



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina



Ginecología y Obstetricia

Hospital General de México “Dr. Eduardo  
Liceaga”

**“EFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO VERSUS ATOSIBÁN  
COMO TOCOLISIS EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO  
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

**DR. HUMBERTO VITAL CABRERA**

México, Distrito Federal, Julio 2015



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**

**Ginecología y Obstetricia**

**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

**“EFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO VERSUS ATOSIBÁN  
COMO TOCOLISIS EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO  
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DR. HUMBERTO VITAL CABRERA**

**Dr. J. Jesús Hernández Hernández**  
Ginecología y obstetricia  
Medicina materno-fetal.  
Asesor de tesis.

**Dra. Rocio Guerrero Bustos**  
Ginecología y obstetricia  
Jefe de la división de  
Enseñanza de GyO HGM.

**Dr. Antonio Guerrero Hernández**  
Profesor titular curso Universitario.  
Jefe del servicio de GyO HGM

# CONTENIDO

---

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
RESUMEN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
MARCO TEORICO	9
HIPÓTESIS	28
JUSTIFICACIÓN	29
OBJETIVOS	30
MATERIAL Y METODOS	31
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	33
VARIABLES	34
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	36
<u>RESULTADOS</u>	<u>37</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>44</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>49</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>50</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>57</u>

## AGRADECIMIENTOS

---

El final de este proceso y logro personal está por concluir, primero que nada debo agradecer a Dios que me ha permitido alcanzar una meta más en mi formación como médico, que me ha dado la sabiduría para lograr cada una de las metas que esto implica y vencer cada uno de los obstáculos que se presentaron en el camino.

A mis padres Humberto y Rosa María, que con su apoyo incondicional, me brindaron de motivación, perseverancia, tenacidad así como palabras sabias en el momento oportuno y en mis momentos más difíciles de la residencia, porque me educaron para que fuera la persona que ahora soy, además jamás han dejado de creer en mí.

A mis tíos Luis Méndez, Rafael Barrera que apostaron sin dudar, para que hoy pudiera concluir uno de mis más grandes sueños; A mis directivos y jefes Dr. Antonio Guerrero y Dra. Rocio Guerrero Bustos por su apoyo, orientación, ejemplo y enseñanzas que me forjaron para ser un representante digno de mi querido Hospital General de México.

A mis maestros y médicos adscritos que tuvieron el tiempo, la disposición de enseñarme y de transmitirme sus conocimientos y experiencias; a mis amigos, mis compañeros, mi guardia "A" que siempre estuvieron ahí, siendo cómplices de todo este proceso, a todos ustedes muchas gracias.

# ABREVIATURAS

---

- **HGM:** Hospital General de México
- **OMS:** Organización mundial de la salud.
- **SDG:** semanas de gestación
- **APP:** amenaza de parto pretermino
- **PP:** Parto pretermino
- **RPM:** rotura prematura de membranas
- **EMA:** edad materna avanzada
- **DCP:** desproporción cefalopélvica
- **IVPH:** infección del virus del papiloma humano
- **PTI:** purpura trombocitopenia idiopática
- **DPPNI:** desprendimiento prematura de placenta normoinserta
- **TDPFA:** trabajo de parto en fase activa
- **TDPFL:** Trabajo de parto en fase latente
- **EHIEC:** Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo a clasificar
- **TORCH:** enfermedad poliviral
- **IVU:** infección de vías urinarias
- **PIC:** periodo intergenésico corto
- **CV:** cervicovaginitis.
- **VB:** vaginosis bacteriana
- **FIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria fetal.
- **PCR:** proteína C reactiva
- **RCIU:** restricción del crecimiento intrauterino.

# INTRODUCCIÓN

---

La Organización Mundial de la Salud define el parto pretérmino (PP) como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación. Esta condición complica de 10 a 12% de los embarazos y es causa del 80% de la morbilidad y mortalidad fetal. A pesar de que una gran proporción de los partos pretérmino son debido a una indicación materno - fetal, el 45% se desarrollan espontáneamente. <sup>1-2</sup>

Sabemos que la contractilidad de la fibra muscular lisa está condicionada a que exista una adecuada interacción entre las fibras Actina y Miosina de la célula muscular; el evento que desencadena este fenómeno biológico es la fosforilación de las cadenas ligeras de Miosina por la enzima Miosina cinasa que es activada por la Calmodulina (péptido que actúa en presencia del ión calcio); la concentración de calcio debe elevarse dentro de la célula para permitir la contracción. <sup>3</sup>

Al tener el conocimiento preciso del mecanismo de contracción de la fibra de musculo liso y disponiendo de medicamentos que actúan a diversos niveles para evitarla, la tocólisis es actualmente la única alternativa terapéutica para intentar mitigar la amenaza del parto pretérmino. Los agentes uteroinhibidores son la piedra angular para el manejo del parto pretérmino. El objetivo principal de los uteroinhibidores es retrasar el nacimiento de dos a siete días, lo cual permite administrar un esquema completo de maduración pulmonar, esto con la finalidad de disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematuridad.

La NOM-007SSA2-1993 señala que la atención de una mujer con atención obstétrica, debe ser prioritaria y proporcionarse en cualquier unidad de salud de los sectores público, social y privado, así como debe vigilarse la administración de medicamentos valorando el riesgo beneficio de su administración.

En el HGM los tocolíticos más usados para este fin son los calcioantagonistas y antagonistas de la oxitocina, sin embargo este último es medicamento de aplicación intravenoso, que bien requiere de hospitalización aumentando así el costo en la obtención del medicamento y aunado a esto más tiempo de estancia intrahospitalaria por el tiempo de esquema de este medicamento.

El nifedipino es otro medicamento que se utiliza en esta entidad, de fácil administración y bajo costo, apoyado por estudios como un tocolítico eficaz para cesar la actividad uterina y el cual debe ser empleado para el beneficio de las pacientes en nuestro hospital HGM.

Esto motivó el interés de realizar el presente estudio, donde se comparó la eficacia entre dos tocolíticos, nifedipino y atosibán en la amenaza de parto pretermino, para determinar su utilidad en nuestra población.

No debe usarse uteroinhibidores por un periodo prolongado debido a que aumenta el riesgo materno -fetal sin ofrecer un beneficio claro.

Se recomienda no dar terapia entre la semana 34 y 36 de gestación, ya que se ha demostrado que el beneficio del efecto de los esteroides es mínimo y, por lo general, el pronóstico neonatal es bueno.

No se recomienda combinar más de dos medicamentos tocolíticos ya que no ha sido demostrada su eficacia y seguridad; contrario a esto, existen estudios donde se ha visto que incrementan la morbilidad materna.

Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento, utilizado para prevenir la recurrencia del trabajo de parto prematuro después de un ciclo inicial de tratamiento exitoso, no mejora los resultados perinatales ni prolonga de forma efectiva el embarazo. <sup>4</sup>

# RESUMEN

---

**TITULO:** Efectividad del nifedipino versus atosibán como tocolisis en la amenaza de parto pretermino en el Hospital General de México.

**INTRODUCCIÓN:** Los agentes uteroinhibidores son la piedra angular para el manejo del parto pretérmino. El objetivo principal de los uteroinhibidores es retrasar el nacimiento de dos a siete días, lo cual permite administrar un esquema completo de maduración pulmonar, esto con la finalidad de disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematurez.

**OBJETIVOS:** Determinar que tocolítico es más efectivo en la amenaza de parto pretermino y con menos efectos adversos en la madre y su producto.

**MATERIAL Y METODOS:** Se formaron 2 grupos conformados por 42 pacientes cada uno, quienes estuvieron ingresadas en el servicio de obstetricia con amenaza de parto pretérmino. Un grupo recibió manejo con nifedipino vía oral y el otro atosibán parenteral. Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y analítico de casos consecutivos. Se hizo estadística descriptiva para todas las variables y se analizaron los resultados.

**RESULTADOS:** Las 84 pacientes incluidas en el estudio tuvieron un promedio de edad de  $24.82 \pm 5.97$  años con  $30.85 \pm 2.84$  semanas de gestación. Las comorbilidades más frecuentes fueron infecciones de vías urinarias 29.8% y cervicovaginitis 28.6%. En general para el total de ambos grupos fueron primigestas 33.33%, segundigestas 36.90%, 3 gestas con 9.52%, 4 gestas con 11.90% y 5 gestas con 2.38%. Se encontró que con el uso del nifedipino la contractilidad uterina cesó en  $6.14 \pm 2.94$  horas mientras que con el atosibán en  $8.33 \pm 3.32$  horas con una  $p < 0.002$  estadísticamente significativa.

27 pacientes cursaron con diagnóstico de ingreso hospitalario de APP y RPM con índice de Gruber favorable para uteroinhibición, se dividieron en 2 grupos nifedipino y atosibán, solo 4 que usaron este último medicamento

no cumplieron con el tiempo establecido expectante para maduración pulmonar fetal, es decir este manejo con tocolisis tuvo un éxito del 85.19% sin complicaciones maternas o fetales.

De las restantes 57 pacientes que no tuvieron RPM, 30 llegaron a término del embarazo es decir un 52.63%, 15 usaron nifedipino y 15 atosibán, de las primeras transcurrieron más  $46.67 \pm 25.53$  días desde su ingreso y embarazo en promedio de 37.6 SDG y con el grupo de atosibán más  $53.2 \pm 31.2$  días con un embarazo promedio de 37.2 SDG.

De conclusiones, el nifedipino fue un tocolítico más efectivo en cuanto a rapidez para inhibir la actividad uterina, prolongando más tiempo el embarazo tanto para manejo expectante para maduración pulmonar fetal como hasta el término del mismo. No se encontraron complicaciones o efectos secundarios ni maternos o fetales durante el uso de estos dos medicamentos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Establecer cuál de los dos tocolíticos en este estudio, nifedipino o atosibán, se podría usar con seguridad esperando un mayor éxito en su efecto uteroinhibidor y prolongación del embarazo lo más que se pueda.

Sugerir el uso de tocolisis en pacientes con embarazo pretérmino y que presenten de forma espontánea ruptura prematura de membranas, con el fin de dar un tratamiento expectante para maduración pulmonar fetal y beneficio del mismo al nacimiento.

# MARCO TEÓRICO

---

El parto y nacimiento prematuro continúan siendo una de las complicaciones más frecuentes en la obstetricia, a pesar de los grandes avances de la medicina moderna, por lo que constituye aún un reto y punto de atención continua para el obstetra y el neonatólogo.

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó que se definiera como prematuro al neonato nacido antes de las 37 semanas de gestación, la cual persiste a la fecha. Esto causó controversias por varios años más, pero hasta la mitad de la década de los setenta fue que se adoptó la definición de prematuro al producto de edad gestacional mayor de 20 semanas y menor de 37, con peso al nacer mayor de 500 gramos y menor de 2,500 gramos.<sup>5-9</sup>

El riesgo de nacimientos prematuros para la población general se estima aproximadamente entre el 6 y 10%. Después de las 28 semanas de gestación, las tasas de mortalidad prenatal y neonatal se hayan estrechamente ligadas con la incidencia de prematuridad.<sup>10-12</sup>

Decenas de niños mueren antes de cumplir 28 días de vida, esto significa que la contribución a la mortalidad infantil de este grupo de niños es entre 40 y 60%.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una relación constante entre diversas características demográficas y maternas, antecedentes obstétricos y riesgo de parto pretérmino. Uno de los estudios más grandes realizado reveló que en la nulípara un bajo índice de masa corporal, bajo estado socioeconómico y raza negra se vinculaba con mayor riesgo de parto pretérmino. En multíparas, el vínculo más fuerte fue con el antecedente de parto pretérmino.<sup>11-16</sup>

La mortalidad perinatal es la suma de mortinatos más defunciones neonatales. Las tasas de mortalidad perinatal en el ámbito mundial varían de 7 a 12 por 1,000 recién nacidos en países desarrollados y hasta 100 o más por 1,000 recién nacidos en los países menos desarrollados.<sup>8-22</sup>

El momento más peligroso de la vida ocurre durante el trabajo de parto, el proceso de nacimiento y las primeras 24 horas siguientes. Más de 20% de los productos nacidos muertos y 50% de las defunciones neonatales se producen durante este periodo.

Si consideramos que la medicina preventiva es la más efectiva a la que podemos aspirar, es necesario saber las causas de morbilidad y mortalidad neonatal.

