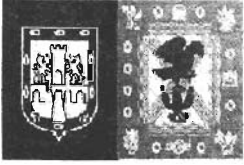


11217



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**EFFECTIVIDAD DE NIFEDIPINA CONTRA
ORCIPRENALINA COMO MANEJO TOCOLITICO EN LA
AMENAZA DE PARTO PREMATURO**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

**PRESENTADO POR
DR. MIGUEL ANGEL CALDERON LLANDERAL**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSE ANTONIO MEMIJE NERI

- 2005

m 348391



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.

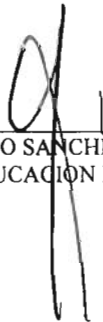
EFFECTIVIDAD DE NIFEDIPINA CONTRA ORCIPRENALINA
COMO MANEJO TOCOLÍTICO EN LA AMENAZA
DE PARTO PREMATURO

DR. MIGUEL ANGEL CALDERON LLANDERAL

Vo.Bo.



DR. JOSE ANTONIO MEMIJE NERI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. ROBERTO SANCHEZ RAMIREZ
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

EFFECTIVIDAD DE NIFEDIPINA CONTRA ORCIPRENALINA
COMO MANEJO TOCOLÍTICO EN LA AMENAZA
DE PARTO PREMATURO

DR. MIGUEL ANGEL CALDERON LLANDERAL

Vo.Bo.



DR. JOSE ANTONIO MEMIJE NERI
DIRECTOR DE TESIS



INDICE

	PAG.
RESUMEN	
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODOS	10
III. RESULTADOS.....	14
IV. DISCUSION	16
V. CONCLUSIONES	20
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	22
ANEXOS	

RESUMEN

El nacimiento de prematuros contribuye en gran medida a la morbi-mortalidad perinatal y afecta en 8 a 10 % de los nacimientos en países subdesarrollados. Aunque los betamiméticos, como la orciprenalina, han demostrado retrasar el parto, no han demostrado mejorar el resultado perinatal y presentan una alta frecuencia de efectos secundarios maternos desagradables e incluso mortales. Existe un interés creciente en los bloqueadores de los canales de calcio como una forma de tocólisis potencialmente efectiva y bien tolerada, especialmente con la nifedipina. Se realizó un ensayo clínico controlado con el objetivo de determinar la eficacia del manejo tocolítico con nifedipina comparándola con orciprenalina para disminuir los efectos adversos y las complicaciones que se observan con el uso de la orciprenalina. Se estudiaron a 96 pacientes, divididas en 2 grupos iguales utilizándose la nifedipina como tocolítico en el grupo de estudio y la orciprenalina en el grupo control, el rango de edad fue de 18 a 35 años, con embarazo entre las semanas 28 a 34 y que presentaran amenaza de parto prematuro e índice tocolítico de Gruver Baungarden entre 3 y 4.

Con el manejo tocolítico de nifedipina 29 pacientes presentaron éxito tocolítico (60.5%) y 19 pacientes presentaron el nacimiento del producto prematuro.

De las pacientes en que se utilizó la orciprenalina, 25 pacientes presentaron éxito tocolítico (52.1 %) y 20 pacientes presentaron nacimiento de los productos prematuros.

La prueba de Chi cuadrada no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, concluyéndose que el uso de nifedipina es igual de eficaz que la orciprenalina para el manejo tocolítico de la amenaza de parto prematuro pudiéndose substituir la orciprenalina por la nifedipina disminuyendo así los efectos secundario.

Palabras clave: nifedipina, orciprenalina, tocólisis, amenaza de parto prematuro.

I. INTRODUCCION

El nacimiento de prematuros contribuye en gran medida a la morbimortalidad perinatal y afecta aproximadamente del 6% al 7% de los nacimientos en los países desarrollados y en 8 a 10% en países subdesarrollados. Los tocolíticos son fármacos utilizados para inhibir las contracciones uterinas. Los tocolíticos más ampliamente utilizados son los betamiméticos. Aunque han demostrado retrasar el parto, los betamiméticos no han demostrado mejorar el resultado perinatal y presentan una alta frecuencia de efectos secundarios maternos desagradables e incluso mortales. Existe un interés creciente en los bloqueadores de los canales de calcio como una forma de tocólisis potencialmente efectiva y bien tolerada (1), (2).

El parto pretérmino es definido como tres o más contracciones de al menos 30 segundos de duración durante 30 minutos, borramiento del cuello uterino de al menos el 50% o dilatación de un centímetro, después de la semana 20 de gestación y antes de la semana 37. Esta entidad es la causa de 80% de las muertes neonatales no relacionadas con malformaciones congénitas. (3) El parto pretérmino de productos antes de llegar a la semana 37 de la gestación, complica de 8 a 10% de los partos en Estados Unidos y es la causa principal de morbilidad y mortalidad neonatales (4).

El siguiente trabajo tiene como objetivo determinar la eficacia del manejo tocolítico con nifedipina, comparándola con orciprenalina para disminuir efectos adversos y complicaciones en las pacientes con el uso de orciprenalina, además de implementar el uso de nifedipina como tratamiento de primer orden

en los Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal en caso de obtener resultados satisfactorios.

La hipótesis de estudio es: La nifedipina es igual o más efectiva como manejo tocolítico en la amenaza de parto prematuro que la orciprenalina.

Uno de los problemas más notables que enfrenta el clínico que trata a una embarazada es corroborar el diagnóstico y emprender el tratamiento del trabajo de parto pretérmino y evitar que nazca un producto antes del término (5). En la solución a éste problema, un aspecto importante es la utilización de diversos tocolíticos que incluyen simpáticomiméticos, indometacina, magnesio, bloqueadores de la vía del calcio y atosibán, un nuevo antagonista de la oxitocina que se encuentra en fase III de los estudios (6).

