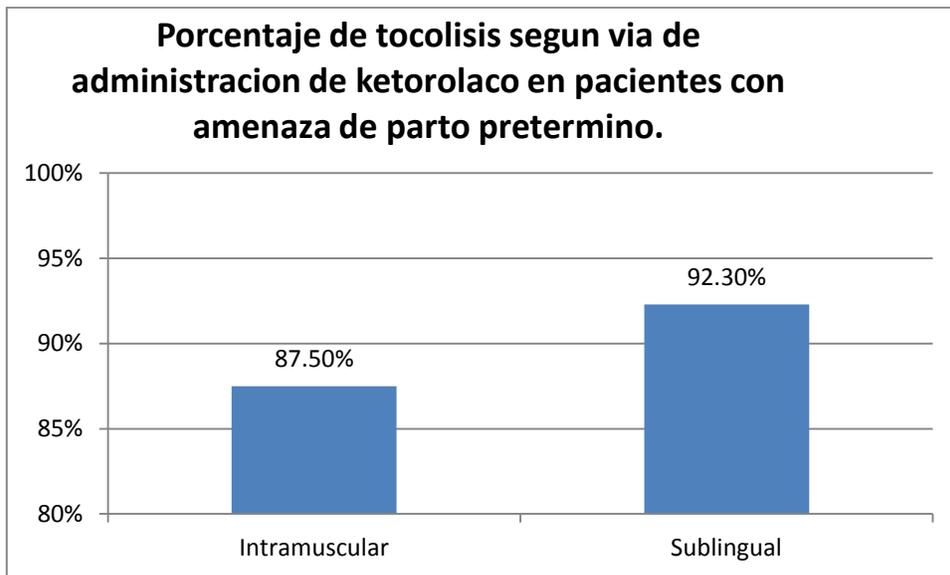
Gráfica 6. Tiempo de acción de ketorolaco. Fuente: Base de datos.

En la grafica se ilustran los diferentes tiempos en los que las pacientes refieren disminución de la actividad uterina. Encontrando que el mayor grupo de pacientes refirió mejoría entre los 11 y 20 minutos, y el segundo grupo más representativo refiere disminución de dinámica uterina entre los 21 y 30 minutos. Vemos que solo 9 pacientes no es exitosa la tocólisis con ketorolaco.



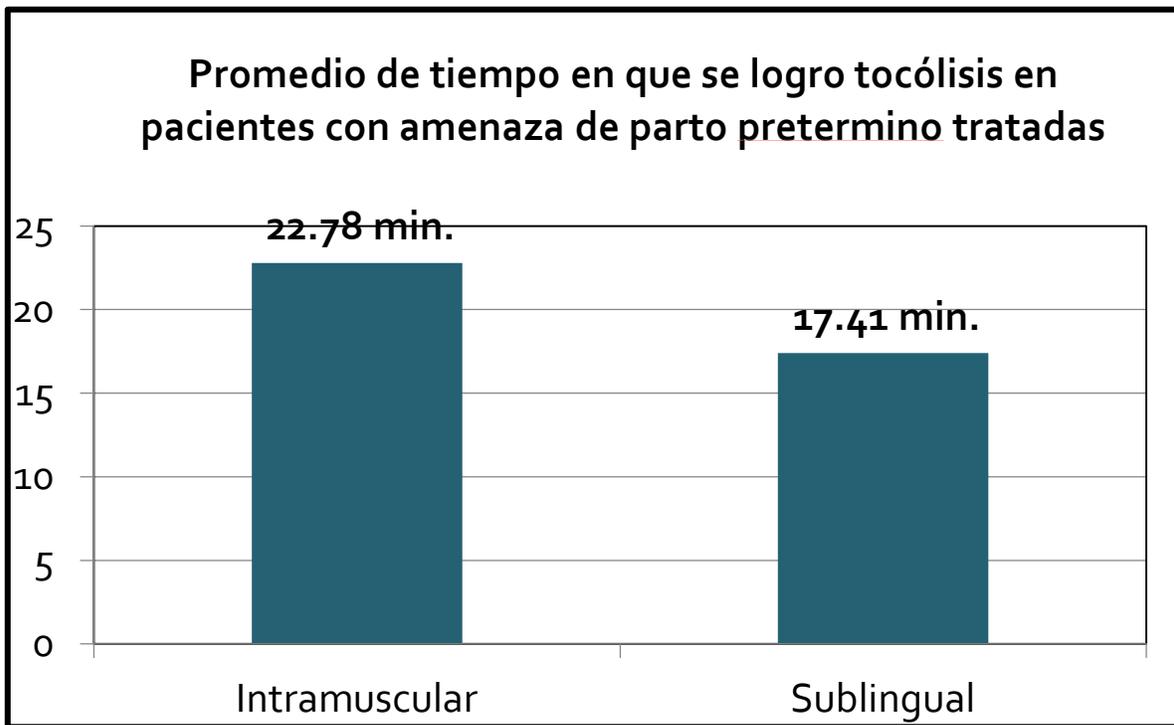
Gráfica 7. Número de pacientes en las que se intentó tocólisis con ketorolaco según vía de administración. Fuente: Base de datos.