Uno de los problemas más importantes en la perinatología actual es la patología inherente a la prematuridad, puesto que constituyen porcentaje alto de nuestra población con diferencias ostensibles entre países y entre poblaciones estudiadas y con un impacto sobre la morbi-mortalidad perinatal muy destacado, mayor cuanto más prematuro es el recién nacido. Si a ello añadimos las connotaciones socioeconómicas, se delimita en su conjunto una de las problemáticas más serias de los sistemas de salud.<sup>5</sup> En los últimos 10 años se han dado 3 grandes progresos en lo que se refiere al parto pretérmino: 1) conceptualizar al parto pretérmino como un síndrome. Lo que les permite a los epidemiólogos establecer acciones en los tres niveles de atención para la salud. El nivel primario está encaminado a eliminar o disminuir los factores de riesgo en toda población, el secundario se orienta al diagnóstico oportuno de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo, el terciario tiene como objeto reducir la morbilidad y mortalidad en las pacientes que desarrollan parto pretermino. El segundo progreso importante ha sido el desarrollo de marcadores bioquímicos y biofísicos que permiten predecir el parto pretermino con mayor confiabilidad. Uno de los obstáculos más difíciles de vencer ha sido el diagnóstico inexacto del parto pretermino, ya que la mitad de las pacientes que solicitan atención médica por esta patología no presentan datos ni si quiera de amenaza de parto pretermino. El tercer avance ha sido el esclarecimiento de la eficacia de los corticoides para reducir la morbilidad y mortalidad neonatal.<sup>6</sup>

El recién nacido pretérmino, según su peso, puede ser hipotrófico, eutrófico o hipertrófico, de acuerdo a las tablas de edad gestacional.<sup>7</sup> Durante mucho tiempo la entidad se conoció como parto prematuro sin embargo la demarcación para referir un nacimiento de estas características, lo establece la edad gestacional en semanas, la madurez o prematurez depende de circunstancias individuales, de cada embarazo y no necesariamente de la edad gestacional; así la calificación real de madurez, solo es posible establecer después del nacimiento. Por otra parte la resolución obstétrica puede lograrse mediante un parto o través de operación cesárea de manera que el calificativo debe ser el de nacimiento pretérmino y no de parto prematuro.<sup>7</sup>

Su frecuencia varía de la zona geográfica. En Estados Unidos se estima del 9 al 10%. En un estudio Cochrane se analizaron 333 974 nacimientos

con productos de 500 a 2500 g en 56 centros de atención obstétrica en 11 países latinoamericanos; observó cifras porcentuales desde 14.8 en Brasil, hasta 4.6 en Chile, con un promedio de 9 % para todo el continente; en México, en centros de atención de tercer nivel la frecuencia informada oscila entre 8.9 y 13 %. <sup>7</sup>

La tasa de sobrevida para los neonatos progresa y mejora con la edad gestacional, habiendo una disminución de la morbilidad neonatal a corto plazo, varían del 0% a las 21 semanas de gestación (SDG), al 75% a la 25 SDG; y del 11% a los 401 a 500 gramos de peso al nacer, al 75% de los 701 a 800 gramos.

Se considera la presencia de una amenaza de parto pretermino de uno o más de los siguientes síntomas o signos:

- a) Contracciones uterinas clínicamente documentadas (1/10 min, 4/20 min o 6/60 min o más).
- b) Dilatación cervical igual o mayor de 2 cm.
- c) Borramiento cervical igual o mayor de 80%.

Factores de riesgo de parto pretermino:

Factores demográficos o de la historia clínica, como el antecedente de parto prematuro, la baja estatura materna, la edad materna inferior a 20 años o superior a 35, la clase social baja, hábitos personales entre otros. Tras el análisis de la mayoría de los factores propuestos, tan sólo puede llegar a identificarse menos de la mitad de los casos (baja sensibilidad) y todavía menos en las poblaciones con alta prevalencia. <sup>8</sup>

Evaluación y utilidad clínica de los factores de riesgo:

El mejor predictor de trabajo de parto pretermino es un mal desarrollo reproductivo anterior, ello dificulta la identificación de las nulíparas con riesgo, esta situación resulta decepcionante, ya que más del 40 % del total de las pacientes que inician un trabajo de parto pretermino son nulíparas y el efecto de las medidas preventivas no será óptimo si no se detectan a todas. Resulta controvertido si una educación intensiva de la paciente y una buena atención prenatal, es eficaz para reducir la incidencia de trabajo de parto pretermino. <sup>9</sup>

## Descripción de factores de riesgo:

Su etiología aún está poco establecida, tras la prematuridad se encuentra un amplio conjunto de factores estrechamente relacionados entre ellos; y cada vez se tiende más a una explicación multicausal de la prematuridad. Parece obvio pensar que las condiciones que acompañan al estatus socioeconómico regulan diversos aspectos ambientales, psicológicos e incluso compartamentales de la gestación que a su vez inciden en la prematuridad.<sup>5</sup>

La edad materna es uno de los factores asociados a la prematuridad entre las menores de 20 años y mayores de 34 años.<sup>5</sup>

Algunas enfermedades maternas y fetales pueden hacer adecuado indicar médicamente un parto prematuro. Las principales causas son: Preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino y sufrimiento fetal.<sup>9</sup>

Endocrinopatías, hipertensión arterial, neuropatías, anemia, infección de vías urinarias, e infecciones sistémicas.<sup>7</sup>

La gestación múltiple y prematuridad, las gestaciones gemelares han experimentado un crecimiento del 168.4 %.<sup>5</sup>

El porcentaje alto de parto pretermino en gestaciones múltiples es probablemente en parte por la sobredistensión uterina, el porcentaje de parto pretermino es de aproximadamente 100 % para cuádruples.<sup>10</sup>

Es uno de los riesgos más altos de parto pretermino aproximadamente 50 % de los gemelos y casi todas las gestaciones múltiples nacen antes de las 37 semanas.<sup>11</sup>

Sexo del feto. Algunos autores han señalado una mayor prevalencia de varones entre los prematuros, acentuándose dicha asociación entre los nacimientos prematuros.<sup>5</sup>

Una situación social desfavorecida puede suponer factores estresantes crónicos que unidos a factores psicológicos adversos pueden provocar respuestas hormonales y comportamientos poco saludables, así como un mal cuidado del embarazo que esto facilitaría un parto pretermino.<sup>5</sup>

La condición ambiental. Niveles excesivos de dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono en el ambiente se han asociado con la prematuridad.

Condiciones de trabajo. Se ha encontrado asociación entre los trabajos que requieren esfuerzo físico, bipedestación prolongada, exigencias laborales cambiantes, turnos nocturnos.<sup>5</sup>

Es más importante el tipo de trabajo que el hecho de trabajar, la bipedestación prolongada, muchas horas de trabajo diarias y la fatiga física o mental. <sup>9</sup>

Consumo de sustancias tóxicas durante la gestación. El tabaco multiplica por 2 el riesgo relativo de partos prematuros. <sup>5-9</sup>

La frecuencia de APP y PP esta aumentada en las pacientes que consumen cocaína, opiáceos, y tabaco. Las consumidoras de marihuana grandes dosis también presentan un incremento de la tasa de prematuridad. <sup>8</sup>

Micronutrientes.

Han asociado la carencia de determinados micronutrientes en las gestantes con la prematuridad, se ha asociado con una dieta deficiente en hierro, ácido fólico, Zinc, Vitamina A. <sup>5</sup>

La asociación de la raza negra con parto pretermino es bien conocida pero inexplicable.

Las mujeres negras tienen un porcentaje de prematurez de 16 a 18 % comparado con 7-9 % de las mujeres blancas. <sup>11</sup>

Es clásica la asociación entre bajas condiciones socioeconómicas y bajo peso al momento del nacimiento. <sup>8</sup>

Bajo peso materno. <sup>6,17</sup>

La historia obstétrica de parto pretermino principalmente en el segundo trimestre con o sin ruptura prematura de membranas. <sup>6-7</sup>

Uno de los factores que más se asocian con la prematuridad es el antecedente de otra gestación finalizada prematuramente. <sup>8</sup>

La historia de parto pretermino es uno de los factores más significativos, el riesgo de recurrencia de parto pretermino es de 17-40%. Y parece depender del número de partos pretermino previos. <sup>11</sup>

El sangrado vaginal en más de un trimestre. <sup>6,17</sup>

El sangrado vaginal durante el embarazo es un factor de riesgo para parto pretermino cuando no es causado por placenta previa o desprendimiento. Se observó una asociación entre el sangrado del segundo trimestre y parto pretermino. <sup>10</sup>

La relación entre la hemorragia decidual y el parto pretermino puede ser el resultado del efecto uterotónico de la actividad de la trombina. <sup>10</sup>

El sangrado vaginal causado por placenta previa o por separación de la placenta marginal es asociado con el riesgo parto pretermino casi como la gestación múltiple. <sup>12</sup>

El sangrado del segundo trimestre no asociado con placenta previa o con separación de placenta también ha sido asociado significativamente con parto pretérmino. <sup>12</sup>

El tabaquismo aumenta el riesgo de PP, RPM bajo peso al nacer y probablemente aborto espontáneo. Juega un rol más significativo en el retardo en el crecimiento intrauterino que en el parto pretermino. Las mujeres que fuman tienen un riesgo que se incrementa de 20-30% el parto pretermino.

La vaginosis bacteriana (VB) se ha asociado a PP independientemente de otros factores de riesgo. <sup>6</sup> Estado civil soltera o divorciada. <sup>7</sup>

Complicaciones gestacionales: placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, enfermedad hipertensiva aguda, RPM, polihidramnios, incompetencia ístmico cervical, miomatosis uterina, isoimmunización, gemelaridad.

Infecciones. Neumonía, pielonefritis, fiebre tifoidea, apendicitis, bacteriuria asintomática, uretritis, pielonefritis y vaginosis bacteriana.

Anomalías placentarias. Anomalías morfológicas como placenta marginal, placenta de inserción baja y la inserción marginal del cordón umbilical se asocian frecuentemente a trabajo de parto pretérmino, placenta previa.

Anomalías uterinas del útero y del cuello. Las malformaciones congénitas del útero y del cuello suponen en 1 al 3 % de todos los casos de trabajo de parto pretermino. La situación más importante es el útero tabicado y el útero bicorne. <sup>9</sup>

El útero en forma de T puede presentarse en mujeres expuestas in útero a dietilestilbestrol y es asociado con un incremento en el riesgo de APP y PP. <sup>10</sup>

Las anomalías de fusión mülleriana pueden incluir el cérvix, y predisponer al paciente a un incremento en el riesgo de parto pretermino por función cervical anormal.

Los leiomiomas son una alteración anatómica adquirida que también se asocia con trabajo de parto pretermino.

Patología fetal. Los defectos del tubo neural y los errores innatos del metabolismo, como la hiperalaninemia, son algunos de los defectos congénitos que se asocian a trabajo de parto pretermino. Síndrome de potter. <sup>9</sup>

Sobredistensión uterina. Debida a gestación múltiple o a una cantidad excesiva de líquido amniótico es otra de las causas relativamente

frecuentes de esta patología. Extremos en el volumen del líquido amniótico tales como polihidramnios u oligohidramnios. <sup>11</sup>

Origen desconocido. Aproximadamente el 20-30% de las pacientes con trabajo de parto pretermino no es posible establecer con precisión la etiología.

Anormalidades en la inserción placentaria asociadas con un septum uterino puede producir parto pretermino por separación placentaria y hemorragia con o sin signos clínicos de desprendimiento de placenta. <sup>10</sup>

Contracciones uterinas. La actividad uterina puede ser medida con tocodinamómetro ha sido asociado con un incremento en la incidencia de parto pretermino. Las contracciones fueron reportadas con parto antes de las 35 semanas de gestación. <sup>10</sup>

Hay una asociación entre la presencia de contracciones y parto pretermino. <sup>11</sup>

Inducción de la ovulación. El incremento de parto pretermino después de la inducción de la ovulación ha sido atribuida primariamente al incremento en la incidencia de gestaciones múltiples. <sup>10</sup>

La longitud cervical. Es un factor de riesgo fuerte para parto pretermino espontáneo en gemelos. En el estudio de parto pretermino un cérvix corto por ultrasonografía transvaginal (menos de 25 mm o de 10 % fue el único factor a las 24 semanas de gestación asociado con parto pretermino antes de las 32 semanas.

La pobre y excesiva ganancia de peso. Está asociado con un incremento en el parto pretermino. Las pacientes con un índice de masa corporal menor de 19.8 kg/M cuadrado tiene el riesgo más alto para parto pretermino. <sup>11</sup>

Cirugía materna abdominal. En el segundo y tercer trimestre pueden causar incremento en la actividad uterina que puede culminar en parto pretermino.

Condiciones médicas maternas. Tales como diabetes gestacional o preexistente, hipertensión (esencial o inducida por el embarazo).

Relaciones sexuales y parto pretermino. No hay evidencia de que la actividad sexual en la última etapa del embarazo aumente el riesgo de parto pretermino en mujeres embarazadas entre 29 y 36 semanas de gestación.

Hay un pequeño incremento en el riesgo asociado con el uso de la posición superior del hombre durante la actividad sexual. Hay una asociación de la posición superior del hombre con RPM y con parto pretérmino sin RPM.

Los orgasmos durante la última etapa del embarazo fueron asociados con reducción del riesgo de parto pretérmino.

Las mujeres con relaciones sexuales frecuentes y con vaginosis bacteriana fueron asociadas con incremento en el riesgo de parto pretermino mientras que las mujeres sin vaginosis bacteriana y con relaciones sexuales frecuentes fue asociado con reducción en el riesgo de parto pretermino.

Hay aumento de riesgo de parto pretermino entre las 29 y 36 semanas asociada con la actividad sexual durante la última etapa del embarazo. No podemos excluir la posibilidad de que la actividad sexual pueda ser un riesgo para subgrupos pequeños de mujeres susceptibles.

La actividad sexual durante la última etapa del embarazo fue un predictor fuerte para llegar a término.<sup>12</sup>

El riesgo de parto pretermino usando diferentes parámetros aislados o combinados, para una mujer embarazada con una longitud cervical de 20 mm, el riesgo de nacimiento a las 34 semanas fue de 7 %. Este riesgo incrementa a 34 % si se presenta un cérvix en forma de embudo, y de 59 % si también tiene una historia de parto pretermino previo.<sup>13</sup>

#### Infección vaginal.

Hay evidencia de que la infección es una causa importante. Y que puede ser el motivo de 40 % de todos los casos de parto pretermino espontáneo por todas las mujeres que son admitidas con amenaza de parto pretermino que puede tener cambios cervicales irreversibles y que se puede intentar inhibir sin tener éxito.

