

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**TRATAMIENTO Tocolítico del Trabajo de Parto Pre-Término**

**MARÍA EUGENIA CABALLEROS ORREGO**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Enero 2017



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.01.066.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): María Eugenia Caballeros Orrego

Carné Universitario No.: 100016353


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **TRATAMIENTO TOCOLÍCO DEL TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO**

Que fue asesorado: Dr. Luis Ramón Girón Higueros MSc.

Y revisado por: Dra. Ana Ivette Matute Arrazola

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 02 de noviembre de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

La Antigua Guatemala, 1 de septiembre del 2015.



Doctor Erwin Gonzalez Maza  
Coordinador Especifico de Programas de postgrados  
Hospital Nacional Pedro de Bethancourt  
La Antigua Guatemala, Sacatepequez

Estimado Dr. González Maza:

Esperando tenga éxitos en sus labores diarias, por este medio le informo que revisé y analicé el contenido del informe Final de Tesis con el Título **TRATAMIENTO TOCOLÍTICO DEL TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL PEDRO DE BETHANCOURT**, de la Doctora María Eugenia Caballeros Orrego, el cual llena los requisitos solicitados por el área de Investigación de la Escuela de Estudios de postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

  
Dra. Ana Ivette Matute Arrazola  
Revisora de Tesis  
Col. 13,311

Ana Ivette Matute Arrazola  
Médica y Cirujana  
Colegiada No. 13311



La Antigua Guatemala, 1 de septiembre del 2015.

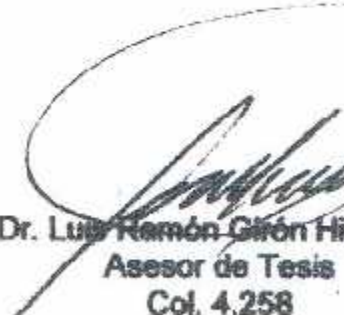
**Doctor Erwin Gonzalez Maza**  
**Coordinador Especifico de Programas de postgrados**  
**Hospital Nacional Pedro de Bethancourt**  
**La Antigua Guatemala, Sacatepequez**

**Estimado Dr. González Maza:**

Esperando tenga éxitos en sus labores diarias, por este medio le informo que asesoré y analicé el contenido del Informe Final de Tesis con el Título **TRATAMIENTO TOCOLÍTICO DEL TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL PEDRO DE BETHANCOURT**, de la Doctora María Eugenia Caballeros Orrego, el cual llena los requisitos solicitados por el área de Investigación de la Escuela de Estudios de postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

  
**Dr. Luis Ramón Girón Higueros**  
**Asesor de Tesis**  
**Col. 4,258**



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDO .....	i
ÍNDICE DE TABLAS.....	ii
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	iii
RESUMEN.....	
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. ANTECEDENTES.....	5
III. OBJETIVOS .....	19
IV. HIPOTEIS .....	20
V. MATERIAL Y MÉTODO .....	21
VI. RESULTADOS.....	20
VII. DISCUSIÓN y ANÁLISIS .....	37
7.1 CONCLUSIONES .....	40
7.2 RECOMENDACIONES.....	42
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43
IX. ANEXOS .....	46

## ÍNDICE DE TABLAS

1. TABLA No. 1  
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO ESTUDIADO.....29
  
2. TABLA No. 2  
TIEMPO PROMEDIO QUE TARDA EL NIFEDIPINO Y LA RITODRINA EN  
ELIMINAR LA ACTIVIDAD UTERINA EN LAS PACIENTES CON TRABAJO DE  
PARTO PRE-TÉRMINO..... 30
  
3. TABLA No. 3  
EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE EL TRATAMIENTO  
TOCOLÍTICO Y 24 HORAS DESPUÉS DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON  
RITODRINA Y NIFEDIPINO ..... 31

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

1. GRÁFICA No. 1  
INDICACIONES DE OMISIÓN O CAMBIO DE TRATAMIENTO TOCOLÍTICO EN  
PACIENTES TRATADAS POR TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO  
..... 32
  
2. GRÁFICA No. 2  
EFICACIA DEL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL  
NACIONAL PEDRO DE BETHANCOURT..... 33
  
3. GRÁFICA No. 3  
EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE EL TRATAMIENTO  
TOCOLÍTICO DE PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL PEDRO DE  
BETHANCOURT..... 34
  
4. GRÁFICA No. 4  
EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE LAS 24 HORAS DESPUÉS  
DE INICIADO EL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO ..... 35
  
5. GRÁFICA No. 5  
DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS AL TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO AL  
MOMENTO DEL INGRESO..... 36

## RESUMEN

El trabajo de parto pre-término (TPP) es morbilidad que afecta un número elevado de pacientes obstétricas y causa graves complicaciones perinatales.

**Objetivo:** Comparar eficacia y efectos adversos del tratamiento tocolítico con Nifedipino por vía oral (PO) con Ritodrina intravenosa (IV) en pacientes que asisten al Hospital Pedro de Bethancourt con diagnóstico de TPP.

**Método:** Estudio cuasi-experimental sin grupo control con 83 pacientes del servicio de labor y partos con TPP. Las pacientes cumplían con: edad gestacional entre 28-36 semanas, con criterios de Lowenberg punteo menor de 3 puntos, para 84% éxito de tocólisis. Fueron ingresadas con Ritodrina o Nifedipino como tocolítico, el cual fue escogido para cada paciente aleatoriamente. Firmaron consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con patología crónica concomitante o factor que contraindicara uso de dichos medicamentos. Cada paciente completó formato de recolección de datos de ingreso y a las 24 horas.

**Resultados:** El tiempo promedio para eliminar patrón contráctil: Ritodrina 57.3min; Nifedipino 44.7min. Los principales efectos adversos fueron: palpitaciones, taquicardia materna y cefalea. Los principales indicaciones de omisión o cambio de medicamento: aumento de dilatación, sufrimiento fetal, taquicardia materna y la no disponibilidad del medicamento por vía oral. Diagnósticos asociados con más frecuencia a TPP fueron Infecciones Urinarias y Vaginosis.

**Conclusiones:** El nifedipino, en comparación a la ritodrina, elimina en menor tiempo el patrón contráctil, sin embargo según el cálculo de valor p, la diferencia no es estadísticamente significativa. Las pacientes con Nifedipino tienen menos efectos adversos y menor cantidad de pacientes necesito omisión o cambio de medicamento.

**Palabras clave:** Trabajo de parto pre-término, Ritodrina, Nifedipino



## I. INTRODUCCIÓN

El Parto Pre-término (PP) es todo parto que ocurra antes de la semana 37 ó antes de los 259 días post concepcionales según la OMS. (1)

El PP es actualmente una de las principales causas de gasto sanitario y genera gran consumo de recursos económicos, familiares y sociales en la atención de estos neonatos que, si logran sobrevivir, tienen un elevado riesgo de minusvalía. (2)

La importancia de la prematuridad radica en su influencia sobre la morbi-mortalidad perinatal e infantil, ya que concentra el 69% de la mortalidad perinatal y es la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida.(2)

La prematurez ha representado un problema de salud pública desde hace siglos, pero es en los últimos años cuando se ha incrementado la incidencia. El cuidado de los prematuros y la tecnología han ido aumentando gradualmente la sobrevivencia de niños, y, hoy en día, el límite de viabilidad (suficiente madurez biológica para poder vivir) aceptada en la mayor parte de los países está en las 24 semanas.(1)

Además, cada vez más se programan PP cuando está en riesgo la vida de la madre o del feto. Producto de estas intervenciones se ha disminuido la mortalidad intrauterina y la mayoría de los niños que antes morían in útero ahora nacen pre-término.(1)

A pesar de los avances tecnológicos y del cuidado neonatal, la prematurez continua siendo la mayor causa de morbi-mortalidad neonatal y la responsable del 70% de las muertes neonatales y del 50% de las secuelas neurológicas del recién nacido. En Guatemala, sigue siendo de las 5 principales causas de morbi-mortalidad a nivel nacional. (3)

Aunque se han usado distintos fármacos y otras intervenciones para prevenir o tratar el trabajo de PP, ninguna se ha mostrado por completo eficaz y no hay claras evidencias de que mejoren el resultado perinatal. (2) (4)

El tratamiento tocolítico tiene un lugar bien definido en el manejo de parto pre-término y con él se busca: permitir la referencia de la madre a un hospital especializado en embarazos de alto riesgo, prolongar el embarazo por 48 horas para optimizar los

efectos benéficos de los esteroides sobre la maduración pulmonar fetal y prolongar el embarazo en un intento de disminuir las complicaciones perinatales. Los betamiméticos como la Ritodrina, han sido recomendados como el tratamiento tocolítico estándar, ya que reducen el número de partos que ocurren en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento, comparado con el placebo. Sin embargo, no se han asociado con una disminución en la morbilidad y mortalidad neonatal y su uso produce un número considerable de efectos adversos maternos. El Nifedipino, es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio, es un relajante efectivo de la musculatura lisa con baja toxicidad y teratogenicidad. Su uso como agente tocolítico ha sido restringido debido a las preocupaciones relacionadas a los efectos adversos sobre el flujo placentario, sin embargo se ha visto que tiene menos efectos adversos. (2) (4)

Hasta ahora no se han demostrado diferencias significativas de eficacia entre los diversos fármacos tocolíticos y, aunque se ha señalado que el Nifedipino y el Atosibán pueden ser mejor tolerados, la experiencia de uso con estos fármacos es mucho menor. Por otro lado, aunque se dispone de menos información, los estudios indican que el tratamiento de mantenimiento no previene los nuevos episodios de amenaza de parto prematuro ni el parto prematuro y, por lo tanto, cuestionan el uso sistemático de esta práctica. (4)

En la sociedad contemporánea, la prematuridad debería ser una de las prioridades de salud de los gobiernos, dada la elevada prevalencia en algunos países y las graves consecuencias individuales, familiares, sociales, asistenciales y económicas que ella acarrea, así como las secuelas a corto plazo y largo plazo que los nacimientos prematuros puede acontecer.(1)

Según estadísticas del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt en los últimos años se ha visto un incremento importante en la incidencia de amenazas de parto Pre-término y trabajos de parto Pre-término atendidos en la emergencia del Departamento de Ginecobstetricia de dicho hospital. Se reportaron 57 pacientes atendidas en el 2011 con estos diagnósticos y en el año 2012 se observa un incremento a 231 pacientes.

Actualmente, no se tienen datos del uso de tratamientos tocolíticos en la población obstétrica guatemalteca ni en población atendida en este hospital con estos tratamientos.

Conociendo la necesidad de enfocarnos en los trabajos de parto pre-término de embarazadas se decidió hacer el presente estudio con el **objetivo** de comparar la eficacia y los efectos adversos de la Ritodrina por vía intravenosa versus Nifedipino por vía oral.

Utilizando un **método** Cuasi-experimental sin grupo control con grupos no equivalentes, se estudiaron un total de 83 pacientes femeninas en estado de gestación. Estas pacientes se encontraban entre las 28 a 36 semanas de gestación y fueron vistas en la emergencia de maternidad del HNPB de la Antigua Guatemala en el período de enero 2014 hasta abril del 2015 con Diagnóstico de Trabajo de Parto Pre-término. El total de pacientes fue ingresado al servicio de Labor y Partos del Hospital y para ser incluidas en el estudio, firmaron Consentimiento Informado. Del total de pacientes, 41 pacientes fueron ingresadas con Ritodrina por vía intravenosa y 42 pacientes fueron ingresadas con Nifedipino por vía oral. Se identificaron variables del estudio a través del llenado de formato de recopilación de datos de ingreso y 24 horas posteriores al inicio del tratamiento.

Se observó que el tiempo promedio de eliminación del patrón contráctil para la Ritodrina fue de 57.3 minutos y para le Nifedipino fue de 44.7 minutos. Sin embargo, utilizando T de student y cálculo de significancia, se encontró un valor p de 0.6861, lo que indica que según sus varianzas, la diferencia entre los promedios de tiempo calculados para cada medicamento no es significativamente estadístico, por lo que no se puede generalizar en esta población. El principal efecto adverso observado con Nifedipino fue la cefalea, mientras que para la Ritodrina fueron las palpitaciones y la taquicardia materna y fetal. Se pudo observar que durante el uso del medicamento en labor y partos así como 24 horas después de iniciado el tratamiento, las pacientes tratadas con Ritodrina reportaron mayor cantidad de efectos adversos. Las principales indicaciones para la omisión o el cambio de medicamento tocolítico con Nifedipino fueron sufrimiento fetal y aumento de la dilatación, mientras que para la Ritodrina fueron la

taquicardia materna y el hecho de no haber disponibilidad del medicamento por vía oral para hacer el traslape de medicamento. En cuanto a Eficacia del tratamiento, se observa que de las pacientes tratadas con Nifedipino, ninguna paciente requirió aumento de la dosis, sólo 5 pacientes reportaron efectos adversos durante el tratamiento y solo 1 paciente reporto efectos adversos 24 horas después de iniciado el tratamiento. Además, el 35% de las pacientes tratadas con Nifedipino, eliminó el patrón contráctil en los primeros 30 minutos de uso y hasta el 85% de las pacientes lo eliminaron antes de la hora de uso. En comparación vemos que con Ritodrina 4 pacientes necesitaron aumento de la dosis por continuar con patrón contráctil, 22 pacientes reportaron efectos adversos durante el tratamiento y 14 pacientes los reportaron 24 horas después de iniciado. Solo el 14% de los pacientes con Ritodrina eliminaron el patrón contráctil antes de los 30 minutos y el 68% antes de la primera hora de tratamiento.