En la presente gráfica se ilustra el número de paciente que recibieron tocólisis con ketorolaco sublingual versus vía intramuscular.



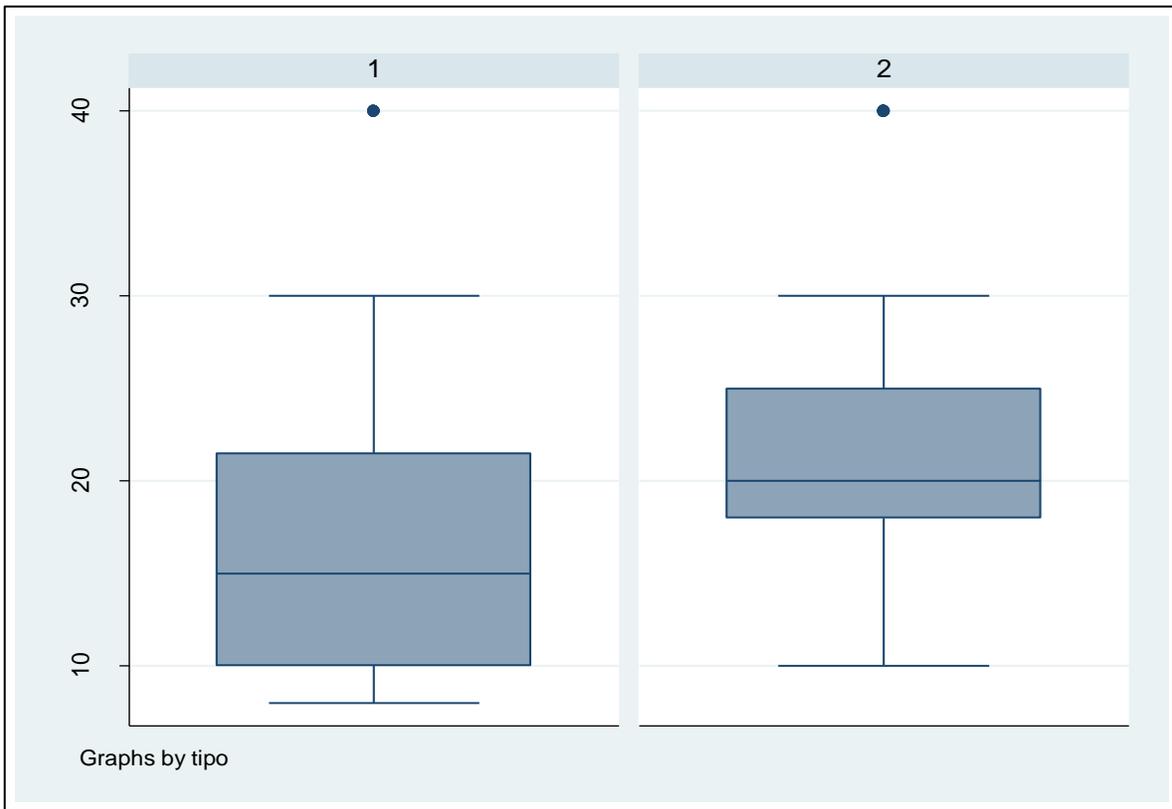
Gráfica 8. Porcentaje de tocolisis según vía de administración de ketorolaco en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