Se ha mostrado que la flora del tracto genital anormal en la forma de la vaginosis bacteriana o en la detección de vaginosis bacteriana relacionada con organismos tales como anaerobios, *Mycoplasma hominis* o *Gardnerella vaginalis*, es asociada con parto pretermino.

La asociación entre infección y amenaza de parto pretermino es bien reconocida, desafortunadamente por el tiempo la mujer es admitida con amenaza de parto pretermino (10). El riesgo de parto pretermino fue casi el doble para mujeres con vaginosis bacteriana diagnosticadas en embarazos tempranos (21%) comparado con aquellas mujeres que desarrollaron esta condición después en el embarazo (11%).

El uso de antibióticos lógicamente es usado para prevenir partos pretermino cuando es indicado en embarazos tempranos. La colonización anormal permanece no tratada, la posibilidad de que los microorganismos asciendan a través del cérvix en la decidua e iniciar una respuesta inflamatoria conduce a la contracción. Como resultado de este tratamiento en el embarazo pueden usarse los antibióticos intravaginales o combinación de antibióticos orales e intravaginales para mejores resultados. <sup>14</sup>

La erradicación de la VB durante el embarazo es difícil y otra estrategia de manejo puede ser considerada, alternativamente la VB puede ser un sustituto justo como marcador de riesgo de otros indefinidos y más específicos factores de riesgo para parto pretermino.

Es posible que la VB cause una infección invasiva ascendente hacia las membranas fetales, ya en etapas tempranas del embarazo. Por lo tanto el tratamiento puede únicamente temporalmente suprimir la VB partiendo la infección no tratada hacia el tracto genital superior.

Otra posibilidad puede ser la aplicación de marcadores bioquímicos tales como factor de crecimiento tipo insulínico ligado a proteína-1. La cual puede ser identificada en aquellas embarazadas con VB positiva que tienen un alto riesgo para complicaciones infecciosas durante el embarazo y el puerperio. Tales marcadores de riesgo secundario pueden ser útiles en identificar mujeres susceptibles que pueden recibir terapia temprana efectiva. <sup>15</sup>

La VB es una alteración común de la flora vaginal normal y ha sido encontrada en 10-25 % de las pacientes en general ginecológicas y obstétricas, y arriba del 64 % para enfermedades de transmisión sexual. 50 % de las mujeres con VB son sintomáticas. La VB también ha sido encontrada más frecuentemente en mujeres afroamericanas 22 % que en mujeres blancas 8 %.

La presencia de VB ha sido asociada a parto pretermino independientemente de otros factores de riesgo conocidos. <sup>16</sup>

La concentración en el líquido amniótico de matriz metaloproteinasa-9 y la Interleucina-6 estaban significativamente más elevadas en mujeres con infección intra-amniótica.

De todas las metaloproteinasas conocidas, la matriz metaloproteinasas-9 es una enzima que puede ser inducida bajo condiciones específicas. Y es de interés porque conduce como marcador de predicción de parto pretermino. Y el diagnóstico de infección intrauterina subclínica.<sup>17</sup>

#### Infección decidual y corioamniótica:

La acción de micro-organismos es producir el desarrollo de respuesta inflamatoria fetal y/o materna como corioamnioitis, funisitis y particularmente Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS).

Fetos con respuesta inflamatoria tienen alta morbilidad perinatal con grandes complicaciones como hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, disfunción miocárdica y sepsis neonatal con más alta incidencia de parto pretermino, comparado con fetos sin respuesta inflamatoria.

La elevación de interleucina 6 en la sangre umbilical es un hallazgo postparto con una alta significancia en la incidencia de funisitis (inflamación umbilical); la inflamación es considerada como un síntoma histológico de FIRS. Por tal motivo, el criterio básico incluye la elevación de los niveles de citosinas (particularmente interleucina 6), elevando niveles de formas inmaduras de neutrófilos granulocitos, elevación de la PCR en la sangre umbilical después del nacimiento y con síntomas clásicos de corioamnioitis se correlacionan.

La patogénesis del nacimiento pretermino es producida particularmente por citosinas, matrizmetaloproteinasas y prostaglandinas. Los síntomas básicos clínicos de inflamación del canal del parto son contracciones uterinas y cambios cervicales resultando en parto pretermino y ruptura prematura de membranas (RPM).

El tratamiento de rutina de infección microbiana asintomática en el canal del parto no resulta en una reducción de la incidencia del nacimiento pretermino. Se puede producir una microinvación de la cavidad amniótica detectada por cambios en la longitud del cérvix, estos cambios son reconocidos como una insuficiencia cervical.<sup>21</sup>

La medición de la longitud cervical se realizará entre la semana 20.1 y 34 de gestación en pacientes con riesgo de parto pretermino.<sup>22</sup>

En mujeres con contracciones prematuras, la valoración por ultrasonido de este parámetro mostró que mujeres que tenían una longitud cervical >30

mm, era poco probable que entraran en trabajo de parto prematuro. En comparación, si el cérvix era <30 mm de longitud, el riesgo de nacimiento dentro de 7 días fue del 11%.<sup>23</sup>

Asociación de ruptura prematura de membranas con parto pretérmino.

La RPM complica aproximadamente 120.000 embarazos en los Estados Unidos anualmente.

El manejo óptimo de embarazos complicados con RPM ha permanecido indefinido, y es un área de gran controversia en obstetricia, se promulga para tales el uso de antibióticos profilácticos, terapia tocolítica o corticoesteroides, el rol de las pruebas de madurez pulmonar fetal, las pruebas de bienestar fetal antenatales y el parto inmediato comparado con el manejo expectante, no han sido definidos los aspectos del manejo.<sup>18</sup>

Durante la década pasada, hubo cultivos para hacer evidente la asociación entre infecciones del tracto genital superior con ambos parto pretermino espontáneo y ruptura prematura de membranas. Hay estudios que tienen demostrado que esta infección intrauterina oculta como es conocida la corioamnioitis clínica puede ser asociada con desarrollo subsecuente de resultados neonatales adversos tales como, muerte neonatal, leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral, y displasia broncopulmonar. Las infecciones del tracto genital superior pueden resultar de una respuesta inflamatoria indolente, sacando la producción de una amplia disposición de mediadores que pueden lesionar el sistema nervioso central fetal y pulmones.

Por lo tanto el desarrollo oculto o la evidencia clínica de infección intrauterina pueden representar un riesgo neonatal significativo. Dando el manejo expectante a pretérminos con ruptura prematura de membranas implica una vigilancia estrecha por el desarrollo de corioamnioitis, con lo cual se implementa el nacimiento cuando es diagnosticado, el feto es inherentemente expuesto a un ambiente en el cual se dispone de la presencia de citoquinas inflamatorias y proinflamatorias.

Los resultados neonatales son similares entre mujeres que son manejadas expectantemente comparadas con la inducción inmediata<sup>18</sup>. 4 % de todos los embarazos son complicados con ruptura prematura de membranas (RPM) un tercio de todos los partos pretermino son resultado de ruptura de membranas siendo la causa de un gran número de nacimientos pretermino. Es

una significativa morbilidad y mortalidad perinatal asociada con (RPM) causando prematuridad, infección e hipoplasia pulmonar.

Los factores de riesgo han sido asociados (RPM) incluyendo sangrado anteparto, tabaquismo, ruptura prematura de membranas previa, o parto pretermino, bajo estado socioeconómico, infección del tracto genital inferior, gestación múltiple y polihidramnios. La etiología de la RPM puede ser multifactorial.<sup>19</sup>

Los factores que alteran la estructura de la colágena y la estructura de las interleucinas han sido asociadas con ruptura prematura de membranas, esto ha sido sugerido porque mujeres embarazadas con recién nacidos con alteraciones en el tejido conectivo tales como el Síndrome de Ehler Danlos tienen un riesgo aumentado de ruptura prematura de membranas, las diferencias nutricionales que afectan la formación de la colágena han mostrado una alteración en la estructura de la colágena, la fuerza de la colágena es mantenida a través de las uniones las cuales cruzan y son formadas a través de una serie de reacciones mediadas por lisis oxidasa.

La lisis oxidasa es una enzima dependiente de cobre, en las mujeres con RPM se ha encontrado que tienen niveles bajos de cobre y amenaza de parto pretermino. La vitamina C es un cofactor para la hidroxilación de la prolina y es esencial para la formación de la triple estructura helicoidal del colágeno, los estudios han mostrado asociación entre niveles bajos de vitamina C y RPM.

Los niveles de homocisteína también han sido asociados con anomalías en la colágena, los enlaces de unión, la hiperhomocisteinemia puede ocurrir a causa de deficiencias nutricionales o genéticas adquiridas, la causa más común de hiperhomocisteinemia son el resultado de termolabilidad y mutación de metileno tetrahidrofolato reductasa, vitamina B12 y deficiencia de folatos. La vitamina B12 y los folatos son cofactores importantes en el metabolismo de la homocisteína. La mutación para la termolabilidad de la metileno tetrahidrofolato reductasa en homocigotos resulta en disminución de la actividad de la tetrahidrofolato reductasa lo cual produce una elevación moderada cuando los folatos son bajos en la dieta.<sup>19</sup>

Los datos no se han estudiado y se ha observado en la asociación de la (RPM) con un pobre estado nutricional usando marcadores bioquímicos y micro nutrientes de la dieta. Los estudios han comparado el peso antes del embarazo y el peso que se gana durante el embarazo para valorar el estado nutricional.

Los estudios no han encontrado asociación entre el estado socioeconómico bajo y la (RPM). Esto ha asumido que el estado socioeconómico bajo refleja pobre estado nutricional en estas mujeres.

Se mostró una asociación entre (RPM) y la hemoglobina materna baja. Hay incremento del riesgo de tener (RPM) en mujeres con niveles de hemoglobina menor a 11 g/L.

Esta hemoglobina baja y los niveles séricos bajos de albúmina en mujeres con (RPM) puede ser un marcador de infección subclínica o proceso inflamatorio.

Únicamente el 9 % de las mujeres con (RPM) pretermino tenía un cultivo positivo para Estreptococo B y los cultivos no fueron positivos para vaginosis bacterianas o tricomonas. De 21 mujeres que tenían cultivos cervicales para ureaplasma urealyticum, 66.7 % fueron positivos. <sup>19</sup>

#### Infección de vías urinarias:

La mayoría de los casos de pielonefritis ocurren en el segundo trimestre. El organismo que predominó fue la Escherichia coli, en aproximadamente 70 % de los casos, otros organismos responsables de la infección incluyen Klebsiella-Enterobacter (3%), Proteus (2%) y organismos gram-positivos incluyendo el estreptococo del grupo B (10%). La Escherichia coli fue el uropatogeno más común en el tercer trimestre pero fue menor en el tercer trimestre comparado con los primeros trimestres.

La frecuencia de organismos uropatogenos gram-positivos fue casi el doble en el tercer trimestre.

El factor de riesgo más común fue una historia previa de pielonefritis y bacteriuria asintomática. Para mujeres con diabetes tipo I la mayoría de las infecciones ocurre en el primer trimestre, no hubo diferencias significativas en mujeres con enfermedad de células falciformes o parto pretermino previo. En más del 90 % de los casos las mujeres recibieron control prenatal antes de la admisión. <sup>17</sup>

Isquemia uteroplacentaria:

Existen nuevos estudios con evidencia de la relación existente entre trombofilias y nacimiento pretermino. En congénitas mutaciones trombofilicas o adquiridas (síndrome antifosfolipido), se asume que un exceso en la actividad coagulatoria con un efecto negativo en la microcirculación placentaria. La disfunción endotelial relacionada, inicia una cascada de procesos bioquímicos resultando en nacimientos pretérminos. El mecanismo detallado no está bien establecido todavía, las trombofilias más significantes, mutación del factor II de coagulación, protrombina y síndrome antifosfolipico, juegan un rol en otras condiciones patológicas del embarazo como tromboembolismo, muerte fetal intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino, abrupto placentae, preeclampsia severa y múltiples abortos espontáneos. <sup>22</sup>

Feto como un aloinjerto:

La presencia de procesos inmunológicos anormales es parte de la etiopatogenia del nacimiento pretermino en numerosos estudios por varios años. Hay varias clases de evidencia (desde molecular hasta niveles genéticos) que asumen que el parto pretermino y/o múltiples abortos pueden ocurrir por un feto como aloinjerto. El mecanismo esencial de la tolerancia materna al feto es un balance entre la baja regulación y alta regulación del complejo mayor de histocompatibilidad. Si estos mecanismos fallan o existe un error cromosómico es factible que se presente el nacimiento antes de tiempo. <sup>22</sup>

## **Tratamiento**

Manejo del parto pretermino:

En las últimas décadas la frecuencia del parto pretermino ha permanecido sin grandes variaciones, a pesar de la aparición de nuevos agentes tocolíticos.

El manejo tradicionalmente se ha dividido en: medidas generales, uso de esteroides, tocolíticos y antibióticos.

## Medidas generales:

El reposo en cama y la hidratación parecen no mejorar la frecuencia de nacimiento pretermino, por lo que no deben ser recomendados rutinariamente (grado de recomendación B).

## Tocolíticos

Se han descrito diversos medicamentos enfocados a la inhibición de la actividad uterina para reducir la mortalidad perinatal y morbilidad asociada a la prematuridad severa. Para determinar cuál es el mejor tocolítico se deben conocer los beneficios, efectos secundarios, su costo de aplicación, la factibilidad de uso, disponibilidad y la posibilidad de traslado a un hospital de tercer nivel.