No existe un tocolítico perfecto y su empleo conlleva a algunos problemas posibles para la madre. En ocasiones los tocolíticos fallan obteniendo productos con bajo peso al nacimiento y con prematurez (7).

Los bloqueadores de vías de calcio (ó antagonistas de calcio), constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que actúan fundamentalmente al inhibir la penetración de los iones calcio por la membrana celular. El grado de activación de las proteínas contráctiles de músculo liso guardan relación directa con los cambios en la concentración del calcio citoplasmático. La concentración de calcio libre en el citoplasma puede aumentar por la penetración de dicho mineral a través de las vías (conductos) que dependen de voltaje o son operados por receptores (8).

El calcio también puede ser liberado de los sitios de unión en el interior de la célula como sería la superficie interna de la membrana celular y también el retículo sarcoplasmático y las mitocondrias. El incremento en el calcio libre ocasiona la unión del mineral a la calmodulina, que más adelante se fosforila y activa la cinasa de la cadena ligera de miosina, que a su vez activa la miosina y ocasiona su contracción. El sitio principal de acción de los bloqueadores de vías de calcio, según algunos investigadores, son los conductos que dependen del voltaje, en los que la inhibición de la penetración del calcio extracelular ocasiona desacoplamiento de la excitación de la contracción. La inhibición de la penetración de dicho mineral, además de disminuir de manera directa la concentración en que está en el citoplasma, también puede causar un decremento en la liberación de calcio de reservas intracelulares. Así mismo, se han sugerido otros efectos relajantes de dichos fármacos en etapas ulteriores del proceso de acoplamiento de excitación-contracción (9).

Existen diversos tipos de bloqueadores de vías de calcio que se clasifican con base en su estructura química central; todos inhiben la penetración de calcio, pero tienen una gran diversidad de acciones. El verapamilo es un bloqueador de tipo papaverínico que puede relajar el miometrio in vivo. Sin embargo, también muestra efectos inhibidores en la conducción del nodo auriculoventricular y en la contracción de músculos cardíaco y liso. Los efectos del verapamilo en el corazón, que incluyen más bien merma de la conducción auriculoventricular, limitan en grado significativo la dosis tolerable, y se ha demostrado que no es eficaz para combatir el trabajo de parto

pretérmino. Algunos investigadores han recomendado agregar verapamilo a los B miméticos para llevar al mínimo los efectos adversos en el árbol cardiovascular que son propios del uso de éstos últimos. Sin embargo en estudios de laboratorio y clínicos no se ha demostrado efecto cardio-protector alguno del verapamilo. Los bloqueadores de vías de calcio del tipo de la 1,4 dihidropiridina, como son la nifedipina y la nicardipina, son inhibidores más selectivos de las contracciones uterinas. Los efectos que ellos tienen en la conducción auriculoventricular son menos intensos en el caso de la nifedipina, y no se observan con las dosis utilizadas en seres humanos. La nifedipina es el bloqueador prototipo de vías de calcio que se utiliza en investigaciones clínicas como tocolítico (10).

Como riesgo de morbilidad en los nacimientos cercanos al término es baja, la mayor atención está focalizada en el parto pretérmino temprano (menor de 32 semanas). Si bien, los nacimientos en éste grupo representan el 1 al 2 % de todos los partos, ellos son responsables de cerca del 50% de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60% de la mortalidad neonatal (11).

Las tasas de mortalidad neonatal han disminuido en los últimos años debido a la mejoría de los servicios de cuidados intensivos neonatales y a un mejor acceso a los servicios de salud; actualmente sobrevive más del 50% de los neonatos de 25 semanas, y más del 90% de los neonatos por encima de las 28 a 29 semanas. Las principales complicaciones a corto plazo asociadas a la prematurez incluyen síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante,

displasia broncopulmonar, sepsis y presencia del ductus arterioso. En cuanto a la morbilidad a largo plazo se destaca la parálisis cerebral y el retardo mental así como la retinopatía del prematuro. El riesgo de estas patologías se relaciona directamente con la edad gestacional y el peso al nacer. Por ejemplo, la parálisis cerebral se presenta en aproximadamente 2 por mil del total de nacimientos, siendo 40 veces más alta la probabilidad de presentar un parto prematuro. Aproximadamente el 8 al 10% de los recién nacidos vivos con peso menor a los 1000 gramos desarrollarán parálisis cerebral. Estos niños además tienen tasas más altas de retardo mental y discapacidad visual, así como alteraciones del comportamiento neurológico y pobre desarrollo escolar. (12)

BETAMIMETICOS:

De los tres tipos de receptores B adrenérgicos, los B₂ son los que se encuentran en el útero, y su estimulación provoca la relajación de la fibra muscular lisa uterina. Si bien se han descrito agentes B₂ selectivos, (ritodrina, orciprenalina, en algunos países fenoterol) todos en alguna medida estimulan los otros receptores B, de allí los efectos secundarios.

La ritodrina es la única medicación aprobada por la Food and Drug administration de EEUU para el tratamiento del trabajo de parto pretérmino a partir de los estudios de Barden (13) y Merkatz (14) donde se demostró su efectividad en relación a otros tocolíticos y con menores efectos secundarios. Estos estudios iniciales también sugirieron una mayor duración de los embarazos con disminución de la morbimortalidad neonatal.

Sin embargo, posteriormente el grupo Canadiense de investigación sobre el trabajo de parto pretérmino (15), realizó una investigación clínica aleatorizada multicéntrica que comparó ritodrina con un placebo. Este estudio mostró que, si bien el tratamiento con ritodrina prolongaba el parto por 24 hrs., no mejoraba los resultados perinatales en forma significativa. Similares resultados demostró King (16) en una revisión sistemática que incluyó 16 investigaciones clínicas aleatorizadas que estudió 890 mujeres. Los dos estudios fueron realizados antes del uso masivo de esteroides antenatales.