En la grafica 8 describimos el porcentaje de éxito de tocolisis con ketorolaco dependiendo de la vía de administración, siendo esta más efectiva por medio de la vía sublingual con un índice de éxito de 92.3 % en comparación con la vía intramuscular la cual fue efectiva en un 87.5%.



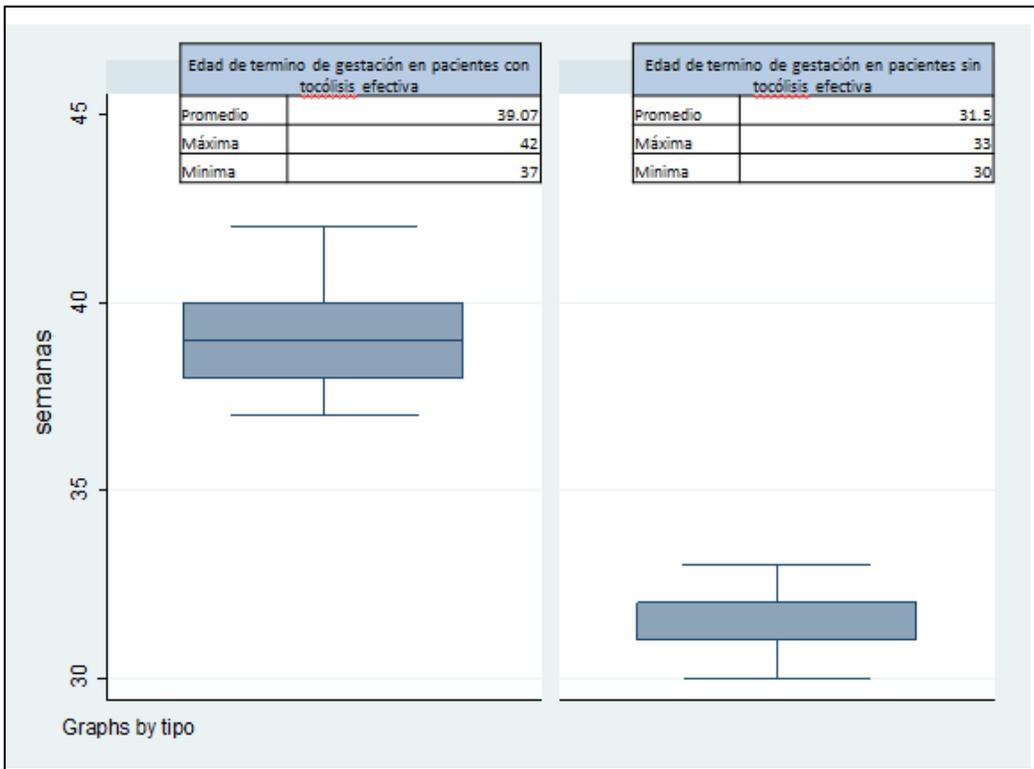
Gráfica 9. Promedio de tiempo en que se logro tocólisis en pacientes con amenaza de parto pretérmino tratadas con ketorolaco. Fuente: Base de datos.

En la siguiente grafica observamos el tiempo de acción de tocólisis del ketorolaco comparando las dos vías de administración, podemos observar que la vía sublingual tuvo un menor tiempo de inicio de la tocólisis con un promedio de 17.41 minutos, y la vía intramuscular de 22.78 minutos.