Los diagnósticos o patologías asociadas al trabajo de parto pre-término al ingreso fueron Infección del Tracto Urinario en 16% de las pacientes y Vaginosis en 11% de los pacientes.

La comparación de todas las variables observadas en el estudio nos hace concluir que el Nifedipino tiene mayor eficacia y menor cantidad de efectos adversos para las pacientes que se trataron por trabajo de parto pre-término.

Las principales limitaciones del estudio fueron que el tratamiento con Nifedipino fue costado por las pacientes ya que el Hospital Nacional Pedro de Bethancourt no cuenta con este medicamento dentro de su stock. La otra limitante que se observó es que en los 15 meses del estudio, la existencia de Ritodrina por vía oral se agotó tanto en el stock del hospital como en las farmacias cercanas al hospital por lo que se necesitó cambiar el medicamento.

## II. ANTECEDENTES

El parto pre-término 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 produce una elevada morbilidad neonatal(5-7) al momento de nacer, además que es una causa importante de morbilidad a largo plazo, incluyendo parálisis cerebral, retraso en el desarrollo neurológico y enfermedad pulmonar crónica(8), que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre, de las familias y de la sociedad(9).

Es una condición común con una incidencia en los países más desarrollados de 5-10%, con una tasa de mortalidad neonatal global de 41/1000 nacidos vivos(8). Su frecuencia ha ido aumentando progresivamente a lo largo de los últimos años. En Estados Unidos representaba el 10,6% de los partos en 1990 y en el 2004 su frecuencia aumentó al 12,5%. Hay muchas dudas en el manejo clínico de la gestante con APP: no hay criterios aceptados mundialmente para hacer el diagnóstico de APP o de cuándo se debe comenzar el tratamiento o cuál es la mejor medicación a emplear, etc. (10)

Los Tocolíticos han demostrado ser eficaces para prolongar la gestación suficiente para conseguir la maduración pulmonar con corticoides o el traslado de la gestante a un centro más adecuado para el recién nacido (RN) pre-término, pero por sí mismos no consiguen disminuir las tasas de prematuridad. La hospitalización por la amenaza de parto pre-término (APP) supone gran parte de los costes asociados al cuidado prenatal y es uno de los principales motivos de ingreso de una gestante antes del parto. (11)

### 3.1 DEFINICIONES:

#### a. Parto pre-término.

La OMS lo define como el parto que tiene lugar entre la semana 20.1 y la 36.6 semanas de gestación o con un peso igual o mayor de 500 gr y que respira o manifiesta signos de vida.(7)(9)

Los estudios epidemiológicos de trabajo de parto prematuro varían en términos de clasificación, pero en términos generales se clasifica así: <24 semanas se considera

pre-viable, <28 semanas es prematuridad extrema, 28-31 semanas muy prematuros y 32-36 semanas ligeramente (o moderadamente) prematuro(12).

b. Amenaza de Parto Pre-término (APP):

Presencia de contracciones uterinas entre las 20.1 y las 36.6 semanas de gestación, con membranas intactas, más una actividad uterina documentada consistente en contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, de 30 segundos de duración, con borramiento del cérvix de 50% o menos y una dilatación igual o menor a 2 cm. (13)

c. Trabajo parto pre-término (TPP):

Dinámica uterina igual o mayor a la descrita para la definición de amenaza de parto prematuro, pero con modificaciones cervicales tales como borramiento del cervix mayor al 50% y una dilatación de 3 cms. o más, o un borramiento de 80% con dilatación de 2 cm o más. (13)

### **3.2 EPIDEMIOLOGÍA**

A partir de los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud en el 2007, con las tasas actuales de prematuridad, son de esperar cerca de 14.000.000 de pre-términos al año en el mundo que representan el 69% de la mortalidad perinatal y el 60% de ellos sufrirá daño neurológico irreversible de intensidad variable.(14)

El parto pre-término no tiene una incidencia igual en todos los países presentándose en los países desarrollados en el 8-10% del total de partos. En los Estados Unidos la mortalidad de lactantes en el 2002 fue de 8,5 por 1.000 nacidos vivos, siendo el bajo peso al nacer y los nacimientos prematuros las principales causas de mortalidad perinatal en este medio. Un estudio publicado por Illescas Castañeda en Perú que estudió 1,200 nacimientos durante el 2008 encontró un 11.8% de partos Pre-término. (14)

### **3.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

Con objeto de prevenir los nacimientos prematuros y las complicaciones que con ellos se asocian, a menudo se ha intentado identificar a las embarazadas en alto riesgo de parto pre-término. Algunos factores de riesgo son bien conocidos: antecedentes de parto pre-término o aborto tardío, embarazo múltiple, bajo peso antes del embarazo, aumento insuficiente del peso corporal durante el embarazo, edad menor de 20 ó mayor de 35 años, ocupación que requiere esfuerzo físico intenso o estar de pie durante largos períodos y nivel socioeconómico bajo.(15)

Se han ideado sistemas de puntuación basados en estos factores y otros, con el propósito de planificar acciones preventivas o terapéuticas para los grupos con puntuaciones elevadas, pero su ejecución se ha visto obstaculizada por varios problemas. En primer lugar, los sistemas ideados mostraron baja sensibilidad (menor de 50%) en la práctica y valores predictivos positivos entre 17 y 34%, especialmente en mujeres primigestas. El segundo factor es que, hasta donde se sabe, no hay ensayos controlados en los que se hayan comparado muestras de embarazadas que reciban atención prenatal sobre la base de selección por riesgo con otras en las que el control prenatal se realice sin ese enfoque. En consecuencia, no se cuenta con pruebas fiables de que la atención especial basada en factores de riesgo sea efectiva. Por último, cabe observar que con frecuencia no están bien evaluadas las intervenciones que se aplican a mujeres que se consideran de alto riesgo y es posible que produzcan más daños que beneficios. (15)

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. (16)

Otro factor que puede suponer un aumento de riesgo de parto pre-término es el índice de masa corporal bajo antes de la gestación (menor o igual a 19,5 kg/m<sup>2</sup>); este riesgo

es aún mayor en el grupo de gestantes con índice de masa corporal bajo y ganancia ponderal menor de lo normal en el segundo y el tercer trimestre de gestación. (17)

### **3.4 DIAGNÓSTICO Y SINTOMATOLOGÍA**

Para diagnosticar APP y TPP, se deben tener en cuenta las definiciones ya establecidas; tradicionalmente el diagnóstico clínico se ha hecho teniendo en cuenta lo siguiente:

- a) Pacientes entre 20.1 y 36.6 semanas de gestación cumplidas,
- b) Contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, y
- c) Dilatación cervical igual o mayor de 3 cm., borramiento cervical del 50%, o progreso de los cambios cervicales detectados durante la observación de la gestante. (13)

Durante mucho tiempo la prueba de referencia para el diagnóstico de TPP inicial fue la documentación de los cambios cervicales por medio del examen digital en presencia de contracciones uterinas regulares. La dificultad diagnóstica reside en tratar de establecer cuáles son las mujeres que están en un verdadero TPP y cuales no; con el fin de subsanar este inconveniente se han tratado de sumar al diagnóstico pruebas que ayuden a establecer pautas de manejo.(13,17)

El diagnóstico temprano del parto pretérmino supone un reto importante para el obstetra, ya que el tratamiento adecuado de esta situación incrementa la supervivencia fetal. Algunos síntomas pueden anunciar un parto prematuro, como las contracciones rítmicas, la presión en el hipogastrio, el flujo vaginal aumentado, el dolor en la región lumbar, etc.(17)

Se admite que hay modificaciones relacionadas con la APP cuando existe un borramiento del 50% y una dilatación de 1 a 3 cm.(18)



Se han estudiado distintos factores y marcadores bioquímicos, con el objetivo de identificar a las gestantes con alto riesgo de sufrir un parto pre-término, y los hemos ordenado en 4 grupos para facilitar su estudio:(17,18)

1. Marcadores en la secreción cervicovaginal.
2. Marcadores en el suero materno
3. Longitud del cérvix por ultrasonido.
4. Frecuencia e intensidad de contracciones.

### **3.5 FISIOPATOLOGÍA**

La cascada de eventos que culminan en el parto prematuro espontáneo tiene varias posibles vías de subyacentes. Cuatro de estas vías se apoyan en un conjunto considerable de evidencia clínica y experimental:

- a) La sobre-distensión de la membrana fetal,
- b) Hemorragia decidual,
- c) la activación precoz endocrino fetal y
- d) la infección intrauterino o inflamación.(19)

Estas vías pueden iniciarse semanas o meses antes del parto pre-término clínicamente aparente. Los procesos que conducen al parto prematuro puede originarse a partir de una o más de estas vías, por ejemplo, infección intrauterina o inflamación y desprendimiento de la placenta a menudo coexisten en recién nacidos prematuros. Hemorragia decidual y la infección intrauterina comparten varios mecanismos inflamatorios moleculares que contribuir a parto pre-término. Nuestra comprensión de la naturaleza molecular de la diafonía entre estas vías está en su infancia. La heterogeneidad etiológica de parto prematuro aumenta la complejidad de los enfoques terapéuticos. Aunque la presentación clínica en una pareja de mujeres con trabajo de parto prematuro puede parecer homogénea, el antecedente de factores que contribuyen probablemente difieren considerablemente de una mujer a otra.(19)

### **3.6 COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES**

La prematuridad continúa siendo la mayor causa de morbi-mortalidad neonatal y la responsable del 70% de las muertes neonatales y del 50% de secuelas neurológicas del recién nacido.(13)

Como causa contribuyente de muerte neonatal, la prematuridad es uno de los mayores exponentes. Una de las causas de mortalidad de este grupo se presentó como Sepsis neonatal, en un 49% y la enfermedad de membrana hialina en un 41%.(14)

Otras complicaciones asociadas y observadas en el recién nacido: enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, retardo del crecimiento intrauterino, síndrome de aspiración meconial.(20)

Las complicaciones neonatales tales como enfermedad de membranas hialinas, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante suelen ser graves y en muchos casos invalidantes.(13)

### **II.7 TRATAMIENTO**

Los objetivos del tratamiento del trabajo de parto pre-término deberían ser a corto plazo: la inhibición de trabajo durante al menos 24 a 48 horas para administrar glucocorticoides, lo que disminuye significativamente la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, y la hemorragia intraventricular grave en los recién nacidos entre las 24 y 34 semanas de gestación. Otro objetivo a corto plazo de prolongar el embarazo es para dar tiempo a traslado a un centro de atención terciaria, donde está disponible un mayor nivel de atención neonatal(21).

El uso de Tocolíticos prolonga el embarazo lo suficiente para reducir la mortalidad neonatal y la morbilidad(21).

El manejo inicial comprende unas medidas generales inespecíficas y otra de tipo farmacológico que comprende 2 grandes grupos: Los agentes Tocolíticos y los Inductores de la Madurez Pulmonar Fetal.(13)

Antes de comenzar el tratamiento, son imprescindibles el registro cardiotocográfico y una ecografía fetal.(18)

## **II.7.1 MEDIDAS GENERALES. Tratamiento no farmacológico**

Estas son medidas que deben tener todas las pacientes que inicien trabajo de parto pre-término y que son coadyuvantes en el tratamiento de la patología. Las más estudiadas y recomendadas son:

### **a) Reposo**

A pesar de que el reposo es ampliamente usado, no existe evidencia convincente de que reduzca el número de partos pretérmino. Se prefiere el decúbito lateral izquierdo. Incluso se ha comentado como posible resultados adversos asociados a la intervención del reposo como la aparición de trombosis venosas profunda. Dada la poca evidencia existente tanto a favor como en contra, por la forma generalizada de su uso e incorporación en todos los esquemas de tratamiento y por la baja probabilidad de efectos adversos, se plantea continuar la indicación de reposo hasta la existencia de trabajos que definan su utilidad. La internación hospitalaria solo con el fin de realizar reposo podría elevar notablemente los costos requeridos. Recomendación 2C (13,22)

### **b) Hidratación**

El uso de hidratación para controlar la actividad uterina está basado en que la rápida administración de fluidos bloqueaba la liberación de hormona ADH y de oxitocina, a través de la expansión del volumen sanguíneo. Siempre se prescribirán soluciones isoosmolares. El uso de hidratación no está exenta de riesgos, puesto que si ésta es seguida y/o asociada con uso de Tocolíticos, incrementa la posibilidad de edema pulmonar. Sin embargo investigaciones disponibles no son concluyentes en demostrar su eficacia. No se discute el beneficio general a que conduce esta intervención en aquellas pacientes con evidencia de deshidratación. La recomendación inicial sería su utilización en forma adecuada y breve, y en un contexto de ensayo clínico con el fin de poder ampliar la evidencia existente. Recomendación 1C. (13,22)

## **II.7.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

### **A) TRATAMIENTO Tocolítico**

Su función básica es prolongar el embarazo para permitir el uso de corticoides prenatales, además disminuir la morbi-mortalidad asociada a prematuridad al permitir al producto estar más tiempo en el útero. Históricamente los beta-agonistas han sido los más ampliamente usados, pero se han detectado en ellos efectos adversos. Nifedipino, atosiban y beta-agonistas, son igualmente efectivos y eficaces. Se deben tener en cuenta los Tocolíticos que provean estos beneficios con el menor espectro de efectos secundarios.