Las contraindicaciones relativas para cualquier beta mimético son diabetes mellitas, enfermedad cardiovascular, uso de digitálicos, hipertiroidismo, anemia severa e hipertensión (17).

Los efectos secundarios más comunes de la orciprenalina y betamiméticos en general se asocian al efecto beta estimulante de los otros receptores beta. Los efectos secundarios inmediatos son taquicardia materno-fetal, hipotensión. Los efectos secundarios graves cardiorrespiratorios son edema pulmonar, arritmias cardiacas, isquemia miocárdica e incluso la muerte materna. Si bien el uso de los esteroides se ha asociado a un incremento del edema pulmonar, los más comunes usados (betametasona y dexametasona) tienen apenas efecto mineralocorticoide por lo que su contribución a un cuadro de edema agudo pulmonar puede ser muy escasa.

A nivel fetal, se ha descrito un rango de complicaciones cardiacas destacándose la taquicardia supraventricular y flutter atrial, que se resuelven espontáneamente a las dos semanas de interrumpir la droga, no así hipertrofia

septal la cual dependiendo de la duración de la terapia desaparece a los 3 años de nacido. Otras complicaciones fetales poco frecuentes descritas son : Hidrops fetales, edema pulmonar, falla cardiaca e hipogastria. La terapia con betamiméticos, puede aumentar el riesgo neonatal de hemorragia intraventricular. Un estudio retrospectivo de 2827 mujeres con parto de pretérmino (18), mostró que los neonatos cuyas madres habían recibido betamiméticos tuvieron dos veces más riesgo de hemorragia intraventricular, pero estudios posteriores no la demostraron, así como tampoco demostraron diferencias en el Apgar al nacer, circunferencia cefálica ni estado neurológico. Debido a estas complicaciones así como a la limitada evidencia que existe acerca de su utilidad, los betamiméticos han perdido popularidad en EE.UU. como agentes tocolíticos.

La terbutalina es hoy el betamimético más comúnmente utilizado, pudiendo ser administrado por vía oral, intravenosa o subcutánea. El primer estudio que demostró su utilidad fue el de Ingemarsson (19) en donde se observó una tasa de éxito del 80% en el grupo terbutalina comparado con un 20% en el grupo placebo. Sin embargo, al igual que sucedió con otros agentes tocolíticos, ningún estudio posterior pudo demostrar similares hallazgos. La terbutalina al igual que la ritodrina, es efectiva para detener el trabajo de parto pretérmino en forma temporaria, pero sin reducir la tasa de partos pretérmino. La dosis inicial es de 5-10 ug, por minuto por infusión intravenosa, pudiendo aumentar de ser necesario cada 10 a 15 minutos hasta un máximo de 80 ug por min. También puede ser administrada por vía subcutánea, con dosis de .25mg cada 20 a 30

minutos, con un total de 4 a 6 dosis. Los efectos adversos secundarios maternos y neonatales son similares a los descritos para los demás betamiméticos.

Bloqueadores de los canales de calcio.

Son agentes que bloquean el flujo del calcio a través de la membrana, por lo que se reducen la contractilidad a nivel muscular, cardíaco, vascular y uterino.

La mayoría de las investigaciones clínicas que evaluaron el uso de bloqueadores de calcio para el tratamiento de trabajo de parto prematuro, han utilizado la nifedipina (20-21). El primer estudio evaluó 10 mujeres tratadas con nifedipina. En todas ellas cesaron las contracciones durante 3 días. Investigaciones clínicas aleatorizadas que se realizaron posteriormente, mostraron que la nifedipina retrasaba el momento del parto cuando se la comparaba con ritodrina o placebo y tenía menos efectos secundarios que la ritodrina (22-23). También mostró ser igualmente efectiva que el sulfato de magnesio para retrasar el parto. (24-25). En mujeres que habían tenido un trabajo de parto pretérmino con éxito, el mantenimiento con nifedipina oral no se demostró de utilidad para retrasar el nacimiento. (26)

La nifedipina puede ser usada por vía oral o sublingual, detectándose niveles en sangre a los 5 minutos de su administración sublingual. Cruza rápidamente la barrera hemato-placentaria igualando las concentraciones maternas a nivel fetal. Su dosis inicial es de 20 mgs. V.O. con dosis posteriores de 10 a 20 mgs. cada 20 min. hasta el cese de las contracciones con un máximo de 3 dosis.

Sus contraindicaciones son hipotensión, falla cardíaca congestiva y estenosis aórtica. No debe ser utilizada conjuntamente con el MgSO₄ (27). Los efectos secundarios maternos más comunes de la nifedipina administrada por vía oral (17% de las mujeres son debido al efecto vasodilatador e incluyen enrojecimiento, fosfenos, acúfenos, cefaleas y edema periférico. A nivel fetal el efecto secundario más temido, pero no demostrado en humanos en estudios disponibles, es la caída del flujo feto placentario (28).

Como vemos dentro de los medicamentos para el tratamiento de tocólisis en la amenaza de parto prematuro, la nifedipina tiene ventaja sobre los betamiméticos, ya que reduce los efectos adversos y posibles complicaciones, además de ser un medicamento más barato reduciendo los costos, por tal motivo, se intenta implementar y dar a conocer las expectativas del tratamiento de uteroinhibición con bloqueadores de los canales de calcio, específicamente la nifedipina para que sea implementada como tratamiento de primera línea en los Hospitales del Gobierno del Distrito Federal. En caso de ser igual o más efectiva que la orciprenalina reduciendo así la morbimortalidad materno-fetal.

II. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 96 pacientes con embarazo entre las semanas 28 a 34 que presentaban amenaza de parto prematuro, en un ensayo clínico controlado, las cuales otorgaron su consentimiento con conocimiento de causa. En 48 de ellas se utilizó como tocolítico la nifedipina y en las otras 48 se utilizó la orciprenalina, en el periodo comprendido de Febrero a Julio del 2005 en el Hospital Materno-Infantil de Inguarán. La edad de las pacientes osciló entre los 18 a 35 años. Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó una fórmula para estimar proporciones en una población finita.

$$n = \frac{N Z_c^2 P Q}{d^2 (N-1) + Z_c^2 P Q} \quad \text{en donde:}$$

n = tamaño de la muestra

N = tamaño de la población en estudio

Z_c = valor de Z crítica; nivel de error aceptado; 2.58, 1.96 y 1.64 para error entre 1, 5 y 10% respectivamente.

d = intervalo de confianza deseado: 1, 5 ó 10 .

P = población aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia.

Q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (100-P).

Datos:

n = a determinar

N = 6,374 pacientes atendidas en el Hospital Materno- Infantil de Inguarán en el periodo comprendido de Julio a Diciembre del 2004.

Zc = 1.96

d = 5

P = 5.8 % de los pacientes que se atendieron presentaron amenaza de parto prematuro.

Q = 94.2 % de los pacientes que se atendieron, no presentaron amenaza de parto prematuro.

Por lo tanto :

$$n = \frac{6374 (1.96)^2 (5.8) (94.2)}{(5)^2 (6,374-1) + (1.96)^2 (5.8)(94.2)}$$

$$n = \frac{13378366.77}{161423.89}$$

n = 82.2 pacientes, divididas en dos grupos = 41.4 pacientes

Se realizó el ensayo clínico en 96 pacientes divididas en 2 grupos.

Para el ensayo clínico se utilizó un método de azar en el cual se colocaban 48 bolas rojas y 48 bolas blancas en una caja. Conforme las pacientes iban ingresando se sacaba una bola, si la bola correspondía al color rojo se utilizó como agente tocolítico la nifedipina. Si la bola correspondía al color blanco se utilizó la orciprenalina hasta terminar las 96 bolas.

Para las pacientes que les correspondió el tratamiento tocolítico a base de nifedipina se utilizó una dosis de 10 mgs. vía oral cada 20 minutos con

monitoreo estricto de la presión arterial, con administración máxima de 3 dosis. Si en éstas 3 dosis no se lograba el cese de las contracciones uterinas se interpretó como fracaso de tocólisis.

Para las pacientes que correspondió el tratamiento tocolítico a base de orciprenalina, se utilizó una solución glucosaza al 5% con 500 cc y 5 ámpulas de orciprenalina a goteo de inicio de 10 gotas por minuto y posteriormente el goteo iba aumentando dosis respuesta, cada 30 min. hasta completar un máximo de 30 gotas por min. (se aumentó 5 gotas cada 30 min.) con monitoreo estricto de los signos vitales de la paciente y frecuencia cardiaca fetal. Se consideró como fracaso tocolítico si persistía la actividad uterina después de un periodo de tiempo de 2 hrs.

Los fármacos que se utilizaron fueron abastecidos por el Hospital.

Como criterios de inclusión se manejaron los siguientes:

- Pacientes del Hospital Materno-Infantil Inguarán
- Pacientes con embarazo entre las semanas 28 a 34 y amenaza de parto prematuro.
- Índice tocolítico de Gruver Baungarden entre 3 y 4 puntos (tabla 1 y 2).
- Edad de las pacientes entre 18 a 35 años.

Como criterios de exclusión se manejaron los siguientes:

- Pacientes con hipersensibilidad a los fármacos
- Pacientes con ruptura prematura de membranas

- Pacientes con sangrado importante (mayor a 200 ml).
- Pacientes con óbito fetal
- Embarazo múltiple
- Presencia de polihidramnios u oligohidramnios.
- Pacientes con enfermedades agregadas
- Pacientes que presentaron TA diastólica menor a 60 mmhg al ingreso.
- Pacientes que no aceptaban manejo bajo consentimiento informado.

Como criterios de eliminación se manejaron los siguientes:

- Pacientes que durante el tratamiento presentaron efectos secundarios inmediatos.

II. RESULTADOS

De las 48 pacientes en las que se utilizó como manejo tocolítico la nifedipina, 29 de ellas presentaron éxito tocolítico y 19 pacientes presentaron el nacimiento del producto prematuro, es decir, el 60.5% y 39.5% respectivamente (Fig. 1 y 2). Sólo una paciente presentó ruboración facial leve, pero se conservó la presión arterial dentro de parámetros normales así como la frecuencia cardíaca del producto por lo que no se suspendió en ella el tratamiento tocolítico y al final presentó tocólisis favorable. Ninguno de los productos durante la tocólisis presentó alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal.

De las pacientes que se logró la tocólisis con nifedipina, 9 pacientes presentaron uteroinhibición con la primera dosis, 17 pacientes con dos dosis y 3 pacientes 3 dosis.

De las éstas pacientes se encontraron 22 pacientes con índice tocolítico de Gruver Baungarden de 3 puntos y 26 con 4 puntos (Fig. 4).

De las pacientes que se utilizó como manejo tocolítico la orciprenalina, 25 pacientes presentaron éxito tocolítico y 20 presentaron el nacimiento de los productos prematuros, es decir, el 52.1% y 41.6% respectivamente y en 3 pacientes se presentaron efectos secundarios, el 6.3%, (Fig. 1,2 y 3). Por lo que se les excluyeron del estudio. Para efectos del análisis estadístico sólo se manejaron 20 pacientes que no presentaron tocólisis con un total de 45 pacientes estudiadas en el grupo control por las que se eliminaron.