Gráfica 10. Comparación del tiempo de inicio de tocólisis entre vía de administración de ketorolaco, siendo 1 vía sublingual y 2 vía intramuscular.

Se realiza comparación de efectividad por tiempo de ketorolaco vía sublingual versus vía intramuscular con U de Mann-Whitney , encontrando en las graficas de cajón que en el grupo 1 que es la vía sublingual con mayor tasa de éxito a menor tiempo que la vía intramuscular con P significativa de 0.0006.



Gráfica 11. Edad de terminación de embarazo en pacientes con y sin tocolisis. Fuente: Base de datos.

La siguiente grafica representa el número de embarazos que llegaron a término la cual fue del 100 %, después de la tocolisis efectiva con ketorolaco.

DISCUSIÓN

La incidencia de parto prematuro es generalmente de alrededor del 6 al 7% de todos los partos (King JF, 2010). En EE.UU., la incidencia es del 11.5% (Martin JA, 2009). En Europa, la incidencia es del 5.8% y en Turquía, del 5.6% (Çalışkan E, 2008). A pesar de la gran cantidad de protocolos de tratamiento propuestos, la incidencia de parto prematuro apenas se ha modificado en los últimos 40 años (Martin JA, 2009). El parto prematuro es la principal causa de mortalidad neonatal tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo (Martin JA, 2009).

El objetivo del tratamiento farmacológico del trabajo de parto prematuro debe ser la prevención del parto prematuro durante al menos 48 horas (Crowley P, 2009).

Schorr (2005) evaluó la eficacia y seguridad del ketorolaco. A 43 pacientes se les administró ketorolaco 60 mg dosis de ataque, seguido de 30 mg cada 6 horas en 24 horas. El grupo que recibió ketorolaco presentó detención más rápida del trabajo de parto (2.71+/- 2.16 horas). Los resultados de esta investigación difieren con el obtenido por Schorr (2005), debido que el grupo que recibió ketorolaco tuvo un tiempo de útero inhibición menor de 23 minutos, a una dosis de 60 mg de ketorolaco sublingual dosis única. Esta diferencia puede ser atribuida al hecho que en dicha investigación se utilizó la dosis de ataque y la dosis de mantenimiento menos elevada que en la usada en esta investigación.

La útero inhibición se logró efectivamente en el 92 % de los casos evaluados con ketorolaco vía sublingual y 87.5 intramuscular en general se logro la tocólisis con ketorolaco de 89.6%, y hubo diferencias significativas entre los grupos objeto de estudio comparando la vía de administración. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores, por ejemplo,

Schorr en 2005 logró la uteroinhibición en un tiempo de 24 horas con el uso de Ketorolaco, con un elevado porcentaje de éxito, pero como fue descrito anteriormente las dosis que empleó fueron menos elevadas que la utilizada en este estudio. De igual manera, Smith (2007) en su investigación determinó que la tasa de nacimientos antes de la 28 semanas disminuyó (riesgo relativo 0.50, 95% intervalo de confianza

el tiempo de tocólisis en las pacientes que acudieron al Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora fue de 17 minutos para la vía sublingual y 22 para la vía intramuscular, la evaluación de los efectos adversos maternos producidos por estos medicamentos, no se presentaron. Esto permitió determinar que ambos vías de administración pueden ser recomendados como tratamiento en la amenaza de parto pretermino.