Los agentes tocolíticos aprobados en diferentes países por las agencias internacionales reguladoras de medicamentos no son coincidentes. La Food and Drug Administration (FDA) tiene aprobado ritodrina y terbutalina, la Medicines Healthcare Products Regulatory Agency, agencia reguladora inglesa, tiene aprobado ritodrina y atosiban y la European Medicines Agency (EMA) tiene aprobado solamente atosiban. La Organización Mundial de la Salud incluye, en su listado de medicamentos esenciales para el embarazo, a la nifedipina como único agente uteroinhibidor. (22)

Uteroinhibidores disponibles Existen diferentes grupos de medicamentos utilizados como agentes tocolíticos:

agonistas beta adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de oxitocina, antiinflamatorios no esteroideos y otros como sulfato de magnesio, y dadores de óxido nítrico.(22)

La selección de un agente tocolítico debe basarse en los tres criterios básicos de selección de para una determinada indicación medicamento: eficacia, seguridad y costos.(22)

A continuación se resumen las indicaciones de uso de los agentes uteroinhibidores disponibles

A.1 **Agonistas de Receptores de los beta-adrenérgicos**: Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos son los fármacos de que se dispone de más información, especialmente la Ritodrina.(4)

Se ligan a los receptores beta 2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y hacen que aumente el nivel de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la contracción muscular. Los más utilizados son: Ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, metaproterenol, nilidrina, orciprenalina y salbutamol. Se excretan sin alteraciones por la orina o después de haber sido conjugadas en el hígado hasta dar formas inactivas. Puede disminuir casi hasta la mitad el riesgo de parto en 48 horas, con un OR 0.59 según King y cols. (13)

Se administraran por goteo endovenoso durante 8 a 12 hs. como máximo. A los 20 minutos de instalado el tratamiento de deberá controlar la respuesta buscando la dosis mínima para inhibir la contractilidad uterina sin provocar efectos cardiovasculares indeseados (evitar taquicardias maternas superiores a 120 latidos por minuto); si a los 20 minutos del comienzo la inhibición es incompleta se aumentará el goteo al doble esperando otros 20 minutos, siempre que la frecuencia cardíaca materna sea inferior a 120 latidos por minuto. (4,13,22)

#### **a) Eficacia y Seguridad**

Si bien existe evidencia de que estos fármacos reducen el riesgo de parto en 48 hs. comparado con placebo (RR 0,63% (IC 95% 0,53-0,75)), no hay evidencia de que sean más efectivos que otros tocolíticos. Se asume que la eficacia tocolítica es de grupo y no existe evidencia para elegir un beta adrenérgico sobre otro.(22) Se destaca la alta frecuencia (1,7%) de efectos adversos severos incluso con riesgo vital materno. Fenoterol y salbutamol corresponden a categoría C de la FDA.

b) **Efectos Adversos:** Las principales reacciones adversas descritas son: palpitaciones, arritmias, temblor, náuseas, vómitos, cefalea, dolor torácico, hiperglicemia, disnea, con alta posibilidad de que surja la necesidad de discontinuar el tratamiento por éstos.(13,22)

- Edema pulmonar: en general asociado a hidratación rápida y sobrehidratación. La incidencia es difícil de estimar, se ha observado en un 5%. La administración de fluidos por debajo de 2500 a 3000 ml /día , la limitación del sodio en los aportes parenterales y el mantener el pulso materno por debajo de 130 latidos por minuto, podría reducir la frecuencia de estas complicaciones. (13,22)
- Isquemia miocárdica.
- Hipotensión arterial materna.
- Taquicardia materna y fetal: dosis dependiente.
- Incremento en los niveles de glucemia en un 40% (no usar en pacientes diabéticas.)
- Hipopotasemia transitoria.

c) **Contraindicaciones (13)**

- Cardiopatía orgánica
- Ritmo materno cardíaco patológico
- Hipertiroidismo
- Colagenosis.
- Diabetes descompensada

A.2 **Bloqueadores de los canales de Calcio:** Clásicamente, hasta hace pocos años, el tratamiento estándar lo constituían los betamiméticos. En Estados Unidos se ha usado la terbutalina, sin embargo, en España se generalizó el tratamiento con Ritodrina. Posteriormente se comenzó a emplear el Nifedipino, que es un bloqueador de los canales de calcio, aunque su uso no se ha

generalizado probablemente por no estar específicamente indicado como tratamiento de la APP; sin embargo, su eficacia es mayor que la de los betamiméticos y sus efectos secundarios, menores.(10,22,23). La nifedipina se utiliza por vía oral. Existen 2 tipos de preparados, de liberación inmediata y de liberación retard. Toda la evidencia disponible sobre su uso como tocolítico, utiliza los preparados de liberación inmediata, justificado por la necesidad de un inicio de acción más rápido. Los comprimidos de liberación inmediata alcanzan una concentración máxima a los 15-45 minutos, con una biodisponibilidad vía oral de 45-75%, una vida media de eliminación de 2 a 5 horas y una duración de acción de 6 horas. (22)

#### **a. Eficacia y Seguridad**

Un meta-análisis del año 2011, que compara nifedipina con otros tocolíticos (no existe Estudio comparando con placebo) evidencia diferencias estadísticamente significativas de eficacia comparado con los agonistas beta adrenérgicos para disminuir el riesgo de parto en 7 días. En una revisión Cochrane del 2003 se evidenció menor riesgo de enterocolitis necrotizante y hemorragia interventricular que los demás tocolíticos pero sin diferencias a nivel de la mortalidad fetal ni neonatal, ni en los resultados deletéreos a largo plazo.(22)

Nifedipina en comparación con beta adrenérgicos, tiene menor incidencia de reacciones adversas y menor incidencia de suspensión por reacciones adversas. La incidencia de reacciones adversas severas con nifedipina es 0,9%(22)

#### **b. Ventajas(10,22,23)**

- Los bloqueadores de los canales de calcio redujeron el número de mujeres que parieron dentro de los 7 días siguientes de iniciar el tratamiento.

- Los bloqueadores Redujeron la necesidad de detener el tratamiento por reacción adversa al fármaco.
- Redujeron la frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular e ictericia neonatal.

c. **Efectos adversos:**

- Generales:** Como bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina sus principales reacciones adversas derivan de uno de sus principales efectos, la vasodilatación. Estos efectos adversos se ven principalmente en los preparados de liberación estándar (cefalea, rubor facial, náuseas, mareos, palpitaciones, hipotensión y taquicardia). Si bien la hipotensión es uno de los efectos adversos más preocupantes, la incidencia es baja y no se ha demostrado repercusión a nivel fetal. (10,22)
- Reacciones adversas graves** por su posible compromiso vital, se destacan la hipotensión arterial grave, la hipoxemia y el infarto agudo de miocardio. (24)
  - Hipotensión arterial. Muchos de los casos se han descrito con la administración de nifedipino por vías o preparados diferentes (vía sublingual, formas de liberación prolongada), o bien con su uso asociado a otros fármacos (sulfato de magnesio, beta-miméticos) cuyo uso concomitante debe quedar proscrito.
  - Disnea grave. Evitar uso en embarazo gemelar, sospecha de corioamnionitis y se recomienda evitar el nifedipino en pacientes con cardiopatías, incluso si éstas son estables.
  - Infarto agudo de miocardio (IAM) Se han notificado dos casos de IAM, ambos sin onda Q y ambos asociados al uso de Ritodrina anterior al de nifedipino.



- iii. **Efectos sobre la circulación fetal y útero-placentaria:** En animales (ovejas), el uso de Nifedipino se ha asociado con casos de hipoxia y acidosis neonatales. En humanos, se ha descrito un caso de distress intrauterino, obteniéndose un feto con hipoxemia y acidosis, tras la administración a la madre de 10 mg de nifedipino por vía sublingual. Sin embargo, se trataba de un caso con retraso del crecimiento fetal previo al uso de Nifedipino, en el que los índices de pulsación de las arterias cerebral media y umbilical se encontraban deprimidos y aumentados, respectivamente, circunstancia que no se alteró con el uso de Nifedipino. Tras parto por cesárea, el recién nacido evolucionó satisfactoriamente. (10,22) Diversos estudios en humanos no han mostrado disminución en el flujo uterino, sin cambios en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, umbilical ni cerebral media (22). Nifedipina cruza la placenta pero su efecto a largo plazo en los neonatos es incierto. En animales no se han descrito defectos congénitos, ni alteraciones hemodinámicas fetales ni neonatales Según la clasificación de riesgo teratogénico de la FDA es categoría C de riesgo. (10,22)

d. **Contraindicaciones**

Las contraindicaciones clásicas para la nifedipina son aquellas cardiopatías como la insuficiencia cardíaca congestiva, angor inestable, infarto agudo de miocardio y estenosis aórtica severa. Las mismas deberán individualizarse en cada paciente dado que las condiciones de uso de la nifedipina como tocolítico (a corto plazo) podrán permitir su uso en algunas circunstancias especiales. Como principales contraindicaciones a su uso tocolítico se destacan: la hipotensión severa y el uso concomitante con sulfato de magnesio.(22)

Después de 50 años de realizar tocólisis, se ha llegado a 3 conclusiones aceptadas casi universalmente:

- a) la tocólisis no ha logrado disminuir las tasas de prematuridad;
- b) la tocólisis sirve, fundamentalmente, para demorar el parto el tiempo necesario para el tratamiento con corticoides y, si se considera conveniente, trasladar a la madre a un centro adecuado para tratar al recién nacido, y
- c) la prolongación de la gestación, aunque sea por muy pocos días, disminuye la mortalidad y morbilidad perinatal.(18)

### **B) MADURACIÓN PULMONAR (CORTICOESTEROIDES)**

El uso de estos medicamentos se ha traducido en una marcada disminución de la morbi-mortalidad de los productos Pre-término. Los corticosteroides prenatales reducen en forma significativa el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular (principalmente en los recién nacidos pre-término extremos) y la mortalidad neonatal, en comparación a dar placebo o a ningún tratamiento. (2,4,13)

Los corticosteroides se unen a proteínas transportadoras de la circulación materna. Se encuentran formas libre y unida, pero sólo la primera puede ingresar a las células fetales, donde se une a receptores glucocorticoides intracelulares. Los efectos en el pulmón incluyen estimulación de la diferenciación de células epiteliales en neumocitos de tipo II, síntesis y secreción de surfactante hacia los espacios alveolares y aceleración del desarrollo estructural. También se encuentra aumento en el factor fibroblasto-neumocito, aumento de la síntesis de apoproteínas estructurales del surfactante especialmente Apo B y aumento la movilización de precursores del surfactante desde el hígado. (4)

Se prefiere la Betametasona a la dexametasona y por no más de 2 ciclos con 2 semanas de diferencia (hasta que exista evidencia a favor de dosis repetitivas). (2,4,13,20,25)

#### **Tratamiento uterohinibidor de mantenimiento**

No se recomienda el empleo de Tocolíticos como terapia de mantenimiento ya que no reduce la incidencia de recurrencia del cuadro, ni mejora el resultado perinatal.(10,13,22)

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 General**

Comparar la eficacia y los efectos adversos del tratamiento tocolítico por vía oral con Nifedipino en comparación con el tratamiento tocolítico por vía intravenosa de la Ritodrina en pacientes que asisten a la emergencia de ginecoobstetricia del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt con diagnóstico de Trabajo de Parto Pre-término.

#### **3.2 Específicos**

- 3.2.1** Cuantificar el tiempo promedio que tarda el Nifedipino y la Ritodrina en eliminar la actividad uterina en las pacientes con Trabajo de parto pre-término
- 3.2.2** Identificar los principales efectos adversos del tratamiento con Nifedipino y la Ritodrina, en pacientes con trabajo de parto pre-término.
- 3.2.3** Enumerar las indicaciones de omisión o cambio del tratamiento tocolítico en las pacientes con trabajo de parto pre-término.
- 3.2.4** Comparar la eficacia del tratamiento por vía oral con Nifedipino y el tratamiento vía intravenoso con Ritodrina en pacientes con trabajo de parto pre-término.
- 3.2.5** Comparar los efectos adversos del tratamiento por vía oral con Nifedipino y el tratamiento vía intravenoso con Ritodrina en pacientes con trabajo de parto pre-término.
- 3.2.6** Enumerar los diagnósticos o patologías asociadas más frecuentes al ingreso en las pacientes que consultan con trabajo de parto pre-término al Hospital Nacional Pedro de Bethancourt.

#### **IV. HIPÓTESIS**

- **HIPOTESIS ALTERNATIVA**

- El Nifedipino por vía oral elimina el patrón contráctil en menor tiempo que la Ritodrina intravenosa, en pacientes con diagnóstico de trabajo de parto pre-término.