Las siguientes recomendaciones están basadas en una evidencia científica y consistente (grado de recomendación A):

- a) No está clara una primera línea de agentes tocolíticos para manejar el parto pretermino, las circunstancias clínicas, la preferencia y experiencia del médico dictarán el tratamiento. En las guías clínicas revisadas, los agentes tocolíticos que tienen menores efectos colaterales maternos y fetales son: los inhibidores de los receptores de oxitocina (Atosibán) y los bloqueadores de los canales de calcio (Nifedipino).
- b) Las drogas tocolíticas pueden prolongar el embarazo de 2 a 7 días, tiempo necesario para la administración de la terapia con esteroides para la madurez pulmonar y considerar trasladar a la paciente a un tercer nivel de atención.
- c) El continuar el tratamiento con agentes tocolíticos y el repetir una tocolisis aguda no han demostrado mejorar el resultado perinatal. Por lo que ninguna de estas acciones debe llevarse a cabo como una práctica general. <sup>21</sup>

Las contraindicaciones generales para el uso de tocolíticos son: Preeclampsia severa, desprendimiento prematuro de placenta, amnioitis, malformación congénita y anomalías cromosómicas fetales; muerte fetal, dilatación cervical avanzada, evidencia de compromiso fetal (registros cardiotocográficos anormales) o insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento intrauterino severo.

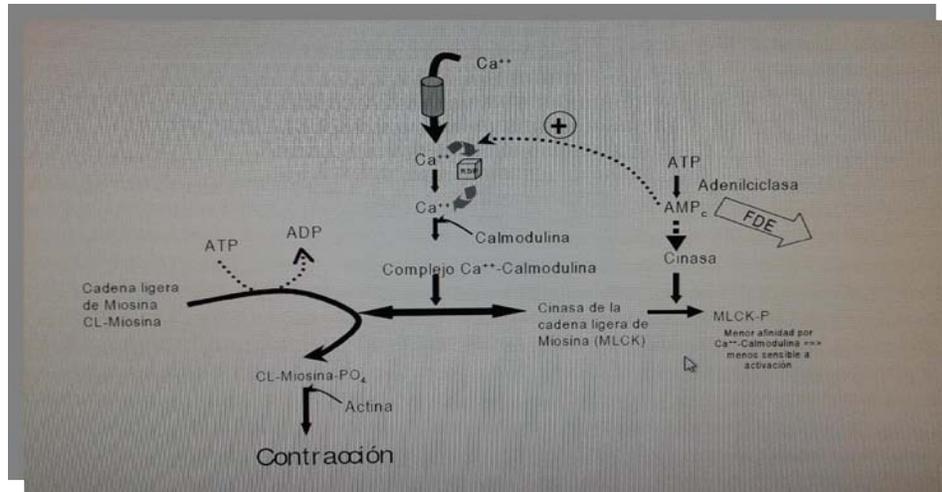
El uso de esteroides debe hacerse siempre que se presente el parto pretermino y debe darse el esquema completo con el objeto de reducir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria y facilitar el manejo en una unidad de cuidados intensivos neonatales. El esquema debe administrarse entre las semanas 24-34, los esteroides que han demostrado beneficio y que no existen estudios que demuestren diferencia entre ambos en su efecto protector son: Betametasona 2 dosis de 12 mg cada 24 hrs IM y Dexametasona a dosis de 6 mg cada 12 hrs (4 dosis) IM. <sup>21</sup>

#### Mecanismos de tocolisis <sup>24</sup>

La contractilidad miometrial es un proceso complejo basado en la función de los miocitos. Estos funcionan por la presencia de receptores hormonales, canales de iones, unión de las células GAP, y regulación de proteínas como la oxitocina, endotelinas, taquicininas y angiotensinas. El incremento en la concentración de calcio intracelular es esencial para la contracción muscular uterina. <sup>25</sup>

Para entender cómo actúan estas drogas es necesario conocer la forma en que se produce la contracción uterina. El miometrio puede contraerse en cualquier momento, sin embargo su capacidad varía mucho con respecto al estado fisiológico de la mujer, el útero puede mostrar actividad eléctrica, y por ende, contráctil de una manera espontánea y significativa, con zonas marcapaso que se ubican cerca de la inserción de las trompas uterinas, favoreciendo una contracción de arriba abajo.

Esta transmisión eléctrica se facilita por uniones estrechas de las células. La contracción uterina depende de manera vital de la presencia de calcio, tanto extra como intracelular almacenado en el retículo sarcoplásmico y, además de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, gracias a una cinasa dependiente de calmodulina. El AMPc es capaz de inducir inactivación por fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina. En el siguiente esquema de muestra cómo se produce la contracción uterina:



## Tipos de tratamiento tocolítico <sup>25</sup>

- a) Antagonistas de los receptores de oxitocina: estos agentes están en competencia con los receptores de oxitocina miométriales y de la decidua. La única droga usada en la práctica clínica de este grupo es atosibán. Este bloquea de manera reversible la interacción del calcio intracitoplasmático asociado con las contracciones y la síntesis de prostaglandinas. Atosibán es usado generalmente por sus bajos efectos secundarios. En conclusión de varios estudios de meta-análisis basados en 6 estudios aleatorizados, a través de 3 estudios doble ciego fue que el atosibán muestra ser una decisión terapéutica adecuada para efecto tocolítico con efectos adversos maternos y fetales bajos. <sup>25</sup>

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

Se ha demostrado que este agente se transfiere en mínimas cantidades a través de la placenta.

No existen contraindicaciones absolutas. A pesar de los pocos estudios que se tienen del atosibán, no se ha observado efecto que

altere los gases en el cordón umbilical ni efectos antidiuréticos en el recién nacido. Por lo que su uso en una edad gestacional temprana puede prolongarse por días sin tener efectos fetales contralaterales importantes.<sup>25</sup>

- b) Bloqueadores de los canales de calcio: estos agentes interfieren con la transferencia de los iones de calcio a través de la membrana de las células miométriales. Ellos disminuyen la concentración libre intracelular de calcio e inducen la relajación miométrial. Nifedipino es la más común droga usada para inhibición de parto pretermino con una dosis diaria de 30 a 60 mg. Diversos estudios publicados en Cochrane confirmaron que nifedipino es un agente tocolítico eficiente con una fácil administración oral, bajos efectos secundarios y tasas bajas de complicaciones neonatales. Sin embargo se debe tener cuidado en pacientes con un compromiso cardiovascular que pudiesen tener un riesgo de edema pulmonar, hipoxia, infarto al miocardio, fibrilaciones, hipotensión severa y falla cardíaca.

Una revisión de Cochrane concluyó que los bloqueadores de los canales de calcio comparados con cualquier otro agente uteroinhibidor (principalmente betamiméticos), disminuyeron el número de mujeres con parto pretermino, dentro de los siete días después de iniciar el tratamiento (riesgo relativo RR 0.76; intervalo de confianza IC 95%. Y antes de las 34 semanas de gestación (RR 0.83; IC 95%).

Existen tres esquemas: iniciar con 10 mg vía sublingual cada 20 minutos no más de cuatro dosis, seguido de 20 mg por vía oral cada cuatro a ocho horas. O bien una dosis inicial de 30 mg vía oral y continuar con 10 a 20 mg cada cuatro a seis horas. También se puede administrar 10 mg por vía sublingual con 20 mg por vía oral. Se debe utilizar máximo 120 mg/día. Actúa en 20 minutos, su pico máximo se alcanza en 30 a 60 min y su vida media es de dos a tres horas. Debe administrarse una carga de 500 ml previa a su administración con la finalidad de evitar hipotensión. El 70% de elimina por el riñón y el 30% por heces.

Está contraindicado en pacientes con defectos de la conducción cardíaca, con enfermedad hepática e hipotensión (<90/50 mmHg). Los bloqueadores de calcio pueden cruzar la placenta, aun así no existe

evidencia de que el uso de nifedipino afecte al feto y no se ha demostrado que tenga efectos teratogenicos.

Unas de las ventajas de la nifedipina es que es bien tolerada por la paciente; los efectos colaterales que provoca son leves y transitorias, siendo los más comunes rubor, cefalea, nausea y mareo. Las pacientes presentan hipotensión leve transitoria 10 minutos después de la administración sublingual de nifedipino y luego de 20 minutos si se administra por vía oral. Se han reportado algunos casos serios de pacientes que presentaron isquemia miocárdica y hepatitis.<sup>25</sup>

Como no se ha identificado aun el uteroinhibidor ideal, el obstetra debe hacer un juicio clínico basándose en el riesgo/beneficio materno fetal; debe ser experto en el mecanismo de acción, dosis, contraindicaciones, beneficios, costos, disponibilidad y efectos adversos específicos de cada uno de estos fármacos para determinar el uteroinhibidor más adecuado para cada paciente.<sup>24</sup>

# HIPÓTESIS

---

El resultado de la tocolisis será mejor con la aplicación de nifedipino vía oral en comparación con atosibán intravenoso en las pacientes con amenaza de parto pretérmino.

# JUSTIFICACIÓN

---

Existen diversos estudios realizados a nivel mundial sobre la utilidad, éxito y complicaciones de los diversos tocolíticos existentes en el mercado, de los cuales los más sobresalientes o más efectivos para disminuir la incidencia de parto pretermino, así como menos efectos adversos en la madre y el producto fetal son el nifedipino y el atosibán, ambos previamente comentados. Sin embargo en nuestro país no existe algún estudio o protocolo sobre cuál de los dos sea el adecuado en base a la efectividad para efecto uteroinhibidor. En el hospital general de México, Dr. Eduardo Liceaga, se usan aleatoriamente estos tocolíticos cuando ingresa una paciente con amenaza de parto pretermino, resulta interesante saber cuál se puede utilizar en nuestra población de mujeres embarazadas con criterios ya establecidos y que cumplan los requisitos para uteroinhibición y que en menor tiempo tengamos el resultado esperado en beneficio del binomio. De esta forma se utilizaría solo el tocolítico estudiado y con esto se podrían reducir costos a la institución al no tener que requisitar en su lista básica de medicamentos, varios de este tipo.

# OBJETIVOS

---

## Objetivo general

Determinar la efectividad del nifedipino versus atosibán como tocolisis en la amenaza de parto pretermino en el Hospital General de México, servicio de gineco-obstetricia.

## Objetivos específicos

- 1.- Determinar que tocolítico actúa de manera más rápida disminuyendo y previniendo las contracciones uterinas.
- 2.- Determinar que tocolítico es benigno con menos efectos secundarios para el binomio.
- 3.- Determinar que tocolítico alarga el nacimiento pretermino por lo menos hasta la maduración pulmonar fetal.
- 4.- Determinar que tocolítico previene en su totalidad el parto pretermino.
- 5.- Probar que la tocolisis pueda ser usada en pacientes de embarazos pretérminos que tengan ruptura prematura de membranas, siempre cuando no tengan compromiso materno o fetal, como tratamiento expectante hasta la maduración pulmonar fetal.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

Tipo de estudio: transversal, retrospectivo y analítico de casos consecutivos.

Población de estudio y tamaño de la muestra:

Se incluyeron a todas las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia con el diagnóstico de amenaza de parto pretermino con embarazo de 24 a 34 semanas de gestación y que estuvieron hospitalizadas en el periodo comprendido de Abril del 2014 hasta Abril del 2015.

Que tuvieran las condiciones favorables para la tocolisis, además de ser tratadas con nifedipino o atosibán.

En el servicio de urgencias del Hospital General de México , se selecciona a las pacientes tomando en cuenta la edad gestacional y la actividad uterina, la primera se obtiene a través de la regla de Naegele en base a la fecha de ultima menstruación, si no se cuenta con fecha de ultima regla confiable se valora en base a ultrasonido obstétrico que la paciente presente, y la segunda se valora en forma directa con la búsqueda de contracciones uterinas, posteriormente se valora el test de Gruber que presente la paciente, en base al cual se seleccionan las pacientes que son candidatas a la terapéutica con tocolítico dependiendo de las condiciones obstétricas.

Toda paciente que ingresa con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino es manejada como tratamiento de inicio a base de hidratación parenteral a base de cristaloides y posteriormente se valora la utilización de tocolítico.

Si la paciente se encuentra con amenaza de parto pretérmino se decide internamiento de la paciente y se realiza el siguiente manejo:

- Se ingresa al servicio de urgencias tococirugía y se inicia hidratación para enteral
- Se valora test de Gruber Baumgarten.
- Solicitan estudios de laboratorio
- Se solicita examen general de orina.
- Se valora edad gestación por ultrasonido obstétrico.

- Se inicia manejo tocolítico si cumple con condiciones óptimas para la aplicación del mismo.

El objetivo del internamiento de las pacientes con amenaza de parto pretérmino fue remitir dicho cuadro con la aplicación de uteroinhibidores ya comentados, dando beneficio al producto fetal con aplicación de esteroides para la maduración pulmonar, antibióticos si así lo requieren, mejorando las condiciones del embarazo, intentando que estos llegaran a término.

# CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

---

## Inclusión:

- Mujeres con embarazo entre 24 y 34 semanas de gestación.
- Mujeres que presenten índice tocolítico de Gruber Baungarten favorable para uteroinhibición.
- Embarazos con productos viables.
- Mujeres embarazadas que cumplan con criterios clínicos de amenaza de parto pretermino, según guías de práctica clínica.