De las pacientes que presentaron tocólisis con orciprenalina 7 de ellas se uteroinhibieron con la 1ra. Dosis (10 gotas por min.), 11 con la segunda dosis (15 gotas por min.), 5 pacientes con la tercera dosis (20 gotas por min.) y 2 pacientes con 4ta. dosis (25 gotas por min.) (Fig.5). 3 pacientes presentaron efectos secundarios inmediatos 2 de ellas taquicardia materno fetal y una de ellas taquicardia materna por lo que éstas 3 pacientes se eliminaron del estudio. De las pacientes que presentaron taquicardia materna y materno-fetal en 2 pacientes se utilizó dosis de hasta 30 gotas por min. por lo que en éstas pacientes se suspendió el tratamiento para mejorar las condiciones materno-fetales administrándoles oxígeno y una carga con 500 ml de sol. Gda. al 10% y como se mencionó se excluyeron del estudio, en ninguna de ellas se logró la tocólisis. Hay que resaltar que ninguna paciente con manejo de 30 gotas por min. se logró uteroinhibir.

El índice de Gruver Baungarden para las pacientes que se manejaron con orciprenalina fue de 24 pacientes con 3 puntos y 16 pacientes con 4 puntos. (Fig. 6).

III. DISCUSIÓN

Como ya se comentó, el objetivo del presente ensayo clínico es determinar si la nifedipina es igual o más efectiva que la orciprenalina para poder establecerla como manejo de primer orden en la amenaza de parto prematuro y de ésta manera disminuir los efectos secundarios con el uso de la orciprenalina. De ser menos eficaz, se preferiría continuar con el manejo a base de orciprenalina. Los resultados sugieren por porcentajes que la nifedipina tiene mayor éxito tocolítico comparada con la orciprenalina 60.5% contra 52.1% respectivamente, sin embargo se utilizó el método de la Chi cuadrada para determinar si los resultados son estadísticamente significativos. Para esto se utilizó una tabla tetracórica, también conocida como de cuatro entradas o de 2 X 2, en la cual las variables dependientes son los medicamentos en estudio y las variables independientes es la presencia o no de uteroinhibición.

La fórmula de la Chi cuadrada es la siguiente:

$$\chi^2 = \sum (f_o - f_e)^2 / f_e$$

Donde:

Σ = implica sumatoria.

O = es la frecuencia observada en cada celda.

E = es la frecuencia esperada en cada celda.

gl = grados de libertad = $(r - 1) (c - 1)$

r = número de renglones

c = número de columnas

Aplicando la tabla de 2 x 2 tenemos lo siguiente:

		(Efecto)		
		Present	Ausent	
Exposición (Causa)	Nifedipina	a (fesi)	b(fesd)	tmr1
	Orciprenalina	c (feii)	d (feid)	tmr2
		tmc1	tmc2	tt

Superior izquierdo: $f_{esi} = (tmc1 \times tmr1) / tt$

Superior derecha : $f_{esd} = (tmc2 \times tmr1) / tt$

Inferior izquierdo: $f_{eii} = (tmc1 \times tmr2) / tt$

Inferior derecho: $f_{eid} = (tmc2 \times tmr2) / tt$

		Uteroinhibición	No uteroinhibición	
		Nifedipina	29	
Orciprenalina	25	20	45	
		54	39	93

Superior izquierdo: $f_{esi} = (54 \times 48) / 93 = 27.87$

Superior derecha: $f_{esd} = (39 \times 48) / 93 = 20.12$

Inferior izquierdo: $f_{eii} = (54 \times 45) / 93 = 26.12$

Inferior derecho: $f_{eid} = (39 \times 45) / 93 = 18.87$

	Uteroinhibición	No uteroinhibición	
Nifedipina	29 (27.87)	19 (20.12)	48
Orciprenalina	25 (26.12)	20 (18.87)	45
	54	39	93

Superior izquierdo:	$(f_o - f_e)$ $f_{esi} = 29 - 27.87 = 1.13$	$(f_o - f_e)^2$ $(1.13)^2 = 1.28$
Superior derecha:	$f_{esd} = 19 - 20.12 = -1.12$	$(-1.12)^2 = 1.25$
Inferior izquierdo:	$f_{eii} = 25 - 26.12 = -1.12$	$(-1.12)^2 = 1.25$
Inferior derecha:	$f_{eid} = 20 - 18.87 = 1.13$	$(1.13)^2 = 1.28$

Superior izquierdo:	$(f_o - f_e)^2 / f_e$ $f_{esi} = 1.28 / 27.87 = 0.045$
Superior derecha:	$f_{esd} = 1.25 / 20.12 = 0.062$
Inferior izquierdo:	$f_{eii} = 1.25 / 26.12 = 0.047$
Inferior derecha:	$f_{eid} = 1.28 / 18.87 = 0.067$

$$X^2 = 0.045 + 0.062 + 0.047 + 0.067 = \underline{0.22}$$

Grados de libertad:

$$\begin{aligned} gl &= (r-1)(c-1) \\ &= (2-1)(2-1) \\ &= (1)(1) = 1 \end{aligned}$$

Comparando el valor de Chi cuadrada obtenida con el de la tabla, se tienen los siguientes datos, escogiendo un nivel de confianza "p".

Obtenida	$X^2 = 0.22$
De la tabla	$X^2 = 3.84$
gl	= 1
p	= 0.05

Los resultados sugieren que el uso de nifedipina tuvo mejores resultados de uteroinhibición que la orciprenalina, a pesar que el índice de éxito de tocólisis (Gruver Baugarden) se inclinaba a favor de la orciprenalina, sin embargo, con el análisis estadístico podemos observar que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre éstos medicamentos, es decir, que es igual de eficaz utilizar como agente tocolítico en el manejo de la amenaza de parto prematuro tanto la nifedipina como la orciprenalina por lo cual se acepta la hipótesis.