- **HIPOTESIS NULA**

- El Nifedipino por vía oral elimina el patrón contráctil en el mismo tiempo que la Ritodrina intravenosa, en pacientes con diagnóstico de trabajo de parto pre-término.

## V. MATERIAL Y MÉTODO

### 5.1 Diseño del Estudio

Es un Estudio Cuasi-experimental sin grupo de control, con grupos no equivalentes.

Se estudiaron pacientes embarazadas que asistieron a la emergencia del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt y fueron diagnosticadas con Trabajo de Parto Pre-término, durante el período de Enero 2014 a Abril 2015.

### 5.2 Población tamaño y proceso de selección de muestra

Fueron estudiadas pacientes embarazadas con trabajo de parto pre-término atendidas en el departamento de Ginecoobstetricia del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, tratadas con Ritodrina (grupo A) o con Nifedipino (GrupoB)

Se realizó un muestreo probabilístico, según incidencia de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt durante el año 2012 y se obtuvo un tamaño de muestra (n) de 78 pacientes

$$n = \frac{Z(1-\alpha)(p)(1-p)}{d^2} = \frac{3.8416(23)(22)}{5^2} = 77.75 = 78 \text{ pacientes}$$

con intervalo de confianza del 95%, precisión del 5% y margen de error del 10%, la cual se dividió en dos grupos:

- Grupo A Ritodrina: 39 pacientes
- Grupo B Nifedipino: 39 pacientes

### 5.3 Sujetos de Estudio

Se incluyeron en el estudio pacientes embarazadas de entre 18 y 35 años de edad, que aceptaron participar voluntariamente. A estas pacientes se les diagnosticó trabajo de parto pre-término con punteo de 3 puntos o menos en la escala de Lowenberg (**ver anexo 1: Índice de Lowenberg**) (Patrón contráctil irregular, con membranas ovulares integra, sin hemorragia o manchado escaso y 1 ó 2 centímetros de dilatación).

Se excluyeron del estudio pacientes con las siguientes características: Edad menor de 18 años y mayor de 35 años; pacientes que tuvieran asociada cualquier patología crónica (enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, hipertensión, asma, etc.); pacientes con diagnóstico de: Embarazo Gemelar, Placenta previa, Preeclampsia, Hipertensión crónica, Diabetes pre-gestacional o gestacional; pacientes con antecedente de Trabajo de parto Pre-término en embarazos previos y pacientes con antecedentes de muerte fetal en embarazos previos o antecedente de padecer enfermedades crónicas.

#### 5.4 Operacionalización de las variables

Objetivos	Variable	Tipo de variable	Definición	Operacionalización de variables	Escala de medición
Comparar la eficacia y los efectos adversos del tratamiento tocolítico por vía oral con Nifedipino en comparación con el tratamiento tocolítico por vía intravenosa de la Ritodrina en pacientes que asisten a la emergencia de ginecoobstetricia del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt con diagnóstico de Trabajo de Parto Pre-término.	Características clínicas de las pacientes con TPP	Cualitativa Interviniente	Son todas las características (síntomas y signos) que presenta un paciente para poder definirlo con Trabajo de Parto Pretérmino	Estas pacientes deben cumplir con los criterios de criterios de Lowenberg que las identifique con un puntaje igual o menor de 3 puntos que corresponde con un 84% o más de buen pronóstico de éxito de tocólisis. Esto se traduce en Pacientes que ingresen con patrón contráctil irregular (no más de tres contracciones por minuto), con membranas ovulares íntegras, sin hemorragia o manchado escaso y con 1 ó 2 centímetros de dilatación.	Nominal
	Edad Gestacional	Cuantitativa Discreta Interviniente	Edad del feto o del recién nacido, normalmente expresada en semanas transcurridas desde el primer día del último período menstrual de la madre antes del embarazo hasta la fecha.	Se tomará edad gestacional expresada en semanas como sigue: De 1ra a 21va. Semana: Aborto De la 22 a 27va. Sem: Inmaduro De la 28 a 36.6va. Sem: Pretermino De 37 a 40.6va. Sem: Emb. a término	De razón
	Droga administrada	Cualitativa Independiente	Medicamento utilizado como tocolítico para eliminar los síntomas y signos del Trabajo de parto pretérmino	Se utilizaron dos medicamentos: <b>Grupo A: Ritodrina:</b> 50mg IV en Sol. Dextrosa al 5% a pasar a 30 cc/ hora en BIC <b>Grupo B: Nifedipino:</b> 20mg PO	Nominal

				STAT y 10mg cada 8 horas.	
Cuantificar el tiempo promedio que tarda el Nifedipino y la Ritodrina o sulfato de magnesio en eliminar la actividad uterina en las pacientes con Trabajo de parto pre-término	Tiempo promedio en eliminar el trabajo de parto pretérmino.	Cuantitativa Continua Dependiente	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento tocolítico y la eliminación de la actividad contráctil	Se identificará la hora de inicio del tratamiento tocolítico y se determinarán el momento en el que se determine que no existe patrón contráctil palpable en la paciente, siendo este evaluado cada hora por el investigador. Se contarán los minutos transcurridos.	De Razon
Identificar los principales efectos adversos del tratamiento con Nifedipino y la Ritodrina, en pacientes con trabajo de parto pre-término.	Efectos Adversos	Cuantitativa Discreta Interviniente	Parámetro distinto del efecto primario que se deriva de la acción farmacológica primaria de un medicamento	Se identificaran los efectos adversos que refieran las pacientes durante el tratamiento y 24 horas después de eliminada la actividad contráctil. Se contarán la cantidad de pacientes que presenten los distintos efectos adversos (taquicardia fetal o materna, temblores cefalea palpitaciones, etc.)	De razón
Enumerar las indicaciones de omisión o cambio del tratamiento tocolítico en las pacientes con trabajo de parto pre-termino.	Indicaciones de cambio u omisión de tratamiento	Cuantitativa Discreta Interviniente	Son todas las causas que causaron la indicación de omitir o cambiar el tratamiento tocolítico con el que había ingresado la paciente.	Se identificó todas las causas por las que fueron omitidos o cambiados los tratamientos Tocolíticos con los que las pacientes habían ingresado ya sea Ritodrina o Nifedipino y se enumeraron.	De razón.



Comparar la eficacia del tratamiento por vía oral con Nifedipino y el tratamiento vía intravenoso con Ritodrina en pacientes que con trabajo de parto pre-término.	Eficacia del tratamiento tocolítico	Cualitativa Dependiente	Es la capacidad de alcanzar el efecto que se espera o se desea a través de la administración del tratamiento en pacientes con TPP .	Se realizará una comparación entre el tiempo en que se eliminaron las contracciones uterinas entre ambos medicamentos.	Nominal.
Comparar los efectos adversos del tratamiento por vía oral con Nifedipino y el tratamiento vía intravenoso con Ritodrina en pacientes que con trabajo de parto pre-término.	Efectos Adversos	Cualitativa Interviniente	Es la capacidad de alcanzar el efecto que se espera o se desea alcanzar a través de la administración del tratamiento en pacientes con TPP .	Se realizará una comparación entre el tiempo promedio en que se eliminaron las contracciones uterinas entre ambos medicamentos y comparación entre la cantidad promedio de pacientes que presentaron efectos adversos provocados.	Nominal.
Enumerar los diagnósticos o patologías asociadas más frecuentes al ingreso en las pacientes que consultan con trabajo de parto pre-término al Hospital Nacional Pedro de Bethancourt.	Factores de riesgo para Trabajo de parto pre-termino	Cualitativa Interviniente	Patologías y diagnósticos que pueden estar asociados al inicio del trabajo de parto pretérmino	Se identificarán y enumeraran los patologías y diagnósticos que se asocien a trabajo de parto pretérmino y que estén presentes en el momento del ingreso de las pacientes del estudio, tanto al ingreso como al traslado a pisos de maternidad (infecciones del tracto genital, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias o dentales, etc.)	Nominal

## 5.5 Procedimientos

Se identificaron pacientes en la emergencia de ginecoobstetricia del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, que cumplían con los criterios de inclusión y que no tenían ningún criterio de exclusión. Estas pacientes y sus familiares recibieron una explicación de lo que consistía el estudio y del porqué fueron escogidas para el estudio. Las que deseaban voluntariamente ingresar al estudio, llenaron y firmaron un consentimiento informado en donde autorizaban utilizar los medicamentos a estudiar. **(Ver Anexo 2: Consentimiento informado)**

Luego de firmar consentimiento informado pacientes ingresaron al servicio de Observación de labor y partos del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, con medidas generales de reposo en cama, hidratación y maduración pulmonar para quien lo ameritaba. En este servicio se les administro el medicamento indicado para los diferentes grupos (Ritodrina o Nifedipino), escogiéndolas para cada uno de los grupos de forma aleatoria, sin embargo la paciente debía poder comprar el medicamento de Nifedipino, ya que en el hospital donde se realizó el estudio no hay disponibilidad del medicamento ni se incluye en el stock básico de medicamentos.

Para cada paciente ingresada se llenó un Formato de recolección de Datos(**ver anexo 3**), en el cual se anotaron datos generales de la paciente, así como también datos del examen físico de ingreso, aspectos relacionados al uso y signos y síntomas después de usar los medicamentos reportados por el médico así como por la paciente.

Después de 6 horas de haberse eliminado la actividad uterina, la paciente se trasladó a pisos de maternidad para completar tratamiento y su recuperación. En el servicio de complicaciones prenatales, 24 horas después de iniciado el tratamiento se completó la información del formato de recolección de datos con la sintomatología reportada por ella. Posteriormente a esto la boleta era introducida a una base de datos en Excell para posterior análisis de datos.

## 5.6 Plan de Análisis

Todos los datos fueron archivados durante el trabajo de campo y los datos se vaciaron en un cuadro de Excell y posteriormente se analizaron en Epi Info versión 3.5.4. y se hizo el cálculo de T de student y valor de significancia p a través del paquete OpenEpi en línea ([http://www.openepi.com/Menu/t\\_testMean.htm](http://www.openepi.com/Menu/t_testMean.htm)) y se introdujeron los siguientes datos:

Información de entrada			
Intervalo de confianza de dos lados		95%	
	<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Std.</b>
Grupo-1 Ritodrina	41	57.43	43.43
Grupo-2 Nifedipino	42	44.71	40.75

<u>Resultado</u>	<i>t</i> estadísticas	<i>df</i>	valor-p <sup>1</sup>	Diferencia de medias	Límite inferior	Límite superior
<b>Varianza igual</b>	1.37637	81	0.1725	12.72	-5.66813	31.1081
<b>Varianza desigual</b>	1.37531	80	0.1729	12.72	-5.68587	31.1259
		<b>Estadísticas F</b>	<b>gl (numerador, denominador)</b>	<b>valor-p<sup>1</sup></b>		
<b>Prueba para igualdad de varianzas<sup>2</sup></b>		1.13586	40,41	0.6861		

1 valor-p (de dos colas)

2 prueba de Hartley para igualdad de varianzas

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto `testMean`

## 5.7 Aspectos Éticos

### 5.7.1 Respeto por las personas

Todas las paciente embarazadas con trabajo de parto pre-término, voluntariamente decidieron participar en el estudio y firmaron consentimiento informado para poder hacerlo.

No se tomaron en cuenta pacientes menores de edad, o que tuvieran alguna minusvalía que les impidiera autorizar conscientemente el tratamiento que se les administró como tratamiento tocolítico.

### 5.7.2 Beneficencia

El beneficio para la población obstétrica se verá reflejado en el cambio de protocolos de tratamiento tocolítico en esta institución, donde se priorice el uso de medicamentos de alta eficacia y menor cantidad de efectos adverso para la paciente embarazada.

### 5.7.3 Justicia

Todas las pacientes tuvieron el derecho de ingresar al estudio y a todas se les administró algún tipo de tratamiento tocolítico. Tanto el Nifedipino como la Ritodrina han sido debidamente estudiados en meta-análisis y se sabe que no tienen efectos contraproducentes para el feto o el embarazo. Son medicamentos seguros para su uso y los efectos adversos son bien conocidos y descritos en casi todas las literaturas consultadas.

Por su naturaleza, el nivel de investigación corresponde a la Categoría II o con Riesgo Moderado o Intermedio, por haberse asignado fármacos con estudios de bioequivalencia previa, pero en una población distinta.

## VI. RESULTADOS

**TABLA No. 1**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO ESTUDIADO**  
“Tratamiento Tocolítico del Trabajo de Parto Pre-Término en pacientes del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt”  
**n = 83**

Rangos de Edad	Frecuencia	Porcentaje
a) 18-19	19	22.90%
b) 20-23	40	48.20%
c) 24-27	10	12.00%
d) 28-31	10	12.00%
e) 32-35	4	4.80%
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.00%</b>
Rangos de Edad Gestacional	Frecuencia	Porcentaje
a) 28-30	7	8.40%
b) 31-32	18	21.70%
c) 33-34	29	34.90%
d) 35-36	29	34.90%
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.00%</b>
Medicamento Indicado al Ingreso como tocolítico	Frecuencia	Porcentaje
Ritodrina	41	49.40%
Nifedipino	42	50.60%
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.00%</b>
Vía de Administración	Frecuencia	Porcentaje
Vía Oral	42	50.60%
Vía Intravenosa	41	49.40%
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100.00%</b>

La muestra obtenida en este estudio fue de 83 pacientes, comprendidas entre las edades de 18 y 35 años, siendo el mayor porcentaje del rango de edad entre los 20 y los 23 años. La media de edad fue de 23 años con Intervalo de confianza del 95% [20.69, 24.61]. La media de edad gestacional fue de 33 semanas con Intervalo de confianza de 95% [31.4-35.3]. Todas las pacientes fueron tratadas con tratamiento tocolítico por trabajo de parto pretérmino. 41 paciente fueron tratadas con Ritodrina por vía intravenosa y 42 paciente fueron tratadas con Nifedipino por vía oral.