## Exclusión:

- Muerte fetal durante la tocolisis.
- Ruptura prematura de membranas con sospecha o evidencia de infección.
- Pacientes con enfermedades sistémicas descontroladas.
- Enfermedades agudas o crónicas que amenacen la vida de la madre.
- Pacientes en trabajo de parto pretermino, dilatación >6 cms
- Placenta previa con hemorragia importante
- Desprendimiento prematuro de placenta.
- Malformaciones congénitas graves.
- Feto muerto
- Preeclampsia grave y eclampsia (relativa)
- Eritroblastosis fetal grave (relativa)
- RCIU y sufrimiento fetal crónico (relativa)

# VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION METODOLÓGICA	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente hasta la fecha actual.	Cuantitativa discontinua	Años cumplidos
Semanas de gestación	Periodo comprendido desde la fecundación hasta la fecha actual.	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido del embarazo en semanas.
Tocolisis	Mecanismo por el cual se inhiben las contracciones uterinas.	Cualitativa dicotómica	Sí y No
Amenaza de parto pretermino	Riesgo de nacimiento antes de las 37 semanas de gestación.	Cualitativa dicotómica	Sí y No
Horas hasta lograr efecto tocolítico	Horas transcurridas desde la aplicación del tocolítico y la uteroinhibición.	Cuantitativa discontinua	Horas transcurridas desde la aplicación del tocolítico y la uteroinhibición.
Días del efecto tocolítico	Días en los cuales se alcanzó el efecto uteroinhibidor en hospitalización.	Cuantitativa discontinua	Días en los cuales se alcanzó la tocolisis.

<b>Días hasta el nacimiento</b>	Días transcurridos desde que cursó con amenaza de parto pretermino hasta el nacimiento.	Cuantitativa discontinua	Total de días desde la aplicación del tocolítico hasta el nacimiento.
<b>Comorbilidades</b>	Patologías que la madre portaba al momento del ingreso y que pudiesen haber condicionado la APP.	Cualitativa nominal	Padecimientos maternos asociados al embarazo (DM, Cervicovaginitis, IVU, HAS, Oligohidramnios, etc)
<b>Complicaciones</b>	Amenaza de parto pretermino, RPM.	Cualitativa nominal	(Amenaza de parto pretermino, RPM)

# RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

---

Se realizó una búsqueda de expedientes de pacientes que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia con diagnóstico de amenaza de parto pretermino en el periodo comprendido de 01 de Abril del 2014 al 30 de Abril del 2015 que cumplieran con criterios de inclusión.

Se seleccionaron a las pacientes sometidas a tratamiento tocolítico con Nifedipino o Atosibán y se compararon las variables de interés, se solicitó el consentimiento verbal para el manejo de sus datos recogidos en el expediente clínico.

Se diseñó la base de datos y se realizó el análisis estadístico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura de información se realizó en hoja de cálculo Excel Microsoft Office 2010 y el análisis estadístico con el paquete SPSS versión 20 para IOS. Se realizó estadística descriptiva para todas las variables. Pruebas métricas y paramétricas para las variables cuantitativas según su distribución normal y prueba de  $X^2$  para variables cualitativas o categóricas. Así como T de Student para comparar promedios entre los grupos.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio no conlleva riesgos de bioseguridad, se incluirán a las pacientes que acepten participar y firmen una carta de consentimiento informado (anexo 3) la cual cumple con la declaración de Helsinki y la reglamentación de investigación en salud vigente en nuestro país. Este estudio fue sometido al comité de ética del hospital para su visto bueno.

# RESULTADOS

---

Se realizó una búsqueda de expedientes logrando identificar 194 pacientes con expediente completo de los cuales 84 cumplieron con el criterio de tratamiento para tocolisis para ingresar a este estudio. Las restantes fueron excluidas o eliminadas ya que presentaban un índice tocolítico de Gruber Baumgarten desfavorable para uteroinhibición, existía alguna patología materna o fetal que necesitaba de la interrupción gestacional inmediata. Las pacientes incluidas (ambos grupos) contaban con un promedio de edad de  $24.82 \pm 5.97$  años y embarazo de  $30.85 \pm 2.84$  semanas de gestación.

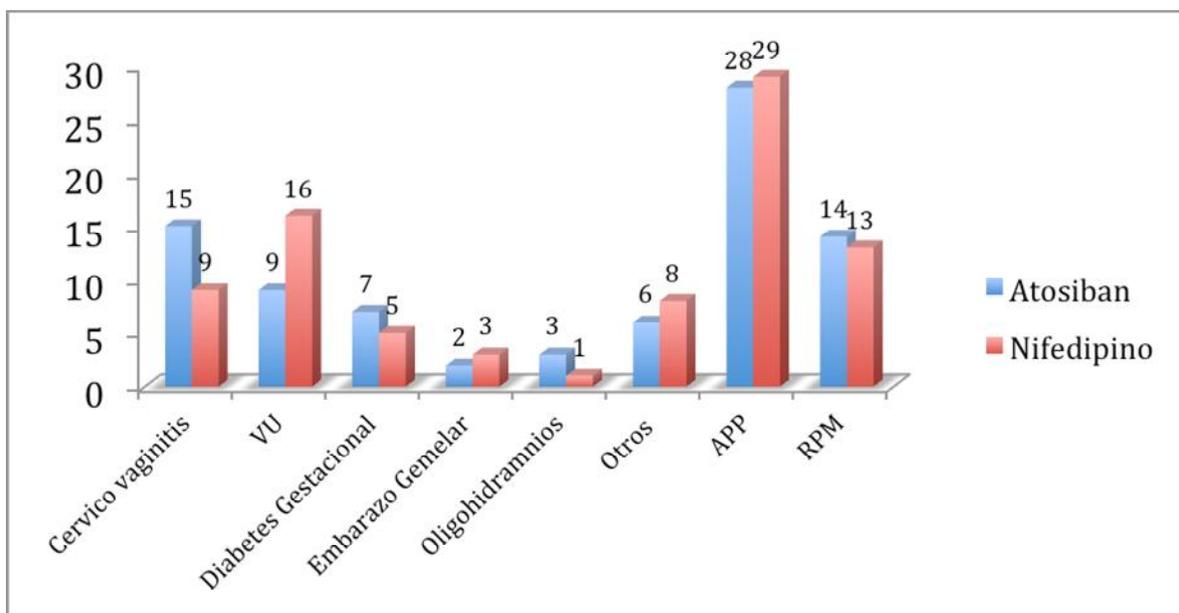
Las comorbilidades más frecuentes fueron infección de vías urinarias 25 (29,8%), Cervicovaginitis 24 (28.6%), Diabetes Gestacional 5 (6%), Embarazo gemelar 5 (6%) y oligohidramnios 4 (4.8%). Las principales complicaciones asociadas al embarazo a su ingreso fueron Amenaza de parto pretérmino 57 (67.9%) y ruptura prematura de membranas 27 (32.1%).

Se dividieron las pacientes en dos grupos de acuerdo al tratamiento recibido 42 en tratamiento con Atosibán y 42 con Nifedipino. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de edad, las semanas de gestación, las comorbilidades y las complicaciones. (Tabla 1, Figura 1).

Variable	Grupo 1 Nifedipino (N=42)	Grupo 2 Atosibán (N=42)	P
Edad	24.83 ( $\pm 6.48$ )	24.81 ( $\pm 5.48$ )	0.986*

Semanas de gestación	31.13 ( $\pm$ 2.33)	30.56 ( $\pm$ 3.27)	0.358*
<b>Comorbilidades</b>			
Cervicovaginitis	15 (35.7%)	9 (21.4%)	0.221 <sup>#</sup>
Infección de vías urinarias	9 (21.4%)	16 (28.0%)	0.950 <sup>#</sup>
Diabetes Gestacional	7 (16.6%)	5 (11.9%)	0.533 <sup>#</sup>
Embarazo gemelar	2 (4.7%)	3 (7.1%)	0.645 <sup>#</sup>
Oligohidramnios	3 (7.1%)	1 (2.3%)	0.306 <sup>#</sup>
Otros	6 (14.2%)	8 (19.0%)	0.558 <sup>#</sup>
<b>Complicaciones</b>			
Amenaza de parto pretermino	28 (66.6%)	29 (69.0%)	0.815 <sup>#</sup>
Ruptura prematura de membranas	14 (33.4%)	13 (31.0%)	0.815 <sup>#</sup>

**Tabla 1.** Comparación de grupos Atosibán vs Nifedipino. (\* Prueba de T de Student, <sup>#</sup> $\chi^2$ )



**Fig 1.** Frecuencia de comorbilidades y complicaciones en pacientes sometidas a tocolisis.

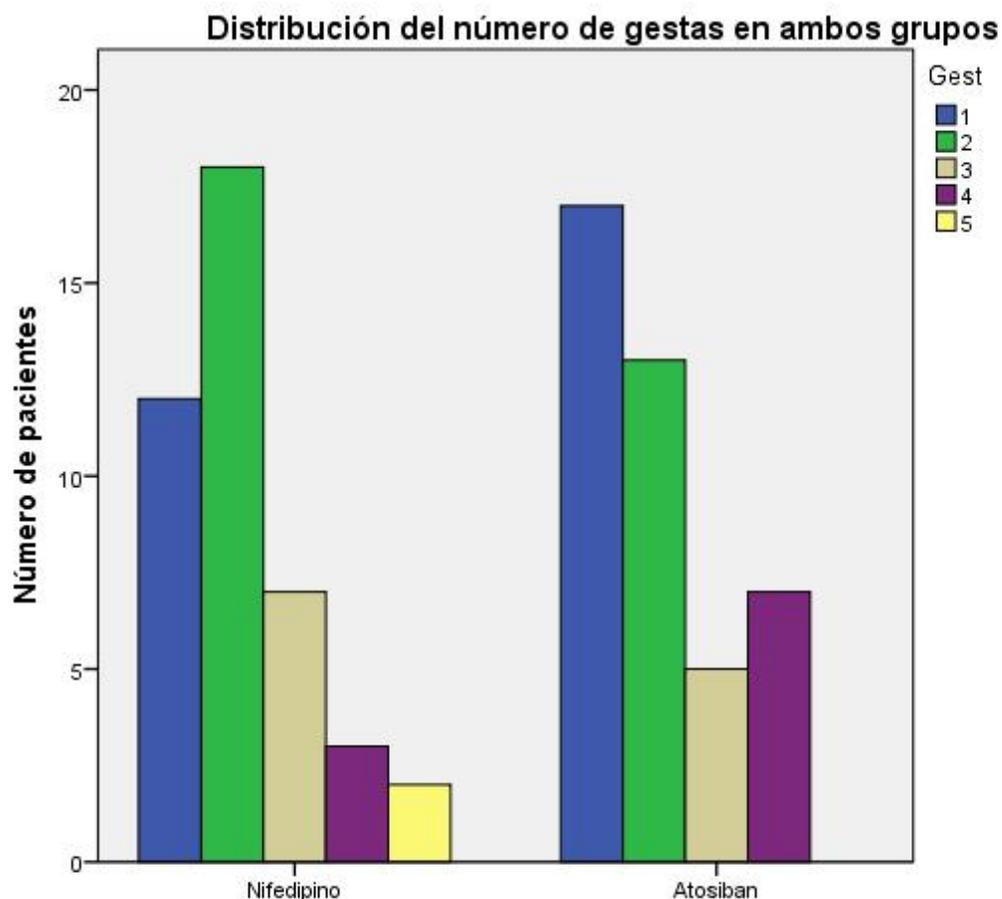
En cuanto al número de gestas por grupo de estudio, el del nifedipino tuvieron 1 gesta 12 pacientes (28.6%), 2 gestas 18 pacientes (42.9%), 3 gestas 7 pacientes (16.7%), 4 gestas 3 pacientes (7.1%) y 5 gestas 2 pacientes (4.8%).

Para el grupo de atosibán, 1 gesta 17 pacientes (40.5%), 2 gestas 13 pacientes (31 %), 3 gestas 5 pacientes (11.9%), 4 gestas 7 pacientes (16.7%) y 5 gestas ninguna paciente.

En general para el total de las pacientes del estudio, 28 fueron primigestas (33.33%), 31 pacientes segundigestas (36.90%), 8 pacientes con 3 gestas (9.52%), 10 pacientes con 4 gestas (11.90%), 2 pacientes con 5 gestas (2.38%), como se observa en la tabla y figura 2.

Variable	Grupo 1 Nifedipino	Grupo 2 Atosibán	= p
Numero de gesta			0.231 <sup>#</sup>
1	12 (26.8%)	17 (40.5%)	
2	18 (42.9%)	13 (31.0%)	
3	7 (16.7%)	5 (11.9%)	
4	3 (7.1%)	7 (16.7%)	
5	2 (4.8%)	0 (0%) 0 (0%)	

Tabla 2.- relación de numero de gestas por grupos de estudio.



La historia obstétrica de las pacientes incluidas, demuestra:

Variable	Grupo 1 Nifedipino	Grupo 2 Atosibán	P
Antecedente de aborto(s)	10 (23. 81%)	15 (35. 71%)	
Antecedente de parto(s)	22 (52. 38%)	21 (50%)	
Antecedentes de cesárea(s)	15 (35. 71%)	7 (16. 67%)	<0. 001

Tabla 3.- antecedentes obstétricos por grupo de estudio.

Algunas pacientes cuentan para más de un antecedente.