Al ser igual de eficaz podemos implementarla como tratamiento tocolítico de la amenaza de parto prematuro en vez de utilizar la orciprenalina y de ésta manera reducir los efectos adversos inmediatos ocasionados con el uso del betamimético y de ésta forma reducir la morbimortalidad materno-fetal.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

IV. CONCLUSIONES

Hace más de 20 años en el editorial del British Medical Journal (29) se decía que el uso de los tocolíticos en mujeres con trabajo de parto pretérmino era frecuentemente innecesario, muchas veces inefectivo y ocasionalmente dañino. Hoy en día sigue siendo así, ya que si bien casi todos los estudios demuestran que los tocolíticos logran detener las contracciones temporariamente, raramente previenen el parto pretérmino y lo que es más importante aún, cuando son administrados solos no mejoran los resultados feto-neonatales. Una revisión sistemática (30) acerca de la terapia tocolítica concluye que aunque los tocolíticos pueden prolongar el embarazo, no está demostrado que mejoren los resultados perinatales y pueden tener efectos adversos en las mujeres.

Sin embargo, en algunas mujeres pueden retrasar el parto el tiempo necesario para administrar corticoides, la cual es una intervención claramente beneficiosa.

Por lo tanto, como regla general, si se administran tocolíticos, éstos deben usarse concomitantemente con corticoides. Está en discusión cual es la edad gestacional en que deben usarse los tocolíticos, pero como los corticoides no se utilizan después de la semana 34, y los resultados perinatales en los niños pretérmino luego de esa edad gestacional son generalmente buenos, no se recomienda el uso de tocolíticos luego de las 34 semanas de edad gestacional.

En el presente estudio se demostró que el uso de nifedipina es igual de eficaz que la orciprenalina para el manejo tocolítico de la amenaza de parto prematuro y como beneficio sustantivo es más seguro, ya que se reducen los efectos secundarios inmediatos, además de ser un medicamento del cuadro básico por lo que se reducen los costos hospitalarios. Al manejarse la nifedipina junto con los corticoides se pueden mejorar las condiciones al nacimiento de los productos reduciendo la morbimortalidad materno-fetal.

Se hace una invitación a todos los médicos gineco-obstetras para que empleen la nifedipina para obtener resultados de manera eficaz y segura en la amenaza de parto prematuro y disminuir al mismo tiempo efectos secundarios inmediatos ocasionados por los betamiméticos.

Así mismo, se hace una invitación para que se sigan realizando estudios en éste campo clínico, para obtener el mayor beneficio en nuestras pacientes.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Fernando Arias. Guía Práctica para el embarazo y parto de alto riesgo, Edit. Harcourt Brace , 1999 , 71-100
2. J. Roberto Ahued Ahued, C. Fernández del Castillo, Ginecología y Obstetricia Aplicadas, Edit JDH, Ira. Edición, 2000, 190, 468.
3. Scout, DiSaia, Hammond, Spellacy, Tratado de obstetricia y Ginecología de Danforth, Sexta edición , Edit. MacGraw- Hill Iberoamericana, 1994 , 328, 264.
4. F. Garay Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Et all , Williams Obstetricia, 21va. Edición, Edit. Panamericana, 2002, 595.
5. Santiago Dexeus, J. Martín Carrera, Patología Obstétrica, Tomo II , Edit. Salvath, 1987 , 115-121.
6. J. González, Merlo, J.R. del Sol, Obstetricia, 4ta. Edición Edit. Masson, 2001,377
7. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birthweight births in public and private patients. AmJ Obstet Gynecol 1997; 156: 1165-8.
8. . Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. Br Obstet Gynaecol 2002; 93. 933-937.
9. Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Steven son DK, A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine analysis of efficacy and maternal fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol 2002; 163: 105-111.
10. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF et al. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1216-21.
11. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III; Hauth JC, Wenstrom KD, eds. Williams Obstetrics. 21 st ed. New York: Mac Graw Hill, 2001:780
12. Romero M, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/birth weight. Obstet Gynecol 1999;73:576-82

13. Barden TP, Peter JB, Merkatz IR. Ritodrine Hydrochloride: A beta mimetic agent for use in the preterm labor. I. Pharmacology, clinical history, administration, side effects, and safety. *Obstet Gynecol* 1998;56:1-6
14. Merkatz IR, Peter JB, Barden TP. Ritodrine Hydrochloride: A beta mimetic agent for use in the preterm labor. II. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 1998;56:7-12
15. Canadian Preterm Labor Investigators Group. The treatment of the preterm labor with beta adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992;327:308-12
16. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta mimetics in preterm labor: An overview of randomized, controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;95:211-22
17. Caritis SN, Venkataramanan R, Darby MJ, Chiao JP, Krew M. Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: Recommendations for changes in the current regimen. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 162: 429-437.
18. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Cooper RL. Neonatal periventricular intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;167:873-9
19. Ingemarsson I. Effect of terbutaline on premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;125:520-4
20. Ulstem U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with Nifedipine. *Arch Gynecol* 2000;229:1-5
21. Read MD, Welby DE. The use of a calcium antagonist (Nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;93:933-7
22. Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine : analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 163: 105-11
23. Koks CA, Brolman HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 171-6

24. Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2000;95:477-81
25. Tsatsaris V, et al. Tocolysis with nifedipine or beta-aderenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 840-7
26. Haghghi L. Prevention of preterm delivery: Nifedipine or MgSo4. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66:297-8
27. Glock JL et al. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 169: 960-4
28. Mari G, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;161:1514
29. Drugs in threatened preterm labour (editorial). *Br Med J* 1979; 1:71
30. Gyetvai K et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-7