**TABLA No. 2**  
**TIEMPO PROMEDIO QUE TARDA EL NIFEDIPINO Y LA RITODRINA EN**  
**ELIMINAR LA ACTIVIDAD UTERINA EN LAS PACIENTES CON TRABAJO DE**  
**PARTO PRE-TÉRMINO**

Rangos de Tiempo	Medicamentos Tocolítico		TOTAL	Porcentaje
	Ritodrina	Nifedipino		
a) menos de 30min	6	15	21	25.30
b) 30 a 59min	22	21	43	51.81
c) 60 a 89min	7	2	9	10.84
d) 90 a 120min	2	2	4	4.82
e) mas de 120 min.	4	2	6	7.23
<b>TOTAL</b>	41	42	83	100.00

Medicamento	Observadas	Total min	Media	Varianza	Desviación típica
<b>Ritodrina</b>	41	2355	57.43	1886.4	43.43
<b>Nifedipino</b>	42	1878	44.71	1661.23	40.75

	Mínimo	25%	Median	75%	Maximum	Mode
Ritodrina	20	35	45	60	240	45
Nifedipino	20	25	30	45	120	25

	Estadísticas F	g/(numerador, denominador)	valor-p <sup>1</sup>
<b>Prueba para igualdad de varianzas<sup>2</sup></b>	1.13586	40,41	0.6861

La mayoría de pacientes eliminó el patrón contráctil en el rango de tiempo entre 30 a 59 minutos. De las pacientes que eliminaron el patrón contráctil en los primeros 30 min., 15 fueron tratadas con Nifedipino y 6 con Ritodrina. De las pacientes que eliminaron patrón contráctil a los 60 min., 36 pacientes fueron tratadas con Nifedipino y 28 pacientes con Ritodrina. La Media o Promedio de tiempo requerido para la eliminación del patrón contráctil en las pacientes tratadas con para el Nifedipino, fue de 44.71 minutos con intervalo de confianza del 95% [42.7, 46.66]. y el tiempo Promedio para las tratadas con Ritodrina fue 57.43 minutos, con intervalo de confianza del 95% [55.4, 59.3]. Se calculó una prueba de igualdad de varianza encontrando un valor p en 0.6861 es decir una diferencia estadística poco significativa.

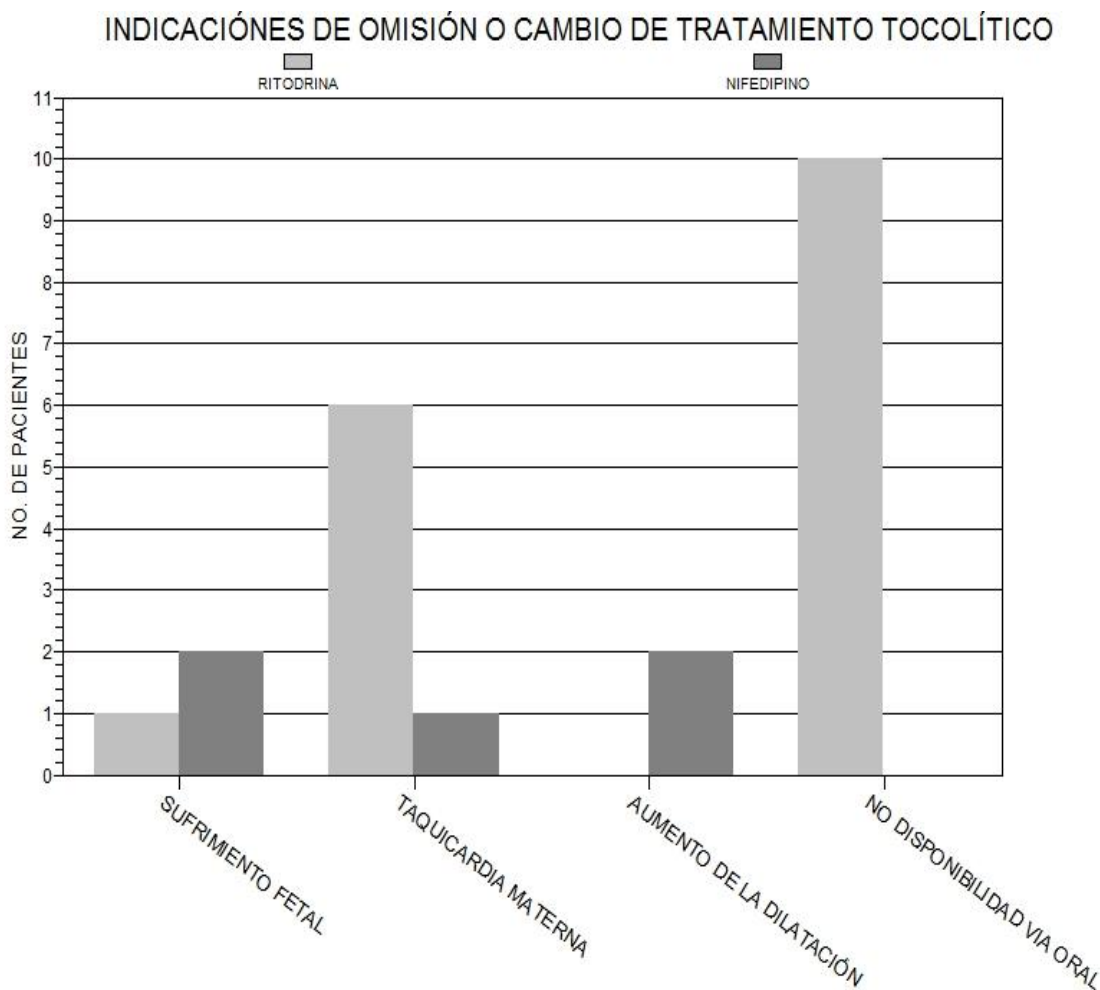
**TABLA No. 3**  
**EFFECTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE EL TRATAMIENTO**  
**TOCOLÍTOCO Y 24 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON**  
**RITODRINA Y NIFEDIPINO**  
**n = 83**

<b>Efectos Adversos Durante el Tratamiento Tocolítico</b>	<b>Ritodrina</b>	<b>Nifedipino</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Porcentaje</b>
Dolor Anginoso	1	0	1	1.6%
Cefalea	3	3	6	9.8%
Mareo	1	0	1	1.6%
Nausea	6	1	7	11.5%
Palpitaciones	12	0	12	19.7%
Agitación	1	0	1	1.6%
Ansiedad	6	0	6	9.8%
Cuerpo tembloroso	1	0	1	1.6%
Dificultad Respiratorio	5	0	5	8.2%
Rubor	1	0	1	1.6%
Taquicardia Fetal	8	1	9	14.8%
Taquicardia Materna	9	2	11	18.0%
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>9</b>	<b>61</b>	<b>100.0%</b>
<b>Efectos Adversos Después de 24horas de tratamiento</b>	<b>Ritodrina</b>	<b>Nifedipino</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Porcentaje</b>
Cefalea	7	0	7	26.9%
Mareo	0	1	1	3.9%
Nausea	4	0	4	15.4%
Palpitaciones	7	0	7	26.9%
Estreñimiento	1	0	1	3.9%
Sudoración	1	0	1	3.9%
Taquicardia Fetal	1	0	1	3.9%
Taquicardia Materna	1	0	1	3.9%
Vomitos	3	0	3	11.5%
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>26</b>	<b>100.0%</b>

**Intervalo de confianza de 95%**

Durante el tratamiento se observaron un total de 61 efectos adversos, 52 en las pacientes tratadas con Ritodrina y 9 con Nifedipino. Después de 24 horas de tratamiento se reportaron 26 efectos adversos de los cuales eran 25 en pacientes con ritodrina y 1 en paciente con Nifedipino. Durante el tratamiento los efectos adversos reportados con mayormente con Ritodrina fueron palpitations y taquicardia fetal y materna, mientras que con Nifedipino el principal efecto adverso fue la cefalea. Después de 24 horas de inicio de tratamiento se observan con Ritodrina los efectos más reportados fueron las palpitations y cefalea, mientras que con Nifedipino sólo se reportó 1 paciente con mareo. **(Ver Anexo 4)**

**GRÁFICA No.1**  
**INDICACIONES DE OMISIÓN O CAMBIO DE TRATAMIENTO Tocolítico EN**  
**PACIENTES TRATADAS POR TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO**



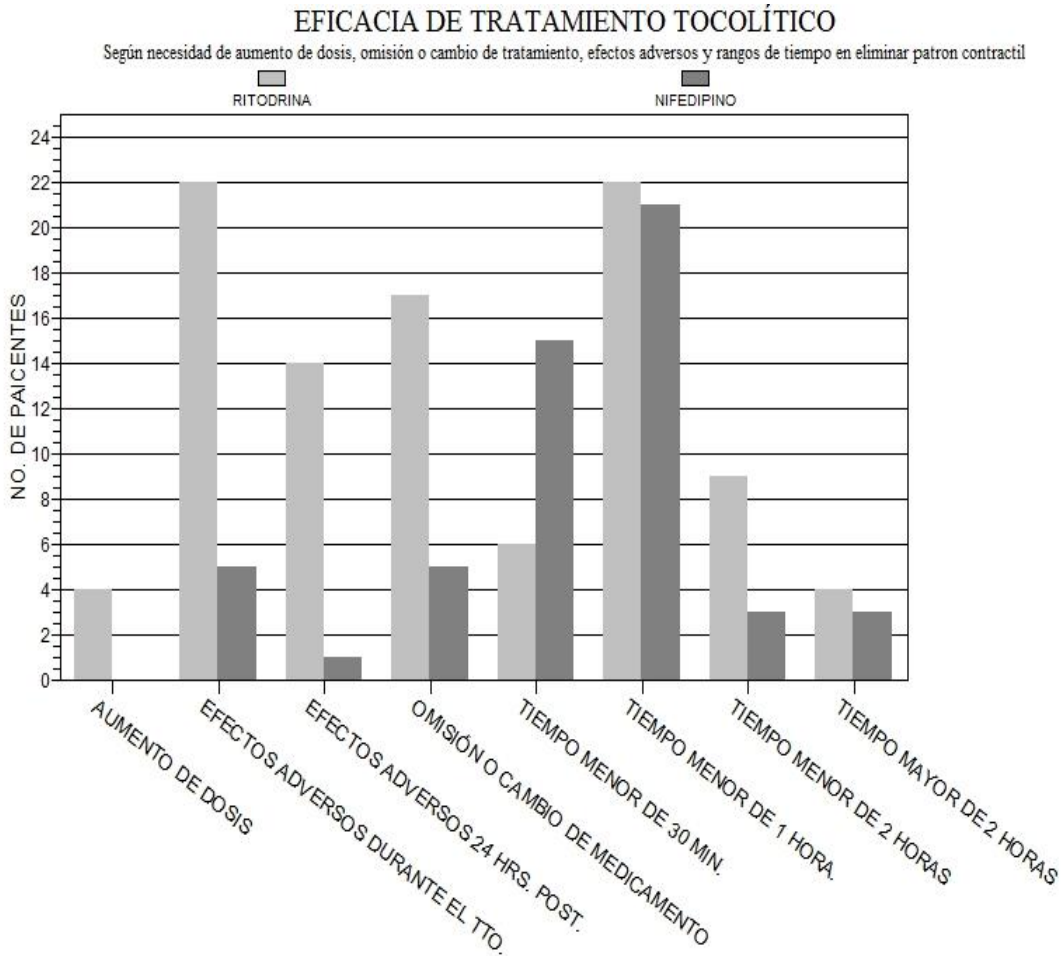
RITODRINA	1	6	0	10
NIFEDIPINO	2	1	2	0

Las indicaciones de omisión o cambio de tratamiento tocolítico con el que fueron ingresadas las pacientes del estudio fueron: sufrimiento fetal, taquicardia materna, aumento de la dilatación y no disponibilidad del medicamento por vía oral. Las indicaciones por las que fue omitido el tratamiento con Ritodrina fue sufrimiento fetal en 1 paciente, taquicardia materna en 6 pacientes. De las tratadas con Ritodrina, a 10 pacientes se les indicó cambiar el medicamento por no haber disponibilidad del medicamento por la vía oral. Con Nifedipino observamos que 5 pacientes necesitaron cambiar o omitir el medicamento las indicaciones fueron sufrimiento fetal, taquicardia materna y aumento de la dilatación.