Se comparó el tiempo en horas que tardaron en llegar a útero-inhibición desde que se aplicó el medicamento a su ingreso hasta que cesaron las contracciones uterinas, los días que estuvieron hospitalizadas por presentar contractilidad uterina aislada con tratamiento tocolítico y los días que pasaron hasta llegar al nacimiento del producto fetal encontrando diferencia estadísticamente en el tiempo que tardó en llegar la utero-inhibición y los días hasta el nacimiento. (Tabla 4)

Variable	Grupo 1 Nifedipino (N=42)	Grupo 2 Atosibán (N=42)	p
Horas en alcanzar la útero-inhibición	6.14 ( $\pm 2.94$ )	8.33 ( $\pm 3.32$ )	0.002 <sup>#</sup>
Días de tocolisis en hospitalización	3.33 ( $\pm 1.90$ )	2.60 ( $\pm 1.59$ )	0.058 <sup>#</sup>
Días hasta el nacimiento	21.19 ( $\pm 23.84$ )	20.38 ( $\pm 28.41$ )	0.045 *

**Tabla 4.** Comparación de medias del efecto tocolítico Atosibán vs Nifedipino (<sup>#</sup> Prueba de T de Student para muestras independientes, \*Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes; entre paréntesis la desviación estándar)

Esto nos indica que el nifedipino fue más rápido en tener el efecto utero-inhibidor con una significancia estadística. Así mismo el tiempo total durante el cual las pacientes persistieron con su embarazo, muchas de ellas hasta tener un producto de término y habiendo remitido la amenaza de parto pretermino, fue mayor con el uso de nifedipino que con atosibán con una p 0.045 de significancia estadística.

Por otro lado sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días que transcurrieron ambos grupos de estudio hospitalizados bajo tratamiento uteroinhibidor, sin embargo se observó que las pacientes medicadas con atosibán duraron menos tiempo con tocolítico en comparación con el nifedipino ya sea porque se tuvo que interrumpir el embarazo o que el efecto residual a largo plazo del medicamento fue más exitoso.

De las 194 pacientes con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que se revisaron expedientes en el periodo ya comentado, 57 tuvieron ruptura prematura de membranas a su ingreso, es decir el 29.38%. De este total, 30 pacientes no se tomaron en cuenta para el protocolo ya que no tenían criterios de inclusión para tocolisis. Las comorbilidades o complicaciones encontradas en estas pacientes fueron: ruptura prematura de membranas de larga evolución que requirió interrupción vía abdominal inmediata 9 (30%), trabajo de parto en fase activa al llegar a tococirugía 8 (26.66%), corioamnioitis 6 (20%), diabetes gestacional descontrolada con afectación fetal 3 (10%), baja reserva fetal 2 (6.66%), Preeclampsia severa 1 (3.33%) y restricción del crecimiento intrauterino 1 (3.33%), como se muestra en la figura 3.

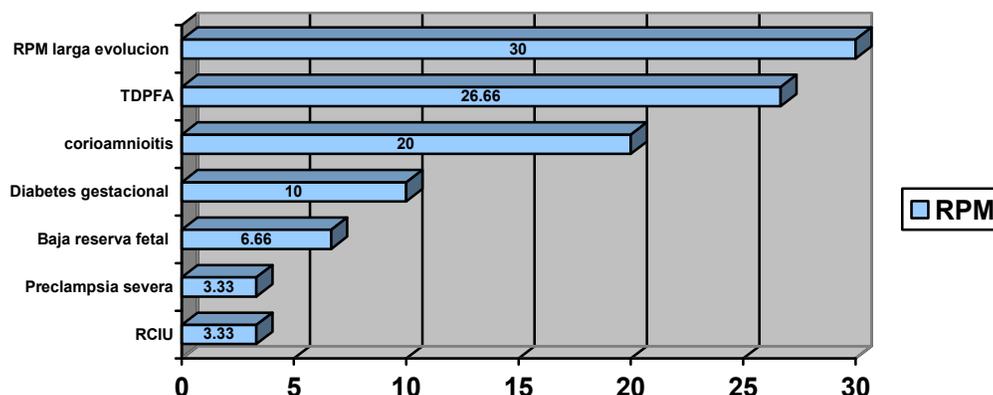


Figura 3: pacientes con RPM que no entraron en protocolo por presentar dichas patologías o complicaciones.

De las 27 pacientes restantes que presentaban ruptura prematura de membranas, no tuvieron contraindicación para tocolisis, con índice de Gruber favorable para uteroinhibición, sin datos de compromiso materno-fetal, por lo que se incluyeron en el estudio para otorgarles el beneficio de la maduración pulmonar fetal con corticoides, antibioticoterapia profiláctica, y poder interrumpir el embarazo en un plazo máximo de 72 horas y así mejorar las condiciones del producto al nacimiento. Dentro de las patologías asociadas a la ruptura de membranas se encontraron infección de vías urinarias 15 (55.55%), cervicovaginitis 10 (37.03%), tabaquismo 1 (3.70%) e idiopática 1 (3.70%).

A todas se les aplicó como dicta la norma, antibiótico parenteral, esquema de corticoide con betametasona intramuscular y su respectivo tocolítico. Se formaron 2 subgrupos 13 a las cuales se les aplicó atosibán y 14 nifedipino.

Se observó que de las 27 pacientes ya comentadas con tratamiento expectante, solo 4, que usaron atosibán, no cumplieron con el protocolo y tiempo de latencia para maduración pulmonar fetal, porque progresó el trabajo de parto y se tuvo que interrumpir el embarazo vía abdominal un día después de haber iniciado el medicamento por ser producto pretérmino, es decir que existió un porcentaje de éxito para esta medida en el 85.19%, sin haber tenido complicaciones maternas o fetales registradas.

También se percató que de este grupo de pacientes con RPM y APP que usaron tocolítico, con atosibán se inhibieron las contracciones uterinas desde su ingreso 7.08 ( $\pm 2.4$ ) horas después, mientras que con nifedipino fue en 4.14 ( $\pm 1.6$ ) horas después ( $p = 0.001$ ), lo que significa que el tratamiento con nifedipino es en promedio 2.93 h más rápido (IC95% 1.28–4.58). Por otro lado el tiempo que transcurrieron con tocolítico esperando el tiempo establecido para maduración pulmonar fetal y realizar cesárea fue de 2.71 ( $\pm 0.47$ ) días con nifedipino, mientras que con atosibán de 1.85 ( $\pm 0.69$ ) días ( $p=0.001$ ), con una diferencia media de 0.87 días (IC 95% 0.40–1.33). Además en el grupo con atosibán 4 pacientes progresaron en dilatación y borramiento, siendo interrumpidas por beneficio fetal, mientras que en el grupo con nifedipino 0 pacientes tuvieron esta complicación. Tabla 5 y figura 4.

Variable	Grupo 1 Nifedipino (N=14)	Grupo 2 Atosibán (N=13)	P
Tiempo en alcanzar la útero-inhibición (horas)	4.14 ( $\pm$ 1.6)	7.08 ( $\pm$ 2.4)	0.001
Tiempo transcurrido con tocolisis hasta el nacimiento (días)	2.71 ( $\pm$ 0.47)	1.85 ( $\pm$ 0.69)	0.001
Número de casos con progresión que requirieron interrupción inmediata	0	4	

Tabla 5.- Pacientes con RPM en manejo expectante con tocolisis.

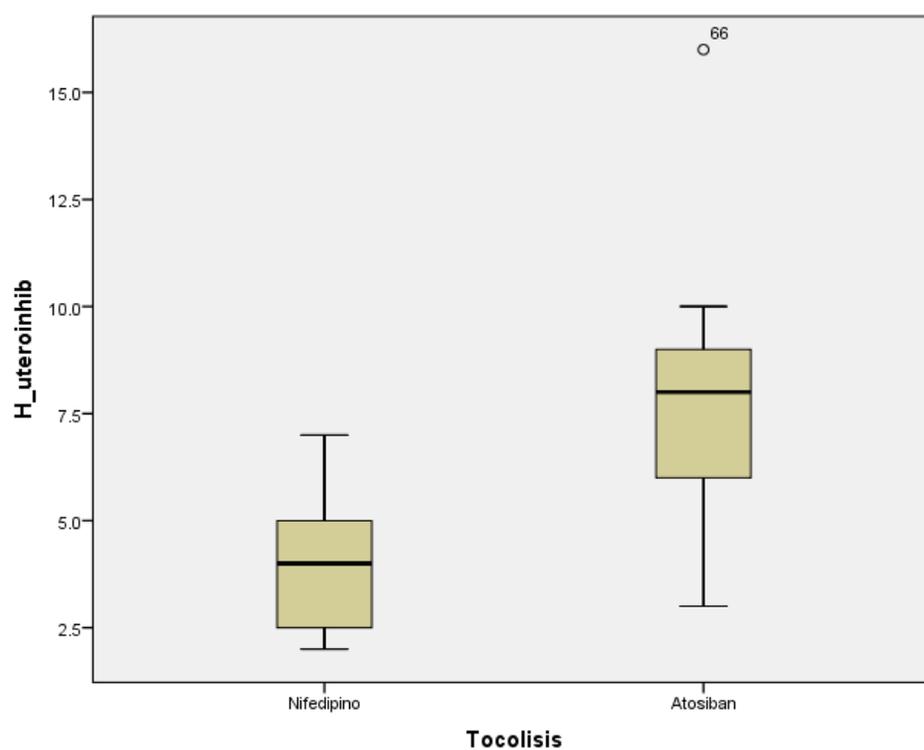


Figura 4.- Horas hasta alcanzar la uteroinhibición en ambos grupos de estudio con RPM

### Tasa de progresión en el primer día de tocolisis requiriendo interrupción del embarazo en pacientes con RPM

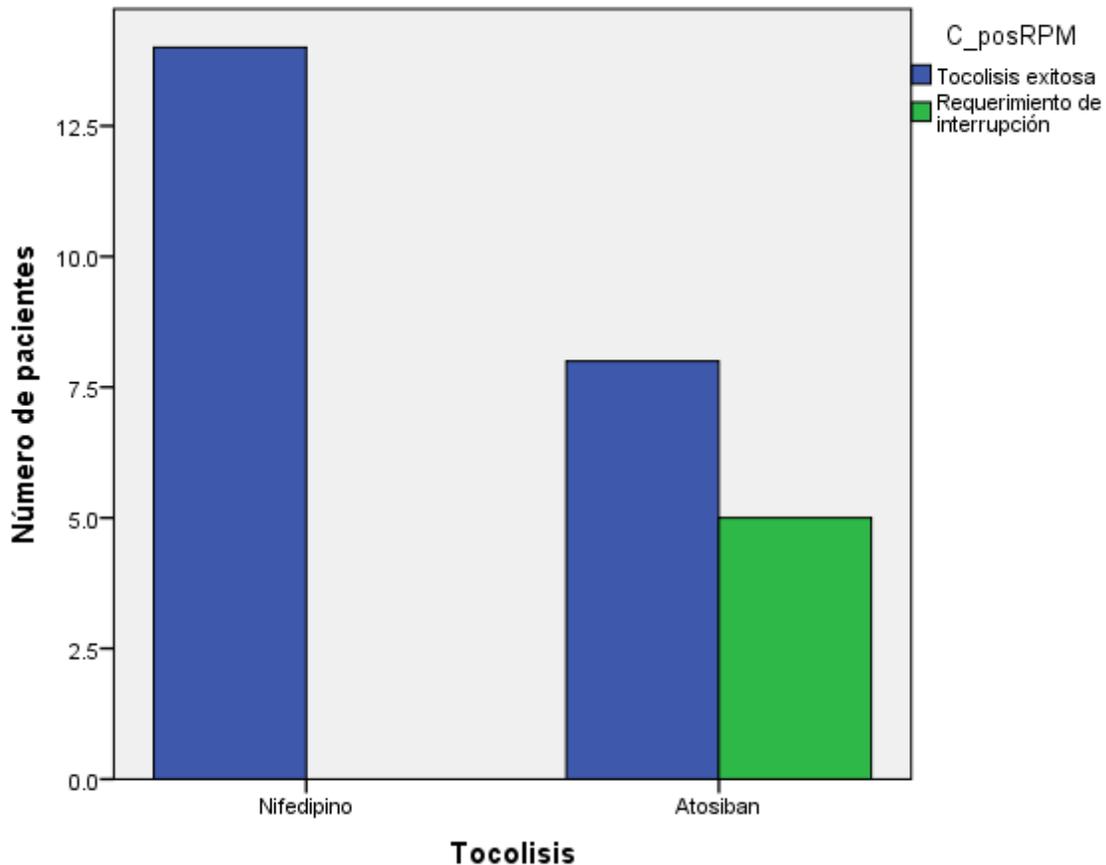


Figura 5.- relación de pacientes en alcanzar el tiempo indicado para la maduración pulmonar fetal previo a la interrupción del embarazo.

Otro hallazgo fue que de las 84 pacientes que se incluyeron en este estudio para uteroinhibición, y eliminando a las que tuvieron ruptura prematura de membranas, que se interrumpieron en pocos días como se mencionó, tenemos 57 pacientes de las cuales 30 llegaron al término del embarazo es decir el 52.63 %. Las restantes tuvieron alguna complicación materna o fetal ajena al tocolítico y se produjo el parto pretérmino.

De las que llegaron a término del embarazo 15 usaron atosibán y 15 con nifedipino. Del grupo con nifedipino las pacientes transcurrieron 46.67 ( $\pm 25.53$ ) días más con su embarazo desde su ingreso y diagnóstico de amenaza de parto pretermino o 6 semanas 4 días hasta un promedio de 37 semanas 6 días de gestación. Mientras que con el uso de atosibán fue de 53.2 ( $\pm 31.2$ ) días transcurridos o 7 semanas 4 días llegando a cursar en promedio 37 semanas 2 días de gestación ( $p=0.23$ ).

# DISCUSIÓN

---

El parto pretermino es considerado cuando el nacimiento ocurre entre las 20.1 y 36.6 semanas de gestación, y esto acontece, aproximadamente en el 12.7% de todos los nacimientos. A pesar de las investigaciones en este campo, la frecuencia de parto pretermino parece haberse incrementado en las dos últimas décadas.