ANEXOS

Indice Tocolitico de Mc Gruver

Puntos	1	2	3	4
Contracciones	Irregulares	regulares >3 en 10'		
Ruptura prematura de membranas		Ruptura baja		Ruptura alta
Sangrado	moderado	severo >100 ml		
Dilatación	1	2	3	> 4 = 4

Tabla 1

Probabilidades de éxito tocolítico

Total de puntos	1	2	3	4	5	6	> 6 = 7
Porcentaje	100%	90%	84%	38%	11%	7%	Cero %

Tabla 2

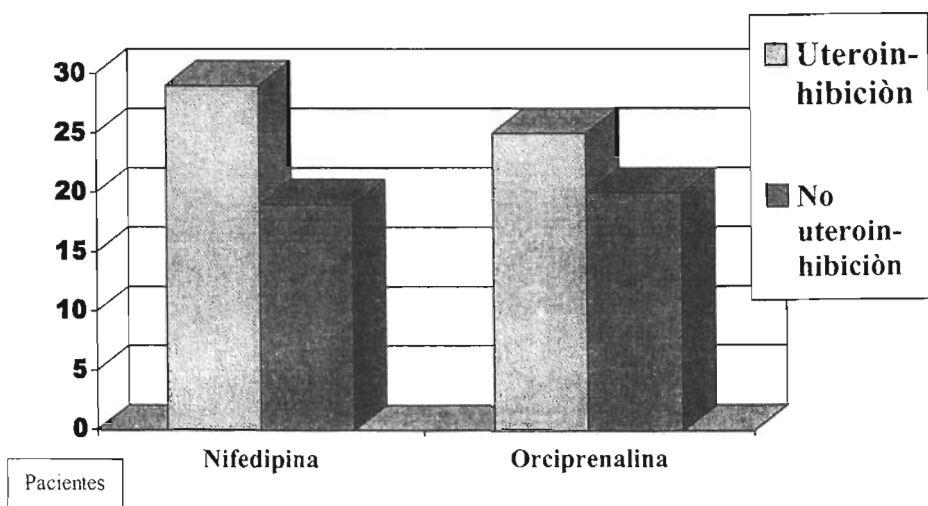


Figura 1.- Número de pacientes que presentaron inhibición y no inhibición de la actividad uterina.

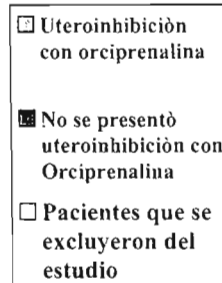
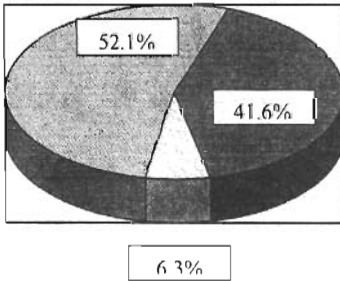
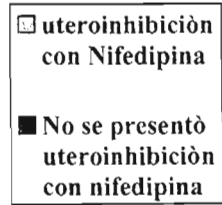
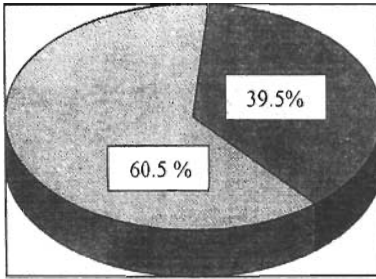


Figura 2.- Porcentaje de pacientes con uteroinhibición y no uteroinhibición con ambos medicamentos.

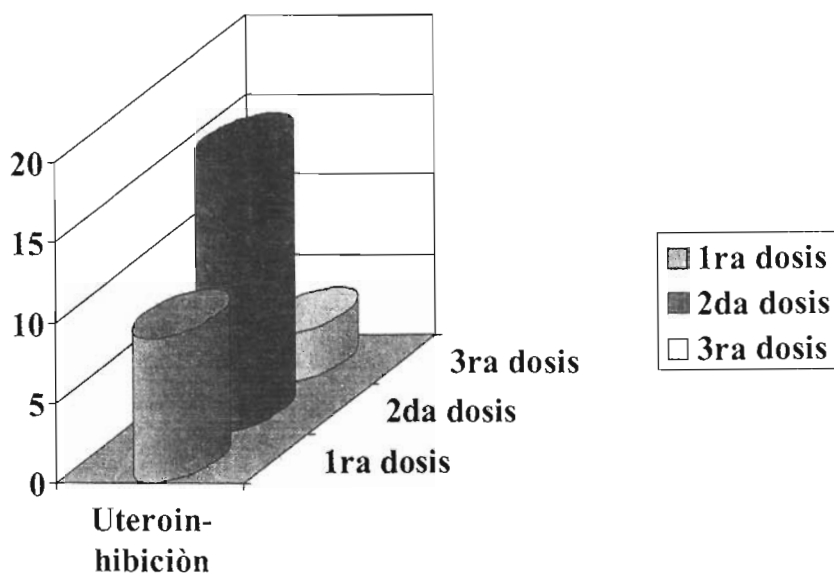


Figura 3.- Número de pacientes que presentaron uteroinhibición con Nifedipina en las diferentes dosis.