CONCLUSIONES

- El ketorolaco como tocolítico en pacientes con índice de Gruber Baumgarten d 3 o menos es efectivo.
- La vía de ministración sublingual del ketorolaco es más efectiva que la intramuscular como dosis inicial de tocólisis.
- A medida que aumenta el índice de Gruber Baumgarten, disminuye la efectividad de ketorolaco como tocolítico.
- El ketorolaco como tocolítico es bien tolerado por las pacientes, tanto en vía de administración sublingual e intramuscular.
- Las pacientes que lograron tocólisis con ketorolaco con índice de Gruber Baumgarten de 3 o menos llevaron su embarazo a término.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos:



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
INSTITUTO DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA MEDICA



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Cuestionario:

Nombre: _____

Edad: _____ Gestas: _____ Partos: _____ Abortos: _____

Semanas de gestación: _____ Numero expediente. _____

Vía de administración de Ketorolaco. _____

Mejoro: Sí___ No___ ¿En cuánto tiempo? _____

Evolución a los 7 días. Favorable: Sí___ No___

Teléfono: _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1) De Carvalho, Burlacchini M, Bittar R, Brizot M. Prediction of Preterm Delivery in the Second Trimester. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(3): 532-36.
- 2) Denison F, Calder A, Rodney W. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:614-620.
- 3) Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 31; 2004; 765 – 782.
- 4) Schorr S, Ascarelli M, Rust O, Ross E, Calfee E, Perry K, Morrison J. A comparative study of ketorolac (Toradol) and magnesium sulfate for arrest of preterm labor. *South Med J*; 1998;91(10): 28-32.
- 5) Slattery M, Morrison J. Preterm delivery. *Lancet*; 2002 ; 360: 1489-97
- 6) Berghella V., Baxter J., et al Evaluación ecográfica del cuello del útero para la prevención del parto prematuro. ; Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3.
- 7) Calderon J. Factores de riesgo materno asociado a parto pretermino, *Revista medica IMSS* 2005; 43 (4): 339-342.
- 8) Park C., Moon K., et al, The frequency and clinical significance of intra-uterine infection and inflammation in patients with placenta previa and preterm labor and intact membranes; 2009, jul 30.
- 9) Muglia L., Katz M., et al. The enigma of spontaneous preterm birth, *New England Journal of Medicine* 2010; 362(6):529-35.

- 10) Park J., Park C., Lockwood C., et al; Role of cytokines in preterm labor and birth, Aug 2005; 349-66.
- 11) Committee opinion, Use of progesterone to reduce preterm birth, ACOG, Number 419, October 2008.
- 12) Masatoshi S. Yasushi S. et al, The Preterm Labor Index and Fetal Fibronectin for Prediction of Preterm Delivery With Intact Membranes, The American College of Obstetricians and Gynecologists. January 2003 - Volume 101. p 123–128.
- 13) Guía de práctica clínica diagnóstico y manejo del parto pretermino, catalogo maestro de guías de práctica clínica IMSS-063-08. 2008-2009.
- 14) Guía de práctica clínica. Diagnóstico y manejo del parto pretermino. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO). 2008; p: 129-149.
- 15) Calderón G, Vega M, et al. Factores de riesgo materno asociados al parto pretermino. Rev Med IMSS 2005; 43 (4) 339-342.
- 16) Smith L, Geller S, Ebright L. Inhibition of leukotriene D4 –induced bronchoconstriction in normal subjects by the oral LTD4 receptor antagonist ICI 204,219. Am Rev Respir Dis; 2000; 141:988.
- 17) Black RS, Lees C, Thompson C, Pickles A, Campbell S.. Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. Obstet Gynecol; 2007 94(4):572-6.
- 18) Oyarzún E. Parto Prematuro. Clínicas Perinatológicas Argentinas; 1:32-76.
- 19) Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Haunt JC. Etiologies of preterm birth in an population: is prevention a logical expectation?. Obstet Gynecol; 1991; 77:343-47.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dr. Jesús Alberto Gastélum Leyva.
Teléfono	66 21 48 02 66
Universidad	Universidad Autónoma de Sinaloa.
Facultad	Facultad de Medicina.
Número de cuenta	511225419
2. Datos del Director	Dr. Miguel Ángel Salceda Pérez Médico adscrito y Subdirector de Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.
Título	Ketorolaco sublingual versus intramuscular como tocolítico en amenaza de parto pretérmino.
Numero de paginas	44 páginas.