## GRÁFICA No. 2

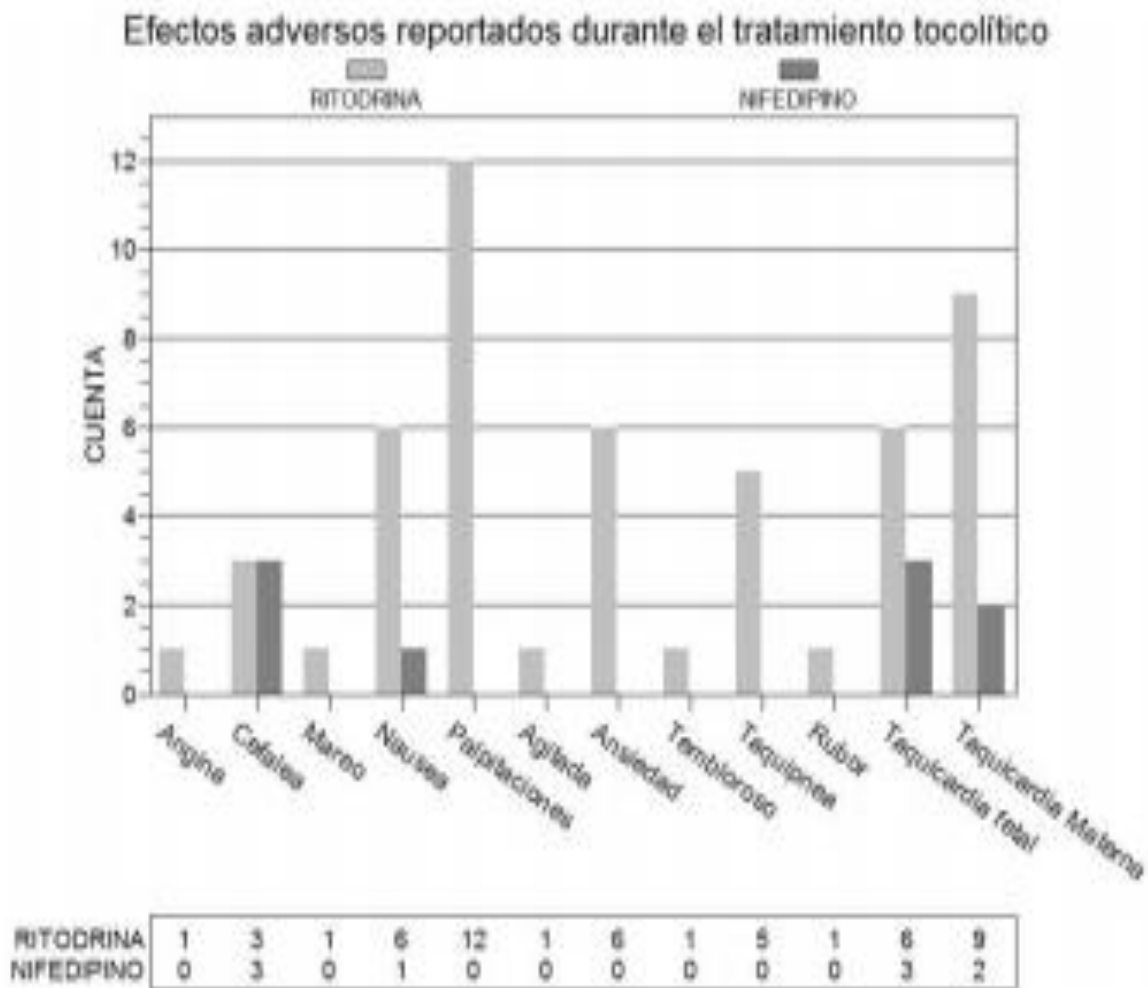
### EFICACIA DEL TRATAMIENTO Tocolítico EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL PEDRO DE BETHANCOUR



RITODRINA	4	22	14	17	6	22	9	4
NIFEDIPINO	0	5	1	5	15	21	3	3

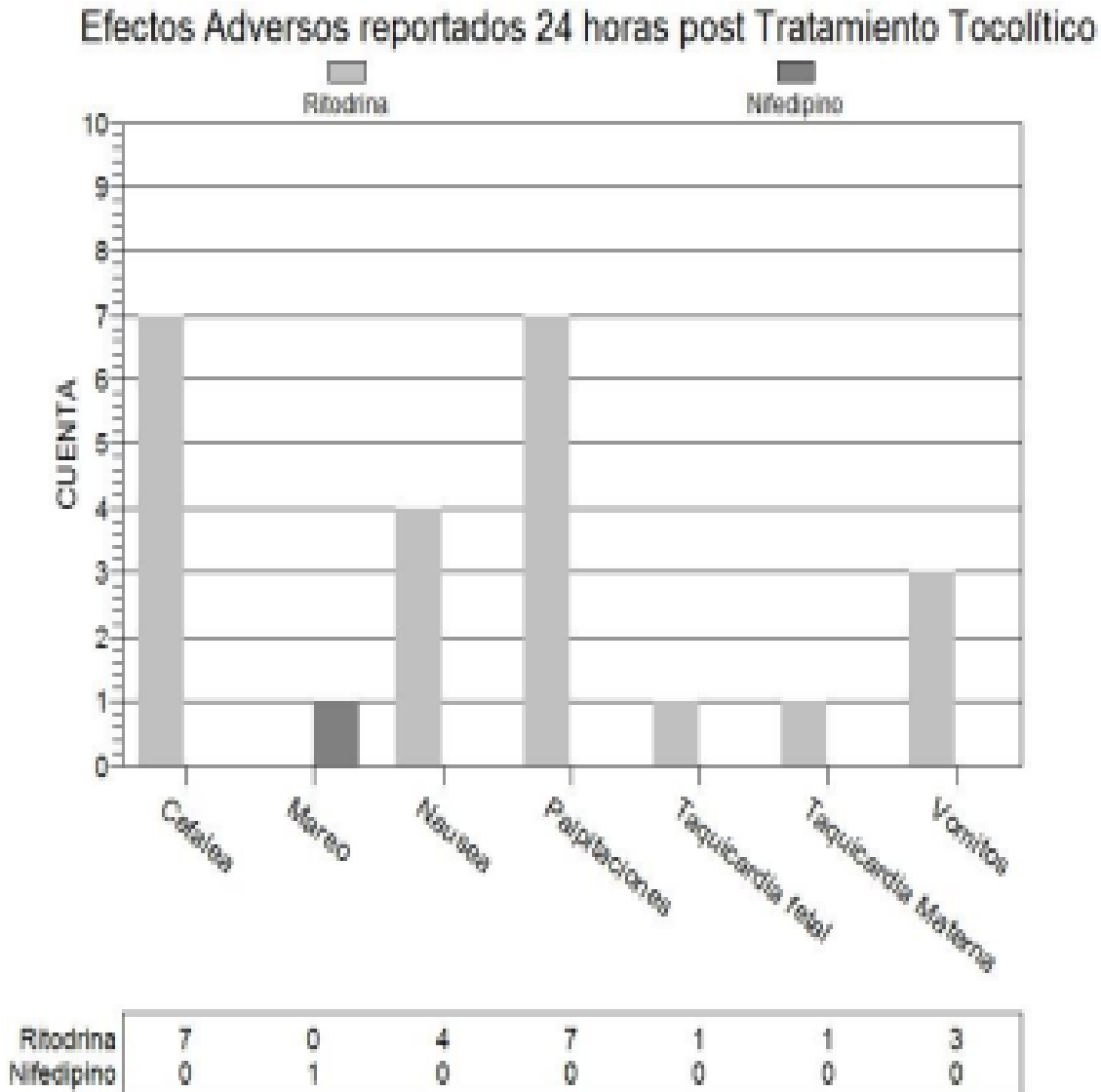
Un total de 4 pacientes necesitaron aumento de dosis de tratamiento tocolítico y todas ellas tratadas con Ritodrina. De los pacientes que presentaron efectos adversos durante el tratamiento, 22 pacientes fueron tratados con Ritodrina y 5 pacientes fueron tratados con Nifedipino. De los pacientes que presentaron efectos adversos 24 horas después del tratamiento, 14 pacientes fueron tratados con Ritodrina. Necesitaron omisión o cambio de tratamiento 22 pacientes de los cuales 17 fueron tratadas con Ritodrina. 21 pacientes eliminaron el patrón contráctil en tiempo menor de 30 min., de las cuales 15 fueron tratadas con Nifedipina. En el rango menor de una hora 43 pacientes eliminaron el patrón contráctil y de ellas 22 fueron tratadas con ritodrina y 21 con nifedipina. En tiempo mayor de dos horas eliminaron el patrón contráctil 7 pacientes de las cuales 4 tratadas con ritodrina y 3 con nifedipino.

**GRÁFICO No.3**  
**EFFECTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE EL TRATAMIENTO**  
**TOCOLÍTICO DE PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL PEDRO DE**  
**BETHANCOURT**



Se reporta por un total de 61 efectos adversos de los cuales 52 efectos adversos fueron reportados en pacientes tratados con Ritodrina y 9 efectos fueron reportados por pacientes tratados con Nifedipino. Los efectos adversos reportados durante el tratamiento tocolítico fueron: angina, cefalea, mareo, nausea, palpitaciones, paciente agitada, paciente ansiosa, paciente temblorosa, taquipnea, rubor, taquicardia fetal y taquicardia materna. Las palpitaciones fueron reportadas en 12 pacientes y de ellas el total fue tratado con Ritodrina, y fue el efecto adverso más reportado.

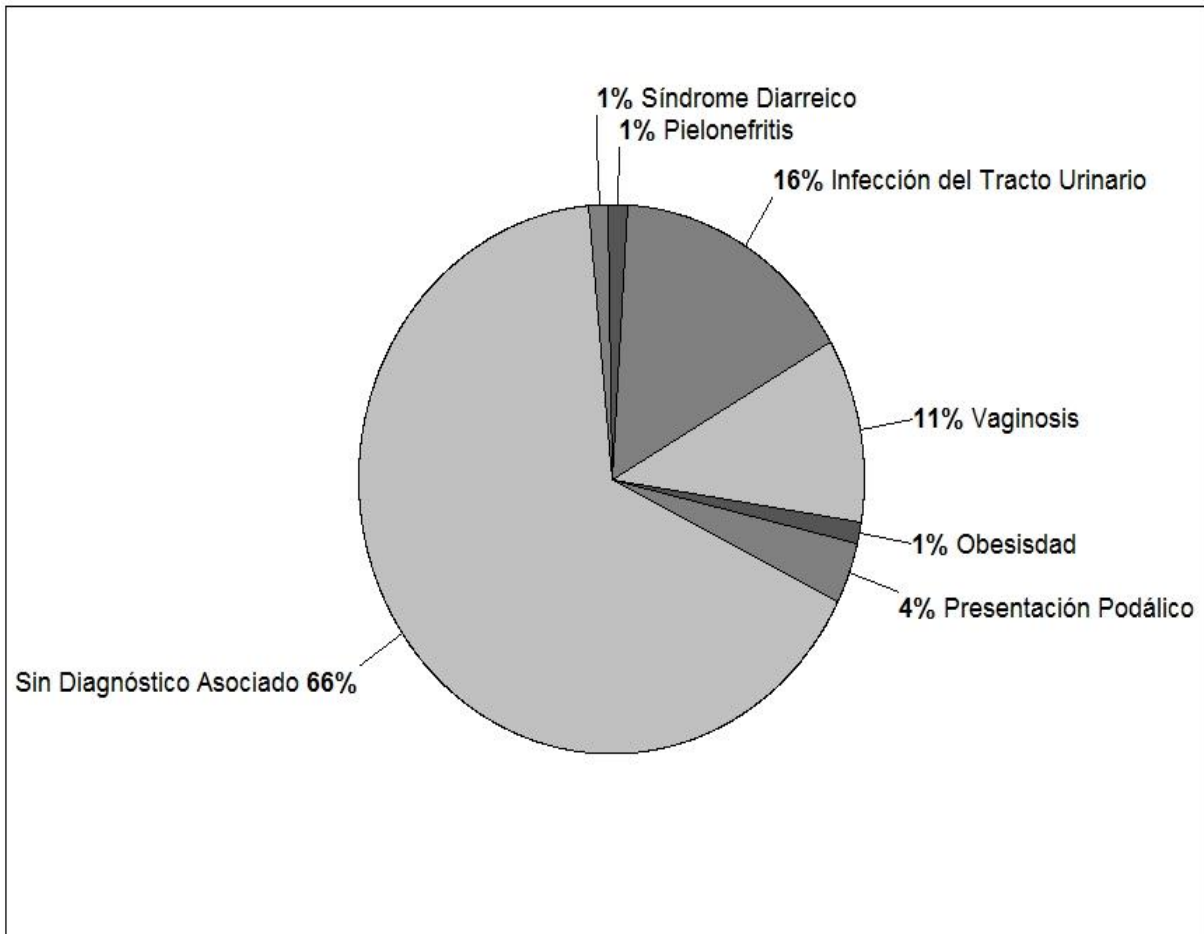
**GRÁFICA No. 4**  
**EFFECTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE LAS 24 HORAS DESPUÉS**  
**DE INICIADO EL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO**



Se reportaron 24 efectos adversos durante las 24 horas después de iniciado el tratamiento tocolítico. De estos, 23 efectos adversos fueron reportados por pacientes tratados con Ritodrina y 1 efecto reportado con Nifedipino. Los efectos adversos reportados mayormente con Ritodrina después de 24 horas de tratamiento tocolítico fueron palpitaciones y cefalea. Con Nifedipino solamente se reportó 1 efecto adverso el cual fue cefalea.