No se conoce a ciencia cierta la causa del fenómeno desencadenante del parto pretérmino espontáneo, por consiguiente, las medidas terapéuticas no han dado los resultados esperados, por lo que su frecuencia no ha disminuido.<sup>21</sup>

Esta patología o complicación representa no solo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y se produce una elevada morbilidad neonatal, tanto inmediata como a largo plazo, manifestada sobre todo por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre, de las familias y de la sociedad.<sup>23</sup>

Pese a la mejora de las condiciones socio-sanitarias y los avances de la medicina, la incidencia del parto pretérmino, que oscila entre un 8 y un 10 % de todos los partos, no ha disminuido, sino que continua en ascenso por factores como la mayor edad materna, técnicas de reproducción asistida con aumento de embarazos múltiples, intervencionismo obstétrico y el registro en las estadísticas de prematuros menores de 26 semanas.

Las infecciones vaginales representan un importante problema de salud en el mundo por su elevada morbilidad. La vaginosis bacteriana constituye una de las infecciones vaginales más comunes, aunque su verdadera prevalencia se desconoce. La detección temprana de esta afección y los microorganismos asociados a ella, permiten un eficaz y oportuno tratamiento, para poder evitar complicaciones durante la etapa perinatal, en diversos estudios se habla de las infecciones vaginales como una de las principales causas de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas, en nuestro estudio de tesis se encontró como primera causa de estas patologías.

La causa de la ruptura prematura de membranas es multifactorial y varía con la edad gestacional. En algunas pacientes más de una posible causa es encontrada. A medida que la ruptura se ocurre a menor edad gestacional se observa una mayor asociación con la infección del corion/decidua, aunque en algunos casos es difícil saber si la infección es la causa o es secundaria a la ruptura de las membranas. En cambio las rupturas de membranas a mayor edad gestacional se asocian más con disminución del contenido de colágeno en las membranas el cual también puede ser secundario a algunos microorganismos que producen colagenasas, mucinasas y proteasas.

El añadir antibióticos como terapia en pacientes con RPM lejos del término ha sido ampliamente estudiada. El tratamiento va dirigido a prevenir la infección ascendente a la decidua, a prolongar el embarazo, a reducir las infecciones neonatales y a reducir las morbilidades dependientes de la edad gestacional. Existe una significativa reducción de corioamnionitis, RR = 0.66(0.46-0.96), reducción de nacimientos en las primeras 48 horas, RR = 0.71(0.58-0.87), reducción de nacimientos en los primeros 7 días, RR = 0.79(0.71-0.89). Además menor infección neonatal, RR = 0.67(0.52-0.85), menor uso de surfactante, RR = 0.83(0.72-0.96), menor uso de terapia con oxígeno, RR = 0.88(0.81-0.96), también se ha encontrado menos alteraciones ecográficas cerebrales usando antibióticos RR = 0.81 (0.68-0.98).<sup>27</sup>

Basados en la evidencias disponibles, la terapia con antibióticos en pacientes con RPM lejos del término debe darse por 7 días y debe ser con dos antibióticos. Los 2 antibióticos pueden ser administrados por vía parenteral y /o oral y deben ser Ampicilina o Amoxicilina más Eritromicina. En base a esta evidencia a todas nuestras pacientes que cursaron con este diagnóstico se les aplicó desde su ingreso esquema de antibiótico, no observando en ninguna, datos de infección clínica o subclínica tanto materna o fetal.

El uso de tocolisis profiláctica después de la RPM pretérmino ha demostrado prolongar el tiempo de latencia en el corto plazo.

Una revisión efectuada por la Biblioteca Cochrane en que se incluyeron ocho estudios con un total de 408 mujeres compararon la tocolisis con ninguna tocolisis, la tocolisis no se asoció con un efecto significativo sobre la mortalidad perinatal en mujeres con RPM (RR 1.67; IC 95% 0.85 - 3.29). La tocolisis se asoció con un aumento en el Apgar con menos de 7 a los 5 minutos (RR 6.05; IC

95% 1.65 - 22.2). El objetivo primario es demorar el parto y permitir la administración de un curso completo de corticosteroides y antibióticos. De los fármacos antagonistas del calcio, el nifedipino es el más utilizado. En un meta-análisis de 1029 mujeres en 12 ensayos, comparando los bloqueadores de calcio con otro agente tocolítico, revelan una significativa reducción del parto a 7 días y antes de 34 semanas.

El atosibán con un buen perfil de seguridad y un rápido inicio de la acción útero inhibidora. La seguridad clínica materna es superior a la de los otros tocolíticos, demostrado en el "Estudio de Evaluación de la Eficacia del Atosibán en Europa" (TREASURE). Varios estudios de la práctica clínica revelan la mayor utilización de tocolisis en ruptura prematura de membranas. Un estudio sobre 731 Miembros del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Australia y Nueva Zelanda revela que la tocolisis después de una RPM ha sido utilizada por el 75% de los obstetras.

Similar estudio sobre 1375 especialistas en medicina materno-fetal en Estados Unidos encontraron que el 73% administraba terapia tocolítica después de la RPM, esto a pesar de faltar clara evidencia que sustente su uso.<sup>27</sup> A partir de lo antes revisado en la bibliografía internacional, se quiso determinar que podemos usar la tocolisis con los dos medicamentos en estudio como tratamiento expectante en la ruptura prematura de membranas, con la finalidad de mejorar las condiciones fetales antes de su inminente nacimiento, lo que encontramos fue una tasa de éxito de más del 85%, sin hallar alguna complicación durante este manejo ni en la madre y su producto.

Los agentes uteroinhibidores son la piedra angular para el manejo del parto pretermino. El objetivo principal de estos, es retrasar el nacimiento de dos a siete días, lo cual permite administrar un esquema completo de maduración pulmonar con la finalidad de disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido, así como la oportunidad para trasladar a la paciente a un centro que cuente con Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. El objetivo secundario de estos agentes es disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematuridad.

Existe una gran variedad de agentes uteroinhibidores, dentro de los de uso actual incluyen, los beta-adrenergicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, donadores de óxido nitroso, antagonistas de los receptores de oxitocina y sulfato de

magnesio. El tratamiento con uteroinhibidores a corto plazo se utiliza para inhibir o retrasar el parto pretermino. Los uteroinhibidores utilizados con mayor frecuencia para este tipo de tratamiento son algunos beta-adrenérgicos y el nifedipino.

En un meta-análisis, Guyetvai y colaboradores demostraron que los tocolíticos disminuyen el riesgo de parto dentro de las primeras 24 hrs (OR=0.47), 48 horas (OR=0.57) y siete días (OR=0.6), en los tres casos con un intervalo de confianza del 95%.<sup>25</sup>

El nifedipino inhibe las espontáneas y las inducidas por oxitocina, metílergometrina, calcio, cloruro de potasio. En estudios clínicos realizados, este fármaco disminuye eficazmente la actividad miometrial en mujeres con amenaza de parto pretérmino, produciendo vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. En una revisión de Cochrane concluyó que los bloqueadores de los canales de calcio comparados con cualquier otro agente uteroinhibidor (principalmente betamiméticos), disminuyeron el número de mujeres con parto pretermino, dentro de los siete días después de iniciar el tratamiento (riesgo relativo 0.76; intervalo de confianza 0.60 a 0.97).<sup>25</sup> Esto coincide con los resultados obtenidos en esta tesis donde se observó que el nifedipino fue más rápido en tener efecto tocolítico después de su administración y que un número mayor de pacientes en comparación con el atosibán persistieron con su embarazo muchas de ellas hasta considerarse de término.

En cuanto a efectos adversos no se observaron en este estudio ni maternos o fetales con ambos tocolíticos, apoyando el meta-análisis realizado por el servicio de medicina materno-fetal de la universidad de Alabama, USA, que demostró que el nifedipino es usualmente bien tolerado con mínimos efectos colaterales comparado con otros tocolíticos como los betamiméticos o sulfato de magnesio. Por otra parte el atosibán al ser antagonista de la oxitocina y encontrarse sus receptores únicamente en las células miometriales del útero y en las células epiteliales de las glándulas mamarias, en diversos estudios mostró nulos efectos colaterales maternos y fetales por lo que puede ser ampliamente usado. Esta tesis respalda dicha información bibliográfica.

En una revisión de Cochrane 2005 el atosibán no fue superior que otros tocolíticos en cuanto a efectividad, en dos estudios pequeños donde se comparó atosibán y nifedipino no mostraron diferencia en eficacia entre los dos medicamentos.<sup>26</sup>

Analizando la situación actual que viven nuestros hospitales y centros de salud en cuanto a recursos disponibles, sobre todo de fármacos, vemos que es necesario hacer uso de medicamentos de bajo costo, fácil aplicación, fácil acceso y que su acción sea eficaz.

Y debido a que el nifedipino se encuentra como fármaco de elección en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en nuestro medio es importante contribuir; evaluando la efectividad del nifedipino para hacer desaparecer las contracciones uterinas y como consecuencia la progresión de cambios cervicales, y la presencia de efectos secundarios maternos y/o fetales con su uso.

Es satisfactorio haber encontrado en nuestros resultados, que el nifedipino es un tocolítico eficaz, de fácil vía de administración, bajo costo, con buena disponibilidad en el mercado y con menos efectos adversos, por lo que es una alternativa para el tratamiento de nuestras pacientes que cursan con amenaza de parto pretermino.

# CONCLUSIONES

---

- El nifedipino resultó ser el mejor tocolítico en este grupo de pacientes comparado con el atosibán, logrando un efecto tocolítico más rápido y duradero.
- El nifedipino inhibió más rápido la contractilidad uterina desde su aplicación así como más pacientes en comparación con el atosibán prolongaron su embarazo, muchas de ellas hasta llegar al término de éste.
- El nifedipino es una adecuada opción como tocolítico en la amenaza de parto pretermino, debido a su bajo costo, eficacia y fácil vía de administración.
- No se encontraron efectos adversos ni maternos o fetales durante la aplicación de ambos tocolíticos.
- El uso de antibióticos profilácticos o en tratamiento de procesos infecciosos que provocaron la amenaza de parto pretermino se debe utilizar en el 100% de las pacientes que se someten a tocolisis y con esto mejorar condiciones maternas y fetales.
- Se comprobó y se sugiere el tratamiento expectante con tocolíticos a pacientes que cursan con ruptura prematura de membranas para dar beneficio de la maduración pulmonar fetal, sin tener complicaciones maternas o fetales.

## ANEXOS

### ANEXOS I: TABLAS DE ANTECEDENTES:

TABLA 1.- Tasa de parto prematuro según región del mundo.

Región	Tasa de parto prematuro	IC 95 %
Mundial	9.6 %	9.1 - 10.1
Norte América	10.6 %	10.5 - 10.6
África	11.9 %	11.1 - 12.6
Asia	9.1 %	8.3 - 9.8
Latinoamerica y caribe	8.1 %	7.5 - 8.8
Oceanía	6.4 %	6.3 - 6.6
Europa	6.2 %	5.8 - 6.7

Fuente: bull 35 World Health Organ 2010; 88:31 -38.

TABLA 2.- Test de Gruber. Examen cervical.

INDICE TOCOLITICO DE GRUBER-BAUMGARTEN					
Factor	0	1	2	3	4
Actividad uterina		Irregular	Regular		
RPM			Alta o sospecha		Baja
STV		Escasa o moderada	Severa		
Dilatación cervical		1	2	3	4

Puntaje	Probabilidad.
1.	100 %
2.	90 %.
3.	84 %.
4.	36 %.
5.	38 %.
6.	7 %.
7.	Ninguna. (18)