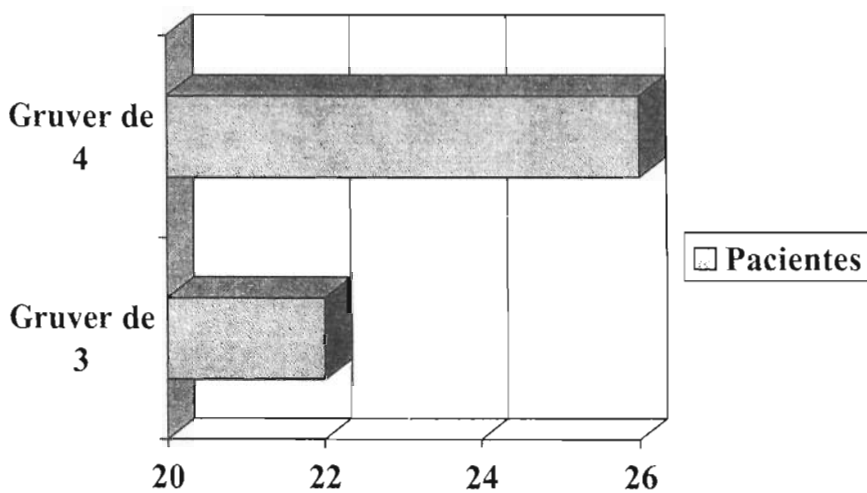


Figura 4.- Número de pacientes que presentaron índice tocolítico de Gruber Baugarden de 3 y 4 pueros tratadas con nifedipina.

Pacientes

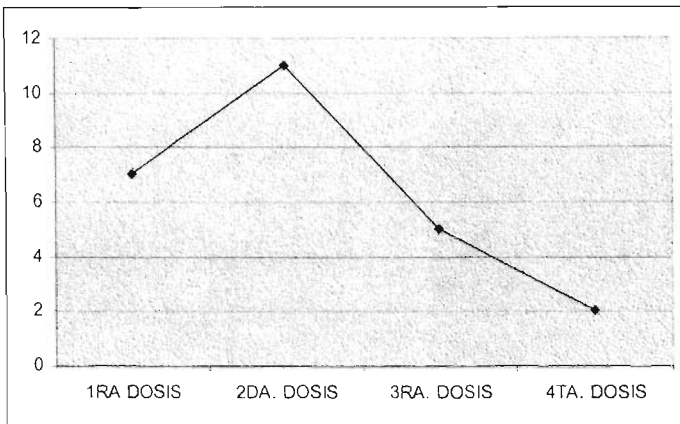


Figura. 5 Número de pacientes que presentaron uteroinhibición con oriprenalina en las diferentes dosis.

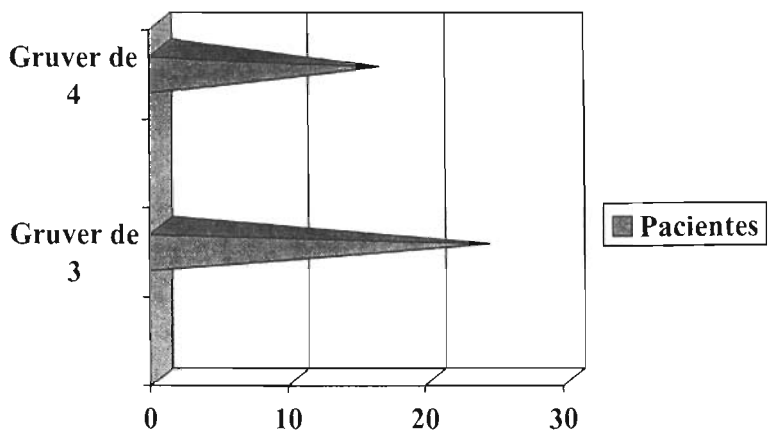


Figura 6 - Número de pacientes que presentaron índice tocolítico de Gruver Baugarden de 3 y 4 puntos tratadas con Orciprenalina.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F., a

Dia	Mes	Año
-----	-----	-----

Hospital Materno-Infantil Inguarán

A quien corresponda

Yo NOMBRE DE LA PACIENTE declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: "Efectividad de nifedipina contra orciprenalina como manejo tocolítico en la amenaza de parto prematuro", que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en comparar la eficacia entre nifedipina contra orciprenalina para disminuir los efectos secundarios que produce el tratamiento con orciprenalina.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en administrar tratamiento uteroinhibidor para detener la amenaza de parto prematuro usando nifedipina u orciprenalina y que los riesgos para mi persona son: efectos secundarios inmediatos como hipotensión taquicardia materna y fetal, rubicundez, enrojecimiento, fosfenos, acúfenos, cefaleas, edema periférico, entre otros.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: disminuir los efectos secundarios inmediatos producidos por la orciprenalina mejorando la morbimortalidad materno-fetal y disminuir costos hospitalarios.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podrá consultarlo con el Jefe de Enseñanza e Investigación de la unidad de atención; <Dr. Jesús Gil Yaguez, Dom: Calle Estañó 307 Col. Felipe Angeles Del Miguel Hidalgo, Tel. 57954281 > y con el investigador responsable <Dr. Miguel Angel Calderón Llanderal Dom. Lago Canequín No. 32 Int. 12, Col. Argentina Antigua, Del. Miguel Hidalgo, Tel. 53865879 >. El Jefe de Enseñanza e Investigación comunicará el evento a la Dirección de Educación e Investigación de la SSDF, en donde se decidirá la necesidad de convocar al investigador principal y al Cuerpo colegiado competente, para su resolución. Cuando el trastorno se identifique como efecto de la intervención, la instancia responsable deberá atender médicamente al paciente hasta la recuperación de su salud o la estabilización y control de las secuelas así como entregar una indemnización y si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre:		Firma:
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio:		Teléfono

Nombre y firma del testigo:		Firma:
Domicilio:		Teléfono

Nombre y firma del testigo:		Firma:
Domicilio:		Teléfono

Nombre y firma del Investigador responsable:		Firma:
Domicilio:		Teléfono

c.c.p. Paciente o familiar

c.c.p. Investigador (conservar en el expediente de la investigación).