**GRÁFICA No. 5**  
**DIAGNÓSTICOS ASOCIADAS AL TRABAJO DE PARTO PRE-TÉRMINO AL**  
**MOMENTO DEL INGRESO**

Diagnósticos de Ingreso en Pacientes con Trabajo de Parto Pretérmino



El 66% de las pacientes estudiadas, no tenían ninguna patología o diagnóstico asociado al trabajo de Parto Pre-término. El diagnóstico que más frecuentemente se presentó en pacientes con trabajo de parto pre-término al ingreso al Hospital Pedro de Bethancourt fue Infección del Tracto Urinario con en un 16%, luego le sigue el diagnóstico de Vaginosis con un 11%, Presentación podálica con 4% y posteriormente Pielonefritis, Obesidad, y Síndrome Diarreico en 1% para cada una de estas patologías.

## VII. DISCUSIÓN y ANÁLISIS

El parto pre-término representa no sólo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal, además que es una causa importante de morbilidad a largo plazo, incluyendo parálisis cerebral, retraso en el desarrollo neurológico y enfermedad pulmonar crónica, que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre, de las familias y de la sociedad. Por tal motivo es importante identificar el adecuado tratamiento de esta patología por lo que este estudio tiene por objetivo determinar la eficacia y los efectos adversos del tratamiento con Ritodrina intravenosa versus Nifedipino por vía oral que son dos de los medicamentos más usados a nivel mundial para evitar los partos prematuros. (5–9,13,22)

El presente estudio comparó dos grupos de pacientes, diagnosticadas con trabajo de parto pretérmino quienes accedieron voluntariamente a participar y firmaron consentimiento informado. Estas pacientes estaban comprendidas entre las edades de 18 a 35 años de edad, encontrándose el 48% de las pacientes en el rango de edad de 20-23 años. El 70% de las pacientes se presentaron con edad gestacional entre 33 a 36 semanas de gestación. Se asignó de forma aleatoria y al azar el medicamento con el que ingresaron y se obtuvo un grupo de 41 pacientes tratadas con Ritodrina y 42 pacientes tratadas con Nifedipino. A todas se les llenó un formato de recopilación de datos que nos serviría posteriormente para la comparación de variables a estudiar, entre ellas, tiempo en eliminar el patrón contráctil, efectos adversos reportados por las pacientes y observado o verificados por el investigador, causas de omisión o cambio de medicamento.

Al comparar los resultados obtenidos en cada grupo de pacientes, se observó que el Nifedipino tiene ventajas observadas y cuantificadas en las variables que se estudiaron. El tiempo promedio para eliminar el patrón contráctil es 13 minutos menor para las pacientes tratadas con Nifedipino que con Ritodrina, además,

también se identificó que el 85% de todas las pacientes tratadas con Nifedipino ya no tenían patrón contráctil en un rango de tiempo menor de 1 hora a diferencia de las pacientes con Ritodrina que solamente el 68% lo habían eliminado en ese mismo rango de tiempo. Sin embargo, se calculó el valor de significancia p para los valores de los tiempos promedios en que cada medicamento eliminaba el patrón contráctil y se encontró un valor p de 0.6861 lo que nos indica que la diferencia estadística según sus varianzas no es un valor significativo, por lo que no podemos generalizar este dato para toda la población.

En cuanto a efectos adversos podemos observar que de las pacientes tratadas con Nifedipino, solo 5 pacientes (11%) reportaron algún efecto durante las primeras horas de tratamiento y solamente 1 paciente reportó algún efecto en las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Para la Ritodrina esta cantidad fue mayor, siendo 22 pacientes (54%) para las primeras horas y 14 pacientes (34%) después de 24 horas con tratamiento. En este aspecto si vemos que más de la mitad de las pacientes tratadas con Ritodrina reportaron algún efecto adverso durante el tratamiento y que en algunos casos fue causa de omisión del mismo. De la misma manera un gran porcentaje reportó efectos en las 24 horas de tratamiento y vemos la gran diferencia con las pacientes tratadas con Nifedipino.

En cuanto a las indicaciones de omisión o cambio de medicamento es probable que encontremos sesgo o falta de correlación con los resultados debido que durante el estudio el medicamento Ritodrina por vía oral, con el cual continuaban las pacientes después de 6 horas de medicamento por vía intravenosa, se agotó existencias tanto en el hospital como en las farmacias que nuestro país por lo que observamos que 17 pacientes tratadas con Ritodrina hubo necesidad de cambio de medicamento y la totalidad de estas pacientes se trasladó el medicamento a Nifedipino por vía oral. Otra de las dificultades presentadas durante el estudio es que las pacientes tratadas con Nifedipino compraron su medicamento en farmacias cercanas al hospital debido a que este producto no es parte del stock de medicamentos del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt.

Cuando se compara los resultados obtenidos en este estudio con estudios realizados en similares condiciones podemos mencionar el realizado en Bolivia por la Revista Médica Científica en el año 2011 en la cual también se comparan estos dos medicamentos.(25) Este estudio también incluyó pacientes entre los 18 a 35 años de edad y estando la mayoría comprendidas en el rango de 18-20 años de edad. (25) En este estudio podemos observar que se obtuvo similares resultados en cuanto al tiempo en el que elimina el patrón contráctil que ellos lo mencionan como tiempo de inicio del efecto tocolítico donde se puede observar que Nifedipino inicia este efecto en el 80% de las pacientes tratadas en un rango menor de 40 minutos (25) que es un resultado bastante parecido con el que se obtuvo en este estudio. También se encuentra gran similitud en los hallazgos reportados en un metaanálisis realizado en Barcelona por Olei et al., donde en 5 estudios de 7 que se compararon se observa que 45% de los pacientes tratados con Ritodrina reportaron efectos adversos en comparación del 16 % de las pacientes tratadas con Nifedipino (4). Respecto a efectos adversos también observamos que las palpitaciones son las más reportadas por las pacientes tratadas con Ritodrina y la Cefalea para las tratadas con Nifedipino. (4)(25)

A pesar de las dificultades y limitaciones que se presentaron en el estudio y que en su mayoría sobrepasan el alcance del investigador, es importante hacer notar que el estudio obtuvo resultados similares a los estudios realizados en otras latitudes en donde se evaluaron pacientes con similares características por lo que se considera que es un estudio que cuenta con validez por lo que puede ser tomado en cuenta para mejorar y reevaluar los protocolos de tratamiento de esta patología. Sin embargo se sugiere que se realicen nuevos y variados estudios que tomen en cuenta otras variables que pudieran modificar los resultados obtenidos, además de tratar de eliminar las posibles causas de sesgo presentados en este estudio.

## 7.1 CONCLUSIONES

- 7.1.1** El tiempo promedio que tarda la Ritodrina y el Nifedipino en eliminar la actividad uterina de las pacientes con trabajo de parto pretérmino tratadas es de 57.4 minutos y 44.7 minutos respectivamente.
- 7.1.2** Según el cálculo de Significancia para dos pruebas independientes cuantitativas y el cálculo de la varianza el valor p obtenido fue de 0.6861 por lo que se considera que la diferencia estadística en los tiempos promedios encontrados entre Ritodrina y Nifedipino NO es significativo, por lo que no podemos generalizar estos resultados.
- 7.1.3** Los principales efectos adversos del tratamiento tocolítico con Ritodrina son las palpitations y la taquicardia materna, mientras que para el Nifedipino son la cefalea y nausea.
- 7.1.4** Las indicaciones por las que se omitió o se cambió el medicamento para tratamiento tocolítico con Ritodrina son el sufrimiento fetal, taquicardia materna y la falta de disponibilidad del medicamento para vía oral. Para el tratamiento con Nifedipino las indicaciones de omisión fueron el sufrimiento fetal, taquicardia materna y el aumento de la dilatación.
- 7.1.5** Se observó que el Nifedipino es más eficaz para el tratamiento del trabajo de parto pretérmino debido a que ninguna paciente necesitó aumentar la dosis inicial a diferencia de las 4 pacientes tratadas con Ritodrina que se les aumentó la dosis por continuar con patrón contráctil; De las pacientes que presentaron efectos adversos solo el 18% fueron tratadas con Nifedipino a diferencia del 82% que fueron tratados con Ritodrina; De los pacientes que necesitaron cambio u omisión del medicamento sólo 23% fueron tratadas con Nifedipino a diferencia del 77% de los tratadas con Ritodrina. Por último se observó que en cuanto a los rangos de tiempo requerido para eliminar el patrón contráctil el Nifedipino elimino el patrón en menos de 30 minutos en 35% de las pacientes a diferencia de la Ritodrina que solamente logró eliminarlo en el 14% El 85% de las pacientes que fueron tratadas con Nifedipino eliminaron el patrón contráctil en menos de 1 hora.



- 7.1.6** De los 61 efectos adversos reportados, 52 efectos adversos fueron reportados por pacientes tratadas con Ritodrina y solamente 9 efectos adversos fueron reportados por pacientes tratadas con Nifedipino. Las pacientes tratadas con Nifedipino solamente reportaron Cefalea, Nausea, taquicardia materna y taquicardia fetal a diferencia de las pacientes tratadas con Ritodrina que refirieron además de los anteriores Dolor anginoso, mareo, palpitaciones, agitación, ansiedad, cuerpo tembloroso y rubor.
- 7.1.7** Los diagnósticos o patologías asociadas más frecuentemente a las pacientes que ingresaron con trabajo de parto pretérmino al Hospital Pedro de Bethancourt fueron Infección del Tracto Urinario, Vaginosis, Presentación Podálica, Obesidad, Pielonefritis, y Síndrome Diarreico.

## **7.2 RECOMENDACIONES**

- 7.2.1 Realizar revisiones periódicas de los protocolos de manejo del trabajo de parto pre-término en cada una de las instalaciones con unidades Ginecobstetricias tomando en cuenta las características particulares de cada población.
- 7.2.2 Capacitar a los médicos residentes para la investigación de otras patologías asociadas al trabajo de parto pretérmino que no fueron identificadas en este estudio pero no se pueden descartar que estuvieran presentes al momento del ingreso.
- 7.2.3 Incluir el Nifedipino dentro del stock de medicamentos de todos los hospitales nacionales de Guatemala.
- 7.2.4 Realizar nuevos estudios sobre pacientes con trabajo de parto pretérmino que evalúe tanto la eficacia como otras patologías asociadas.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palencia AM. Parto prematuro. 2006 Jan;42(1):1–8.
2. Armenteros M, Fuentes M. Actualización en Terapia tocolítica, Pros y Contras [Internet]. hvn.es. 2010 [cited 2013 Apr 9]. p. 1–10. Available from: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/curso2012\\_mmf\\_03\\_actualizaciontocolisis.dr\\_barranco.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_mmf_03_actualizaciontocolisis.dr_barranco.pdf)
3. Hernandez Jon BE. Factores Maternos que Influyen en el Trabajo de Parto Pretermino.pdf. 2008.
4. García, N. Aguilera C. Tratamiento tocolítico del parto prematuro. Med clin. 2001;117: 514-516.
5. Cabero Roura L. Riesgo Elevado Obstetrico. 2000. 47-87 p.
6. Arias, Fernando, M.D. P. Guía Práctica para el embarazo de Alto Riesgo. 1994. 71-100 p.
7. Goldenberg RL. The Management of Preterm Labor. 2002;100(5).
8. Tara PN, Thornton S. Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2004 Dec [cited 2015 Mar 17];9(6):481–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691786>
9. Franco, P.; García, J; Ochoa, M; Sanchez, O; Sánchez T., H; Segura J. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Manejo del Parto Pretérmino. Evidencias y Recomendaciones [Internet]. DF, Mexico; 2009. Available from: [www.ceneter.salud.gob.mx](http://www.ceneter.salud.gob.mx)
10. Aceituno L, Segura MH, Rodríguez-Zarauz R, Delgado L, Vargas ME, Giménez-Ruiz FJ, et al. Edema agudo de pulmón y tratamiento secuencial con nifedipino y ritodrina en la amenaza de parto pretérmino. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2008 Feb [cited 2013 Apr 2];35(1):26–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210573X08730351>
11. Duen L, Bergua CB. Análisis de dos estrategias para el manejo de la amenaza de parto. 2013;53(7).
12. Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 Jan 2];21(5):773–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475566>
13. Vergara S. G. Protocolo Parto Pretérmino [Internet]. 2006. Available from: [http://www.maternidadrafaelcalvo.gov.co/protocolos/PROTOCOLO\\_PARTO\\_PRETERMINO.pdf](http://www.maternidadrafaelcalvo.gov.co/protocolos/PROTOCOLO_PARTO_PRETERMINO.pdf)
14. Dávila Gómez HL, García Valdés A, Álvarez Castillo F, Matos Rodríguez Z.