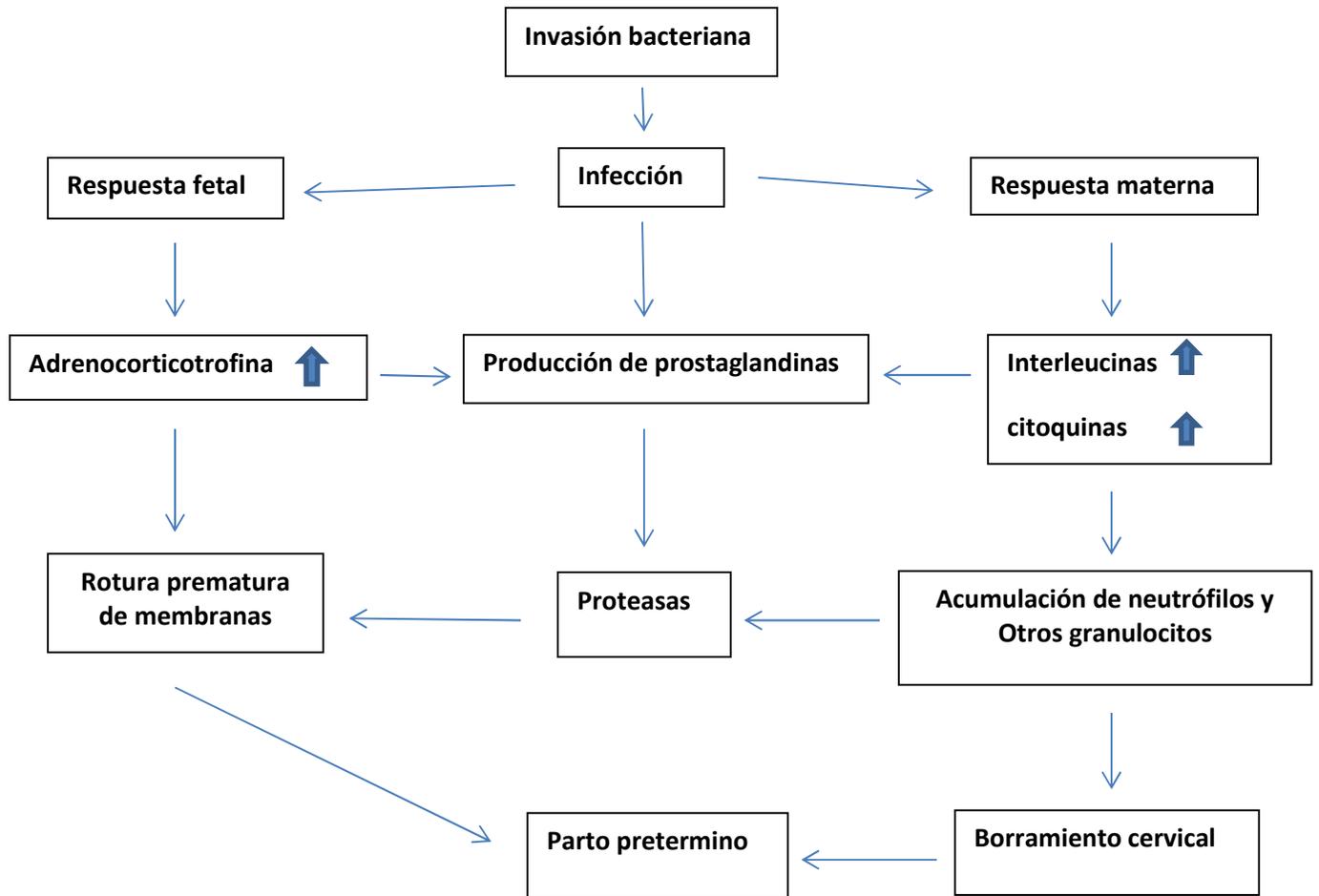
Fuente: PROTOCOLS DE MEDICINA FETAL I PERINATAL  
 HOSPITAL CLÍNIC- HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU- UNIVERSITAT DE BARCELONA 2015

**TABLA 3. – Factores preconceptionales y gestacionales que condicionan el parto pretermino.**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Preconceptionales</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Psicosocial<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ausencia de control prenatal</li><li>2. Privación social</li><li>3. Conducta de riesgo</li><li>4. Intervalo intergenésico menos de 12 meses</li><li>5. Estrés.</li></ol></li><li>- Anatómico genético / hereditario<ol style="list-style-type: none"><li>1. Edad materna mayor de 29 años</li><li>2. Historia previa de muerte infantil</li><li>3. Muerte fetal</li><li>4. Un hijo de peso bajo al nacer</li><li>5. Cesárea</li><li>6. Embarazo múltiple</li><li>7. Anomalías fetales</li><li>8. Malformaciones uterinas o placentarias</li></ol></li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gestacionales</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Nutricional, vascular y metabólico<ol style="list-style-type: none"><li>1. Desnutrición</li><li>2. Hipoxemia fetal, Preeclampsia y diabetes mellitus</li><li>3. Síndrome metabólico, hipertiroidismo</li><li>4. Embarazo múltiple</li><li>5. Sangrado vaginal durante el embarazo por enfermedad vascular coriodecidual o uteroplacentario.</li></ol></li><li>- Inflamatorio<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pielonefritis aguda</li><li>2. Rotura prematura de membranas.</li></ol></li></ul></li></ul>

Fuente: Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:15-21; Preterm birth. Treatment and evidences

**TABLA 4. – Mecanismo patogénico.**



*Fuente: Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá  
2012;31(1)*

**TABLA 5. – Manejo de parto pretermino**

- Hospitalizar a la madre en u centro especializado de tercer nivel de atención que cuente con unidad de cuidados intensivos neonatales y cirugía neonatal.
- Reposo en cama
- Establecer con certeza la edad gestacional
- Evaluar el estado clínico de la madre
- Evaluar el crecimiento, el desarrollo y el estado fetal
- Tranquilizar y dar confianza a la madre y familiares
- Obtener consentimiento firmado por la paciente y familiares para las intervenciones medicas
- Hidratación
- Agentes tocolíticos con el objetivo de retener al concepto por lo menos 48 horas
- Corticoesteroides en gestaciones menores de 34 años
- En caso de sospecha de infección intrauterina realizar amniocentesis e iniciar terapia antibiótica.

Fuente: Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:15-21; Preterm birth. Treatment and evidences

**TABLA 6. – Efectos colaterales de los agentes tocolíticos**

	<b>Maternos</b>	<b>fetales</b>
<b>Nifedipino</b>	Nauseas Cefalea Sofocos Palpitaciones Mareos hipotensión	ninguno
<b>Atosibán</b>	Efectos secundarios mínimos	ninguno

Fuente: MINSAL, 2010.

**TABLA 7.- Morbilidad y mortalidad neonatal por semanas de gestacional.**

Edad gestacional	Sobrevida (%)	Síndrome dificultad respiratoria (%)	Hemorragia intraventricular (%)	Sepsis (%)	Enterocolitis necrotizante (%)	Sobrevida neta (%)
24	40	70	25	25	8	25
25	70	90	30	29	17	50
26	75	93	30	30	11	60
27	80	84	16	36	10	70
28	90	65	4	25	25	80
29	92	53	3	25	14	85
30	93	55	2	11	15	90
31	94	37	2	14	8	93
32	95	28	1	3	6	95
33	96	34	0	5	2	96
34	97	14	0	4	3	97

Fuente: Eduard R. Newton, Clin Perinatol 2010.

**TABLA 7.- Medidas generales de manejo del trabajo de parto prematuro**

**Reposo en cama en área de parto**

<b>Evaluación materna:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control clínico y de signos vitales</li> <li>• Control de la dinámica uterina</li> <li>• Cervicometría ecográfica:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si es &gt; 30 mm el riesgo de parto prematuro es muy bajo y el manejo debe ser conservador</li> <li>- Si es &lt; 15 mm el riesgo de prematuridad es alto, debemos indicar corticoides y tocolíticos inmediatamente.</li> </ul> </li> <li>• Detección de condiciones que contraindiquen la prolongación de la gestación o el uso de tocolíticos</li> <li>• Exámenes de laboratorio: hemograma y VHS; sedimento de orina y urocultivo; cultivos cervicovaginales (cultivo corriente, cultivo para estreptococo grupo B, cultivo para micoplasma y ureaplasma, clamidia); frotis vaginal.</li> </ul>
<b>Evaluación del bienestar fetal:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control clínico (maniobras de Leopold y auscultación de latidos)</li> <li>• Monitorización electrónica continua</li> </ul>
<b>Sedación e hidratación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suero Ringer lactato o suero fisiológico 500 ml en 2 hrs</li> </ul>

Estas medidas generales deben ser implementadas en el manejo inicial de la paciente que consulta por sospecha de trabajo de parto prematuro, como parte de la estrategia diagnóstica, permitiendo decidir que paciente requiere tratamiento específico: tocolíticos e inducción de madurez pulmonar con corticoides.

Fuente: MINSAL, 2010.

## **ANEXO 3: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México, D.F. \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_.

#### **Estimada paciente:**

Los médicos que lo atienden han considerado que usted puede participar en el estudio **“EFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO VS ATOSIBAN COMO TOCOLISIS EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.”**

La invitamos a este estudio en el que se van a revisar los expedientes de todas las pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del HGM con diagnóstico de amenaza de parto pretermino y que fueron sometidas a tratamiento tocolítico con Nifedipino o Atosibán en el periodo de 01 de abril del 2014 al 30 de abril del 2015.

Se realizara una búsqueda de su expediente en nuestra base de datos para comparar los resultados obtenidos con estos dos medicamentos y determinar su efectividad para inhibir el trabajo de parto.

El manejo de los datos es anónimo y se mantendrá así en todos los trabajos resultantes, además de contar con el derecho de recibir información de los resultados de dicho estudio y las conclusiones obtenidas de las observaciones.

Su participación no implica riesgos para su salud y es totalmente libre y voluntaria, en caso de no autorizar el uso de su información su atención en este hospital no se verá afectada de ninguna manera. Así mismo podrá

retirar su consentimiento en cualquier momento cuando así lo desee, avisando a su médico su decisión.

**“EFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO VS ATOSIBAN COMO TOCOLISIS EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

Si tiene cualquier duda puede hacerla en cualquier momento al **Dr. Humberto Vital Cabrera** al teléfono **5510795103**. Además puede acudir con la **Dra. Estela García Elvia** Presidenta del Comité de Ética en investigación al teléfono **27892000** extensión **1330**.

Acepto participar

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Testigo1.

Testigo 2.

Nombre: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## REFERENCIAS

---

1. Acuña J, Agudelo A, Aguilar N et cols. Ginecología y obstetricia basada en las nuevas evidencias, 2da edición. 2009: 319 -332.
2. Villanueva L, Gutiérrez A, Cuevas M, Perfil epidemiológico del parto prematuro, Ginecol Obstet Mex 2010: 76 - 98
- 3.- Lockwood C. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery: the detection of patients at risk, and preventative therapies. Curr Opin Obstet Gynecol 2009: 120 - 133
- 4.- Ortiz RJuarez P, Sanchez B y cols. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino An Med (Mex) 2010; 55 (2): 85 - 91
5. Cabero Roura L. **Parto Prematuro**. 2010. Vol Edit Panamericana.
6. Ahued Ahued J Roberto. Fernández del Castillo Carlos. Bailón Uriza Rene. **Ginecología y Obstetricia Aplicadas**. Asociación de Ginecología y Obstetricia aplicadas. 2010 Edit Manual Moderno.
7. Llaca Rodríguez Victoriano. Fernández Alba Julio. **Obstetricia Clínica**. 2011 Edit McGraw Hill.
8. Cabero Roura L. Riesgo Elevado Obstétrico. 2009. **Colección de Medicina Materno-Fetal**. Edit Masson.
9. Arias Fernando Guía Práctica Para el **Embarazo y Parto de Alto Riesgo**. 2da Edición. Edit Harcourt Brace.
10. Creasy Robert K MD. Resnik Robert MD **Maternal fetal medicine principles and practice**. seven edition. Saunders 2008.
11. Goldenberg Robert L MD. **The management of preterm labor**. The American College of Obstetricians and Gynecologist vol. 100, No. 5 November 2012.
12. Sayle Amy E. PhD MPH, Savitz David A. **Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery**. Obstetrics and Gynecology. Vol. 97, No.2, February 2010.
13. Burlacchini de Carvalho Mário Henrique, MD, y cols. **Prediction of preterm delivery in the second trimestre**. The American College Of Obstetricians and Gynecologist. Vol. 105, No. 3, March 2005.
- 10 Lamont Ronald F. MD. Duncan FRCOG, Sheila L.B. y cols. **Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora**. The American College of Obstetricians and gynecologist vol. 101. No. 3, march 2013.
14. Kekki, M. MD, Kurki. T. MD y cols. **vaginal clindamicyn in preventing preterm birth and peripartal infectionsn in asyntomatic women with**

- bacterial vaginosis: A Randomized, Controlled trial.** Obstetric and gynecology. VOL. 97, NO. 5, part 1, May 2010.
- 12 **ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for obstetrician-Gynecologist.** number 31, October 2010.
- 15 Harirah Hassan, MD, Donia Sahar E. y cols. **Amniotic Fluid Matrix Metaloproteinase-9 and interleukin-6 in predicting intra-amniotic infection.** The American collage of obstetricians and gynecologists. VOL. 99, NO. 1, January 2012.
- 16 Lieman Joelle M, MD. Brumfield Cynthia G. Y cols **Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery ?.** The American College Obstetricians and gynecologist. Vol. 105, No. 1, January 2005.
17. Ferguson Sarah E, MD, Smith Graeme N, MD, Y cols. **Preterm premature rupture of membranes: Nutritional and socioeconomic factors.** The American college of obstetricians and gynecologists. VOL. 100, NO. 6, December 2012.
18. Rebarder, Andrei MD, Hampton Brittany Star, ND, y cols. **Shigellosis complicating preterm premature rupture membranas resulting in congenital infection and preterm delivery.** Obstetrics and Gynecology. VOL. 100. NO. 5, November 2012.
19. Hittill, James B, MD, Sheffield Jeanne S, MD, et al. **Acute pyelonephritis in pregnancy.** The American College of obstetricians and gynecologist. VOL. 105, NO. 1, January 2013.
20. Normas y procedimientos en Ginecología y Obstetricia. Ed Marketing INPER 2002.
21. Diagnostico y manejo del parto pretermino. COMEGO 2010.
22. Pathophysiology of preterm labour. Prague Medical Report/Vol 110 (2009). No 1, p 13-24.
23. Diagnóstico y manejo del parto pretermino. Guia de práctica clínica IMSS.063-08.
24. Prevention of preterm labour: 2011 Update on Tocolysis; Journal of pregnancy, Vol 2011, Article ID 9410557, 5 pages.
25. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretermino; Maria Erendira Ortiz Ruiz, Angel Matute Labrador, Rodrigo Ayala Yañez; Anales médicos centro medico ABC, vol 55, num 2, abril-jun 2010 pp 85-91.
26. Tcolytic Therapy for Acute Preterm Labor; Adi Abramovici, MD, Jessica Cantu, MD, Sheri M. Jenkins, MD; Obstet Gynecol N Am 39 (2012) 77-87.
27. Guia clínica de FLASOG; Ruptura prematura de membranas 2011, no 1.