Caracterización del parto pretérmino en la Isla de la Juventud, 2007-2009. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Apr 9];54(6):294–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304501311001142>

15. Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM. El parto pretérmino : detección de riesgos y tratamientos preventivos. 1999;5(6):373–85.
16. Romo Laris P. Factores de Riesgo de Parto Pre-término en pacientes que presentaron amenaza de parto pre-término. Universidad de Colima; 2007.
17. Peiró E, Valenzuela P, Medina L, Cámara MJ, Redondo YCS. Diagnóstico de la amenaza de parto prematuro. 2003;30(10):339–43.
18. de la Fuente P, de la Fuente L. Encuesta SEGO. Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en los hospitales españoles. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2008 Jan [cited 2013 Apr 9];51(1):28–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304501308710513>
19. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Aug 2;357(5):477–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671256>
20. Lucio LR, Escudero a., Rodríguez-Vega E, Vázquez-Caamaño MP, Vaquerizo O, Herrera FJ. Asociación entre las infecciones del tracto urinario y el parto pretérmino. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. Elsevier; 2005 Aug [cited 2013 Apr 2];48(8):373–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304501305724171>
21. Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2005 Sep [cited 2015 Mar 17];32(3):519–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125047>
22. CI LB, Laur W, Tamosiunas G. Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR Recomendaciones para el uso racional de los uteroinhibidores en la Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR. (18).
23. Jf K, Vj F, Dnm P, Ga D, Carbonne B. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición del trabajo de parto prematuro. 2008;
24. Francesc Puigventós, Lourdes González, Francisco Campoamor, Manel Pinteño, Francisca Comas MU, Mallorca HUSD. Nifedipino para el tratamiento tocolítico en amenaza de parto prematuro como indicacion no recogida en ficha tecnica [Internet]. Palma de la orca; 2012. Available from: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTPARTOPREMATURO\\_ACTUALIZACION\\_Mayo2008.doc](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTPARTOPREMATURO_ACTUALIZACION_Mayo2008.doc)
25. Nicolaidis A, Hull RD, Fareed J. Estudio Comparativo de la Acción tocolítica y efectos adversos del Nifedipino versus Ritodrina, en la Amenaza de parto Pre-término. “Hospital Materno Infantil Germán Urquidi.” *Clin Appl Thromb*

Hemost [Internet]. 2013 Apr;19(2):135–41. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542993>

25. Eréndira M., Ruiz O. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino, 2010;55.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1. ÍNDICE DE LOWENBERG

CRITERIOS	PUNTEO				
	0	1	2	3	4
<b>Patrón contráctil</b>	-	Irregular	Regular	-	-
<b>Ruptura de membranas</b>	-	-	Ruptura alta	-	Ruptura baja
<b>Hemorragia</b>	-	Manchado, hemorragia moderada	Hemorragia severa (>100CC)	-	-
<b>Dilatación cervical</b>	0	1	2	3	4

PORCENTAJE DE ÉXITO DE UTEROINHIBICIÓN						
1Pto.	2pts	3pts	4pts	5pts	6pts	7pts
100%	91%	84%	37%	11%	7%	0%

*FUENTE: GINEC OBSTET MEX 1979; 46: 173-181*

## **ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Estudio sobre Trabajo de Parto Pre-término en Pacientes que asisten al Hospital Nacional Pedro de Bethancourt

### **Parte 1: Información para pacientes:**

El presente estudio es realizado por Residente 2 de Ginecoobstetricia y consiste en la selección de pacientes que asisten a la emergencia del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt con Trabajo de Parto Prematuro, a quien se debe administrar algún tratamiento para evitar el nacimiento de un niño prematuro. Por tal motivo se administran medicamento que tienen como objetivo eliminar la actividad uterina y que provocan efectos secundarios mínimos sobre la paciente y su feto.

Por lo anterior mencionado se le informa que usted ha sido seleccionada para participar de este estudio pudiendo usted consultar con quien considere necesario acerca de la investigación y que pueden tomarse el tiempo que deseen para reflexionar si quieren participar o no.

Es importante informarle que la participación en este estudio es voluntaria y el hecho de que usted acepte o no acepte estar en este estudio, no afectará el tratamiento y atención que se le darán en esta institución.

Para el estudio usted será ingresada a la sala de labor y parto de este hospital en donde se le monitorizará los signos vitales y se monitorizará la frecuencia cardíaca de su bebe. Se realizarán exámenes de laboratorio (orina, hematología y química). Mientras permanezca con el tratamiento se le estará consultando sobre sintomatología que pueda llegar a presentar (nausea, mareo, taquicardia, agitación, dolores de parto, etc.) que se deberán ir anotando. Deberá permanecer en sala de labor y parto por lo menos 4 horas sin actividad uterina. Luego se trasladara a pisos de maternidad para poder seguir siendo monitorizada y completar como mínimo 24 horas sin trabajo de parto para posteriormente evaluar su egreso a casa, con tratamiento establecido. Todos estos son procedimientos de rutina para todas las pacientes.

Usted ha sido seleccionada para ser tratada con (Nifedipino o Ritodrina). que es un medicamento que se utiliza por vía (oral o intravenoso) . Estos son los medicamentos que se están comparando en el presente estudio y para los que se le pide autorización para su administración.

**Parte 2: Formulario de consentimiento.**

NOMBRE DE LA INSTITUCION: \_\_\_\_\_

SERVICIO EN EL QUE SE REALIZA EL PROCEDIMIENTO: \_\_\_\_\_

FECHA: DIA:           MES:           AÑO:

Yo \_\_\_\_\_ mayor de edad, identificado con DPI \_\_\_\_\_ y como \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ la \_\_\_\_\_ paciente \_\_\_\_\_ en forma voluntaria y sin

ninguna presión, consiento y autorizo al Dr.(a) \_\_\_\_\_, con profesión o especialidad \_\_\_\_\_, para la administración de tratamiento tocolítico con (Ritodrina o Nifedipino ) , teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre los riesgos que se pueden presentar, siendo estos: Nauseas, Vómitos, Taquicardia materna y fetal, Aparición de sufrimiento fetal agudo, por disminución del aporte de oxígeno del feto durante las contracciones uterinas, Falta de contracción uterina después del parto o cesárea con hemorragia severa, etc. La aparición de alguna de estas complicaciones conlleva habitualmente a la realización de una cesárea abdominal para salvaguardar la vida de la madre o del niño.

Comprendo y acepto que durante el procedimiento pueden aparecer circunstancias imprevisibles o inesperadas, que puedan requerir una extensión del procedimiento original o la realización de otro procedimiento no mencionado arriba.

Al firmar este documento reconozco que los he leído o que me ha sido leído y explicado y que comprendo perfectamente su contenido. Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria. Acepto que la medicina no es una ciencia exacta y que no se me han garantizado los resultados que se esperan de los procedimientos terapéuticos que se me van a administrar.

Comprendiendo estas limitaciones, doy mi consentimiento para la realización del procedimiento y firmo a continuación:

<b>Firma de paciente</b>	<b>Firma del Testigo</b>
<b>Nombre de Paciente</b>	<b>Nombre del Testigo</b>
<b>CC o Huella</b>	<b>CC o Huella</b>



### ANEXO 3. Formulario de Recolección de Datos

Hoja de Recolección de Datos					
<b>Estudio: Tratamiento Tocolítico en pacientes con Trabajo de parto pretérmino en pacientes que asisten a hospital Nacional Pedro de Bethancourt.</b>					
<b>Investigador: Dra. Eugenia Caballeros Orrego. R2 de Ginecoobstetricia</b>					
No. De Paciente		Registro clínico:			
DATOS DE INGRESO					
Fecha de Ingreso		Edad Gestacional de ingreso			
		Fecha Probable de parto			
Diagnósticos de Ingreso		Medicamento con que ingresa			
		Vía de Administración			
		Hora de inicio			
<b>Examen físico de ingreso</b>		Dosis inicial			
PA		FC materna		Dosis de mantenimiento	
T°		FCF		Aumento	
Patron contractil				Hora de finalización del patron contractil	
Indice de Lowenbert				Cantidad de horas con tratamiento	
Efectos Adversos: (Reportados por paciente)			Efectos adversos Confirmados por médico		
SINTOMA	SI	NO	SIGNO	SI	NO
Nausea			Hipotensión		
Vómitos			Rubor		
mareos			taquicardia materna		
palpitaciones			Taquicardia fetal		
Dificultad respiratoria			OTROS:		
Dolor anginoso					
Cefalea					
OTROS					
<b>Traslado a Pisos de Maternidad</b>					
Diagnósticos de Traslado			Medicamento con que se traslada		
			Vía de Administración		
			Hora de inicio del traslape		
<b>Examen físico de Traslado</b>			Hora de traslado		
PA		FC materna		Necesidad de omitir o cambiar tratamiento	
T°		FCF		SI	NO
Patron contractil				Indicación de Omisión o cambio de tratamiento	
Indice de Lowenbert					
Efectos Adversos: (Reportados por paciente)			Efectos adversos Confirmados por médico		
SINTOMA	SI	NO	SIGNO	SI	NO
Nausea			Hipotensión		
Vómitos			Rubor		
mareos			taquicardia materna		
palpitaciones			Taquicardia fetal		
Dificultad respiratoria			OTROS:		
Dolor anginoso					
Cefalea					
OTROS					

ANEXO No. 4

<b>FARMACOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS COMO TOCOLÍTICOS (25)</b>		
<b>Medicamentos</b>	<b>RITODRINA</b>	<b>NIFEDIPINO</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Es un adrenérgico $\beta$ -2 selectivo. Se desarrolla de manera específica para usarse como uteroinhibidor. Su acción es mediada por el incremento inducido de la Adenilato Ciclasa en el ciclo del AMP, lo cual inhibe la cadena ligera de miosina-cinasa, disminuyendo así la actividad uterina	Es una hidropiridina. Estos agentes bloquean el flujo transmembrana de los iones calcio a través de los canales de calcio tipo L, que se encuentran en músculo liso vascular y músculo liso no vascular (útero, bronquios, tracto gastrointestinal y tracto urinario)
<b>Farmacodinámica</b>	Disminuye la frecuencia y la intensidad de las contracciones uterinas en relación dosis dependiente (a medida que aumenta la dosis, disminuyen la actividad uterina). Puede producir pequeña estimulación de receptores $\beta$ -2	Es un agonista del calcio del grupo de las 1,4 dihidropiridinas. Los antagonistas del calcio reducen la entrada de los iones calcio al interior de la célula al bloquear los canales L contenidos en la membrana celular. La disminución del calcio intracelular disminuye el mecanismo contráctil de las células musculares.
<b>Farmacocinética</b>	Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a la hora y su vida media efectiva es de 1.3 a 2 horas. La forma oral tiene eficacia 30% respecto a la endovenosa. Se metaboliza a hígado en glucorónidos inactivos o sulfatos conjugados. Ritodrina inalterada y sus metabolitos se excretan por vía renal.	Se absorbe casi completamente por vía oral. La biodisponibilidad cuando se administra por esta vía es del 60-70% de la dosis administrada y depende del paso hepático, donde se inactiva el 30-40% de la cantidad absorbida. Por vía sublingual, la absorción es más rápida pero menos completa. En ambos casos la absorción varía ampliamente en función de las características individuales. No se debe repetir la dosis antes de 30 minutos.
<b>Efectos Adversos</b>	<b>En el feto y/o neonato:</b> Este grupo de medicamentos atraviesan inmediatamente la placenta, por lo que podemos encontrar cualquiera de los siguientes efectos: taquicardia	<b>En el Feto:</b> puede atravesar la placenta pero no se ha demostrado que pueda causar efectos teratogénicos. <b>En la Madre:</b> Los efectos

<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p>fetal, hiperinsulinemia, hiperglucemia fetal, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hemorragia intraventricular, hipotensión, hipertrofia septal y miocárdica, isquemia miocárdica e íleo.  <b>En la madre:</b> destacan arritmias cardíacas, insuficiencia pulmonar, edema pulmonar, isquemia miocárdica, hipotensión, taquicardia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipocalcemia, tremor, nerviosismo, náuseas, vómito, alteración de la función tiroidea.</p>	<p>contralaterales son leves y transitorios. Los principales son rubor, cefalea, náusea y mareo. Pueden presentar hipotensión leve transitoria 20 minutos después de la administración oral. Se han reportado algunos casos serios de pacientes que reportan isquemia miocárdica y hepatitis.</p>
<p><b>Contraindicaciones</b></p>	<p>No deben utilizarse en mujeres con enfermedad cardíaca y con extrema precaución en embarazadas con diabetes mellitus o patología tiroidea mal controladas. En mujeres con diabetes controlada, se requieren controles seriados de glucosa, potasio y cetonas urinarias.</p>	<p>Está contraindicado en pacientes con defectos de la conducción cardíaca, con enfermedad hepática o hipotensión (&lt;90/50mmHg) o enfermedad renal. No debe usarse en combinación con otros Tocolíticos, ni con sulfato de magnesio, ya que se han reportado casos en los que se produce hipocalcemia, bloqueo neuromuscular y toxicidad cardíaca, incluyendo muerte materna.  Se han reportado casos de edema agudo de pulmón en pacientes tratadas con bloqueadores del calcio y gestaciones múltiples por lo que esta contraindicado en embarazos múltiples.</p>

## PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“TRATAMIENTO Tocolítico del Trabajo de Parto Pre-Término”**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al señalado, lo que conduzca a la reproducción o comercialización.